

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України

На правах рукопису

НЕТЛЮХ АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.133.33-007.64-001.5-06-089

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РОЗРИВАМИ
ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ З
УСКЛАДНЕНИМ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

14.01.05 — нейрохірургія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант:

Шевага Володимир Миколайович

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України

Львів — 2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	7
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ БІОХІМІЧНІ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ТА ХІРУРГІЧНІ ЗАСОБИ ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ АНЕВРИЗМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	19
1.1. Роль імунно-біохімічних чинників при формуванні ускладнень аневризматичного субарахноїдального крововиливу	19
1.1.1. Ендотелійна дисфункція і окиснювальний стрес	19
1.1.2. Процеси перекисного окиснення ліпідів та білків	26
1.1.3. Імунозапальні реакції в патогенезі ускладнень розривів артеріальних аневризм	29
1.1.4. Маркери ушкодження нейронів і клітинна інтоксикація при розривах артеріальних аневризм	32
1.2. Патогенез ускладнень розривів внутрішньочерепних артеріальних аневризм, їх діагностика і корекція	38
1.2.1. Ускладнення субарахноїдального крововиливу	38
1.2.2. Інтраопераційні ускладнення	40
1.2.3. Засоби діагностики і корекції ускладнень	45
1.2.4. Значення показників церебральної перфузії, методи неінвазивного та інвазивного моніторингу артеріального тиску при її оцінці	47
1.2.5. Фактори ризику розриву і повторного розриву аневризм та їх реканалізації	53
1.2.6. Діагностика вазоспазму і його лікування в клініці та експерименті	54
1.2.7. Вибір методу операції	61

1.2.8. Напрями досліджень	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
2.1. Характеристика групи порівняння	67
2.2. Характеристика обстежених хворих	68
2.2.1. Загальна характеристика пацієнтів, включених в дослідження	68
2.2.2. Група хворих хірургічного лікування нерозірваних артеріальних аневризм (контроль 2)	71
2.2.3. Локалізація та морфометричні параметри артеріальних аневризм, які розірвалися	72
2.3. Клінічні методи дослідження	73
2.3.1. Біохімічні методи досліджень	73
2.3.2. Інструментальні методи досліджень	75
2.4. Експериментальна частина	78
2.5. Статистична обробка даних	83
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ ТРАНСКРАНІАЛЬНИМ І ЕНДОВАСКУЛЯРНИМ МЕТОДОМ З ПРИВОДУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ З РІЗНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ	84
3.1. Біохімічні показники в групі хворих хірургічного лікування артеріальних аневризм	84
3.1.1. Біохімічні показники в групі хворих хірургічного лікування нерозірваних артеріальних аневризм	84
3.1.2. Біохімічні показники в гострому періоді геморагічного інсульту	85
3.1.2.1. Прояви окиснювального стресу. Перекисне окислення ліпідів та білків	85
3.1.2.2. Прояви нітрозуючого стресу та ендотелійної дисфункції	87
3.1.2.3. Маркери клітинної інтоксикації і нейронального пошкодження	89

3.1.2.4. Маркери імунозапальної відповіді	91
3.2. Біохімічні прояви при ускладненому перебігу	93
3.2.1. Маркери окиснювального стресу	93
3.2.2. Маркери нітрозуючого стресу та ендотелійної дисфункції	98
3.2.3. Маркери клітинної інтоксикації та нейронального пошкодження	101
3.2.4. Маркери імунозапальної відповіді	103
3.2.5. Біохімічні зміни в лікворі	105
3.3. Інструментальні показники при розривах артеріальних аневризм та їх прогностичне значення	111
3.3.1. Ангіометричні показники, їх інтраопераційні зміни як прояв ангіоспазму та їх значення для прогнозу	111
3.3.2. Інвазивний моніторинг артеріального тиску, його діагностичне і прогностичне значення	116
3.3.3. Комп'ютерна томографія	124
3.3.4. Дані транскраніальної доплерографії у хворих з крововиливами на ґрунті розриву артеріальних аневризм	125
3.4. Клінічні і біохімічні показники в пацієнтів, оперованих різними методами	132
3.4.1. Терміни операції та їх вплив на результати лікування	132
3.4.2. Вибір методу операції як фактор прогнозу перебігу захворювання і профілактики ускладнень	138
3.5. Біохімічні показники оперованих хворих з урахуванням методу нейрохірургічного втручання і результатів лікування	143
3.5.1. Ендотелійна дисфункція	143
3.5.2. Імунозапальна реакція, інтоксикація та нейрональне пошкодження	150
3.5.3. Перекисне окиснення ліпідів в групах емболізацій і транскраніальних втручань	158
3.6. Ускладнення крововиливу і внутрішньочерепна гіпертензія	161

3.6.1. Вентрикулоділяція і гідроцефалія	161
3.6.2. Інструментальні методи і критерії діагностики гідроцефалії з метою прогнозу	166
3.6.3. Ангіографічний (субклінічний) ангіоспазм, клінічний ангіоспазм та вторинний ішемічний інсульт різного ступеня тяжкості	169
Висновки до розділу 3	173
РОЗДІЛ 4. КОРЕКЦІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ	183
4.1. Корекція біохімічних порушень препаратом поліпептидного походження	183
4.2. Корекція інтраопераційних ускладнень, пов'язаних із поломкою інструментарію	187
4.3. Профілактика ускладнень при операціях з приводу церебральних мікроаневризм	192
4.4. Інтраопераційна ангіопластика і тромболізис	197
4.5. Тривале люмбальне дренивання ліквору	200
4.6. Прогноз реканалізації аневризм у віддаленому періоді	201
Висновки до розділу 4	205
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ І БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОМУ КРОВОВИЛИВІ ТА ПІД ВПЛИВОМ ДОНАТОРА НІТРОКСИДУ (L-АРГІНІН)	208
5.1. Морфологія оболонок головного мозку	208
5.2. Патологічні зміни мікроструктури сенсомоторної кори білих щурів при експериментальному субарахноїдальному крововиливі та експериментальних впливах	214
5.3. Морфологічні зміни різних відділів судинного русла щурів в умовах експериментального субарахноїдального крововиливу і після терапії донатором нітроксиду	222
5.3.1. Світлооптична мікроскопія	222

5.3.2. Електронна мікроскопія. Гемато-енцефалічний бар'єр	227
5.4. Поведінкові реакції і біохімічні показники в тварин з експериментальним САКом та їх зміни під впливом терапії донатором нітроксиду	237
5.4.1. Поведінкові реакції тварин	237
5.4.2. Біохімічні зміни в експериментальних тварин	239
Висновки до розділу 5	242
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	246
ВИСНОВКИ	269
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	272
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	276

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА	—	артеріальна аневризма
аСАК	—	аневризматичний субарахноїдальний крововилив
ВД	—	вентрикулодилатація
ВМК	—	внутрішньомозкова гематома
ВСА	—	внутрішня сонна артерія
ВЧГ	—	внутрішньочерепної гіпертензії
ВЧТ	—	внутрішньочерепний тиск
ВШК	—	внутрішньошлуночковий крововилив
ГЕБ		гематоенцефалічний бар'єр
ЕС	—	група хворих, яким проведена емболізація аневризм
ІЛ-6	—	інтерлейкін-6
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛШК	—	лінійна швидкість кровоплину
МВ	—	група хворих, яким проведено мікрохірургічне виключення аневризм
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МСМ	—	молекули середньої маси
мШР	—	модифікована шкала Rankin
НСЕ	—	нейронспецифічна енолаза
ПМА	—	передня мозкова артерія
ПОБ	—	перекисне окиснення білків
ПОЛ	—	перекисне окиснення ліпідів
САК	—	субарахноїдальний крововилив
СМА	—	середня мозкова артерія
СМР	—	спинномозкова рідина
СРБ	—	С-реактивний білок
ТКДГ	—	транскраніальна доплерографія
ЦАГ	—	Церебральна ангиографія

- ЦМ — Церебральна мікроаневризма (розміром < 3 мм)
- ЦПТ — церебрального перфузійного тиску
- NO — нітроксид
- WFNS — шкала всесвітньої федерації нейрохірургічних товариств

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України [86, 92], щороку в Україні відбувається від 100 до 120 тис. нових випадків інсульту. Майже третина хворих — це люди працездатного віку. Смертність від мозкового інсульту у 2007 році склала 91,3 на 100 тис. населення. При цьому смертність при цереброваскулярній хворобі внаслідок субарахноїдального крововиливу (САК) склала 2,8 на 100 тис. населення [86]. Для досягнення позитивних змін в цій епідеміологічній ситуації в 2006 р. в країні була прийнята Державна Програма «Запобігання і лікування серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань на 2006–2010 рр.». Одним з основних завдань програми є створення високотехнологічної допомоги хворим з серцево-судинними і судинно-мозковими захворюваннями.

Частота виникнення САК становить від 5,2 до 19,4 на 100000 населення за рік [96]. В Україні кількість хворих, які потребують нейрохірургічного лікування з приводу САК, становить понад 5 тис. осіб на рік. При геморагічному інсульті, спричиненому судинними аномаліями головного мозку, найефективнішим методом лікування є раннє радикальне виключення їх з кровоплину відкритим доступом або ендovasкулярним методом [20, 45, 119].

Універсальним проявом розриву артеріальної аневризми (АА) є САК, внаслідок котрого розвивається церебральний вазоспазм, який спричиняє вторинне ішемічне ушкодження головного мозку [3, 23, 51, 68]. У хворих з розривами аневризм судин головного мозку вазоспазм ускладнює перебіг геморагічного інсульту в 35,7% випадків, супроводжуючись ішемічним ураженням мозку в 53,5% хворих, що по частоті переважає таке грізне ускладнення розірваної аневризми, як повторний її розрив — 17,5% [89].

Згідно окремих літературних джерел, екстрені мікрохірургічні операції в терміни від 1 до 3 доби в 23,4% спостережень супроводжувались летальним результатом [3], тоді як при проведенні ендovasкулярних втручань післяопераційна летальність становила 9,5%. Добрий результат досягнутий у

хворих за відсутності вазоспазму або наявності помірно вираженого ангіоспазму. Операції, виконані в терміни від 4 до 12 доби, завершилися летальним результатом в 12,5% хворих, оперованих мікрохірургічним, та в 13,2% хворих, оперованих ендovasкулярним методом. Добрий результат досягнутий переважно у хворих за відсутності вираженого ангіоспазму. Летальність після ендovasкулярних операцій, виконаних в «найгострішому» періоді, в 2,5 разів нижча, ніж після мікрохірургічних. У пізніші терміни з моменту розриву АА достовірні відмінності результатів обох методів не виявлені [3].

Найчастішим ускладненням розривів АА [119] виявився ангіоспазм — у 67,9% хворих; у 60,7% хворих були внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК); у 26,4% розвилася гостра гідроцефалія; у 25% випадків були інтраопераційні розриви аневризм; у 10% хворих спостерігалися повторні розриви АА; у 21,4% — спостерігали утворення внутрішньомозкових гематом; у 18,6% розвивалися ішемічні ускладнення; рідко, лише в 2,1% хворих утворилася субдуральна гематома.

Отже, відомою є частота виникнення ускладнень розривів церебральних аневризм, проте засобів ефективної профілактики і їх лікування на даний час не існує, так як залишаються не до кінця в'ясненими патобіохімічні та патофізіологічні механізми їх розвитку. На стадії досліджень знаходиться патобіохімічна складова патогенезу ускладненого перебігу розриву аневризми судин головного мозку. Формування тих чи інших ускладнень не обов'язково напряму корелює із тяжкістю стану та результатом лікування. Так, прорив крові в шлуночкову систему мозку далеко не завжди приводив до важкого стану, і при ВШК значна частина хворих мали II ступінь важкості за шкалою Hunt-Hess [119]. Ряд досліджень [38, 78] вказує на визначальний вплив біохімічних факторів на перебіг захворювання при інсульті та, як результат, на формування стійкого вторинного неврологічного дефіциту.

В літературі не зустрічаємо однастайності в оцінці впливу донаторів NO (L-аргініну) на патогенез ускладнень САК [135, 158, 202, 245, 256].

Встановлена висока прогностична цінність таких біохімічних показників, як рівень нейронспецифічної енолази (NSE) в лікворі та рівень S-100 протеїну в лікворі і плазмі крові щодо передбачення розвитку інфаркту мозку, вазоспазму та внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ) при спонтанному САК [314]. Значно нижчою автори вважають прогностичну точність рівня NSE в сироватці крові. Тому нами обрано визначення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові та в лікворі з метою точнішої характеристики не лише загальної імунозапальної реакції організму на САК, а й для встановлення наявного пошкодження гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) як фактору патогенезу ускладнень.

Досліджено [207], що САК викликає звуження мікроартеріол і мікротромбози в умовах *in vivo*. Ці зміни можуть пояснити раннє зниження мозкового кровоплину після САК, незалежне від рівня церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) і, отже, можуть служити новими мішенями для лікування ранніх проявів дефіциту перфузії після САК [207]. Серед проведених досліджень нами не знайдено робіт, присвячених вивченню комплексних змін з боку оболон, сенсомоторної кори головного мозку, судинного і мікросудинного русла при САК.

На даний час є неясним, чи вибір методики лікування для розірваної аневризми (мікрохірургічний чи ендovasкулярний) впливає на ризик розвитку спазму судин, хоча недавнє ретроспективне дослідження [317] продемонструвало, що мікрохірургічний метод, можливо, асоційований зі збільшеним ризиком спазму судин, і спостерігається частіше виникнення відтермінованих вогнищ інфаркту мозку. Ці дані викликали деяке обговорення і дебати в літературі, і визнана потреба в майбутньому досліджень [167, 218], щоб підтвердити або виключити це твердження.

Залишається недостатньо вивченою прогностична роль патобіохімічних чинників та їх вплив на вибір часу і методу операції. Зокрема, якщо обґрунтуванню часу і техніки операції мікрохірургічним методом присвячено ряд робіт [23, 119], то не знаходимо в літературі, попри визнання кращими

результатів ендovasкулярного лікування даної групи хворих, теоретичного обґрунтування переваг цього методу з використанням інструментальних і патобіохімічних показників. До цього часу залишаються недостатньо вивченими зміни і роль в розвитку ускладнень САК ряду факторів, що можуть бути використані в діагностиці, лікуванні і прогнозуванні перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького в межах тем: «Ураження нервової системи різного генезу» (2010-2014), за № держреєстрації 0110U002146; «Фактори ризику, особливості клінічної картини та наслідки ураження нервової системи різного генезу» (2015-2019), за № держреєстрації 0115U000052.

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування хворих із розривами артеріальних аневризм шляхом уточнення показів, термінів і методів хірургічного лікування, розробки засобів корекції ускладнень на підставі аналізу динаміки клінічних, біохімічних, ангиометричних та гемодинамічних періопераційних показників.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту і види ранніх внутрішньочерепних ускладнень, які розвиваються внаслідок крововиливу при розривах внутрішньочерепних АА.
2. Визначити клінічні показники, які впливають на результат хірургічного лікування хворих із розривами внутрішньочерепних АА, прооперованих різними методами.
3. Визначити інтраопераційні зміни артеріального тиску в магістральних артеріях головного мозку і в АА шляхом його інвазивного моніторингу для оцінки рівня церебральної перфузії, прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

4. Встановити ангіографічні показники (діаметр) магістральних артерій мозку до і після проведення нейрохірургічних операцій в різних вікових групах для оцінки прогресування інтраопераційного ангіоспазму і прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

5. Дослідити біохімічні зміни в сироватці крові хворих в різні терміни після САК і встановити відмінності даних показників залежно від перебігу захворювання для встановлення патогенетичних факторів несприятливого перебігу захворювання.

6. Визначити біохімічні зміни в спинномозковій рідині в групах хворих, оперованих в різні терміни після САК, і встановити відмінності даних показників залежно від результату лікування та від виду проведеного хірургічного втручання.

7. Провести порівняльне експериментальне дослідження поведінкових реакцій білих щурів, окремих біохімічних показників та можливостей їх корекції на експериментальній моделі САК.

8. Встановити морфологічні зміни структур головного мозку і різних відділів судинного русла білих щурів на експериментальній моделі САК та при експериментальних впливах.

9. Теоретично обґрунтувати і впровадити засоби профілактики ускладнень і дослідити їх ефективність щодо покращення ранніх результатів лікування у хворих із спонтанними внутрішньочерепними крововиливами при розривах АА.

Об'єкт дослідження — внутрішньочерепні артеріальні аневризми та їх розриви з ускладненим клінічним перебігом.

Предмет дослідження — клінічні прояви, біохімічні та інструментальні показники в гострому періоді крововиливів при розривах внутрішньочерепних артеріальних аневризм, їх відмінності залежно від перебігу захворювання, під впливом медикаментозного та хірургічного лікування.

Методи дослідження: загально-клінічний і клініко-неврологічний з використанням шкал Всесвітньої федерації нейрохірургічних товариств

(WFNS), Hunt-Hess, шкали ком Глазго, модифікованої шкали Rankin (мШР); *інструментальні дослідження* — комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, в тому числі КТ і МРТ з ангиографічним режимом; транскраніальна доплерографія (ТКДГ), церебральна ангиографія (ЦАГ); інвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ); *лабораторні методи* — біохімічні дослідження рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ), молекул середньої маси (МСМ), аргініну в сироватці крові, метаболітів нітроксида в сечі (NO), імунологічні дослідження показників ІЛ-6, С-реактивного білку (СРБ), НСЕ в сироватці крові і спинномозковому лікворі; *експериментальний* — створення моделі САК у щурів шляхом пункційного введення артеріальної аутокрові у велику потиличну цистерну підпаутинного простору, дослідження активності експериментальних тварин у «Відкритому полі» на різних етапах експерименту; *морфологічні* — світлооптична, електронна мікроскопія; *статистичні* — аналіз отриманих даних з використанням програм Microsoft Excel 2010, Statistica v.6.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено комплексне визначення динаміки біохімічних маркерів перекисного окиснення, ендотеліальної дисфункції, ступеня нейронального ушкодження, запальної відповіді при нерозірваних аневризмах судин головного мозку і при аневризматичних внутрішньочерепних крововиливах з сприятливим перебігом і при розвитку ускладнень та динаміку вказаних показників після хірургічних втручань залежно від перебігу післяопераційного періоду.

Визначено біохімічні маркери ускладнень крововиливів при розривах внутрішньочерепних АА до і після транскраніальних та ендovasкулярних нейрохірургічних втручань.

Використано результати поглибленого аналізу цифрової обробки доопераційних та інтраопераційних ангиографічних даних для об'єктивізації змін діаметру артерій головного мозку залежно від методу і перебігу операції,

на розвиток ускладнень та побудови прогнозу при обох видах реконструктивних хірургічних втручань.

Вперше в Україні застосовано інтраопераційний інвазивний моніторинг АТ в магістральних артеріях головного мозку та в аневризмі під час проведення ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань, що дозволяє своєчасно виявити локальну церебральну гіперперфузію, оптимізує інтраопераційне ведення хворого, вказує на підвищений ризик інтраопераційного розриву АА.

Визначено доцільність використання в ранні терміни захворювання біохімічних маркерів перекисного окиснення, ендотеліної дисфункції, нейронального ушкодження, запальної відповіді для обґрунтування вибору термінів, методу хірургічного втручання, прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень та їх запобігання.

Встановлено в клінічних умовах позитивний вплив терапії препаратом поліпептидного походження у вигляді ранньої нормалізації показників біохімічної дисфункції, що виникає в результаті крововиливів при розривах внутрішньочерепних АА.

В експерименті на білих щурах при модельованому САК встановлено особливості комплексних мікроструктурних змін з боку оболон, нейронів сенсо-моторної кори, артерій, артеріол та капілярів головного мозку тварин при експериментальному впливі з використанням донатора нітрокисиду (L-аргініну).

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено біохімічні та радіологічні показники, які супроводжують несприятливий перебіг субарахноїдального, субарахноїдально-паренхіматозного, субарахноїдально-внутрішньошлуночкового крововиливу шляхом визначення маркерів перекисного окиснення, ендотеліної дисфункції, нейронального ушкодження, запальної відповіді, проведення інтраопераційної ангиометрії.

Впроваджено критерії оцінки локальної церебральної перфузії та внутрішньочерепного тиску під час проведення ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань (патент України на винахід № 109847 від

12.10.2015) і прогнозу розриву аневризми під час операції, її реканалізації у віддаленому періоді.

Розроблено інтраопераційні критерії діагностики тяжкості ангіоспазму, церебральної гіперперфузії і прогнозу розвитку ускладнень в ранньому післяопераційному періоді після ендovasкулярного виключення АА за допомогою аналізу ангиограм та інтраопераційного моніторингу артеріального тиску в магістральних артеріях головного мозку і в аневризмі.

Впроваджено спосіб вибору спіралей за довжиною при ендovasкулярному виключенні мішкоподібних АА діаметром менше 3 мм сферичної форми з вузькою шийкою (патент України на корисну модель №107570 від 10.06.2016) .

Розроблено клінічні, біохімічні критерії уточнення показів при виборі термінів і методу операції при розривах АА головного мозку.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику відділень ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня», наукові положення дисертації включено в навчальний процес на кафедрі нервових хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми комплексного лікування крововиливів на ґрунті розривів артеріальних аневризм. Ідею дисертаційної роботи запропоновано дисертантом, спільно з науковим консультантом проф. Шевагою В.М. сформульовано мету і завдання дослідження, проведено обговорення результатів та висновків. Дисертант безпосередньо брав участь в обстеженні та лікуванні більшості хворих, включених у дисертаційне дослідження. Особисто виконав первинну обробку медичної документації, результатів клініко-інструментальних досліджень,

аналіз лабораторних результатів. Дисертант самостійно провів статистичну обробку результатів дослідження. Всі розділи дисертації написано та оформлено автором особисто.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації автора не використано в його докторській дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися на: конференції нейрохірургів України за участю НДІ нейрохірургії ім. М.Н. Бурденка РАМН «Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії» (АР Крим, м. Партеніт, 2010), Другому науковому симпозіумі з міжнародною участю «Новітні досягнення ендovasкулярної нейрорентгенохірургії» (Львів, 2013), V з'їзді нейрохірургів України (Ужгород, 2013), 12th International conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage – Vasospasm 2013 (м. Люцерн, Швейцарія, 2013), The 12th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (Буенос-Айрес, 2013), IV науковому симпозіумі «Сучасний стан ендovasкулярної нейрорентгенохірургії в Україні: основні напрямки розвитку» (Харків, 2015).

Апробація дисертації відбулася на спільному засіданні кафедр невропатології і нейрохірургії ФПДО, неврології стоматологічного факультету, реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького від 22 грудня 2016 року протокол № 22а.

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 33 наукові друковані роботи, з них 24 статті (6 — одноосібних), з них 18 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 15 — у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 2 — у періодичних виданнях іноземних держав, 1 методичні рекомендації у співавторстві, 2 патенти України: 1 — на корисну модель та 1 патент на винахід, 6 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення

результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Роботу викладено на 312 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 94 рисунками, містить 78 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 322 посилання, з них 150 — кирилицею та 172 — латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ТА ХІРУРГІЧНІ
ЗАСОБИ ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ
УСКЛАДНЕНЬ АНЕВРИЗМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО
КРОВОВИЛИВУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Роль імунно-біохімічних чинників при формуванні ускладнень аневризматичного субарахноїдального крововиливу

Однією з найпоширеніших причин вторинного ушкодження головного мозку при аневризматичному субарахноїдальному крововиливі (аСАК) визнано ішемію тканини головного мозку, спричинену церебральним артеріальним вазоспазмом. Достатньою мірою досліджені механізми виникнення відтермінованих ішемічних ускладнень, проте ефективних лікувальних засобів на даний час не існує. Ряд досліджень вказує на визначальну роль імунно-біохімічних чинників у процесах розвитку церебрального вазоспазму та створенні передумов для формування церебральної ішемії.

1.1.1. Ендотелійна дисфункція і окиснювальний стрес

У стадії енергетичних порушень відбувається збільшення проникності мембран і активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів ПОЛ та окисної модифікації білків, а також гіперпродукція NO [102]. Тому в умовах ішемії гіперпродукування NO може активувати антиоксидантні системи і, як наслідок, призводити до зниження вмісту вільних радикалів, які посилюють синтез NO в організмі [51]. У той же час, підвищення продукування NO в нервових клітинах мозку призводить до їх ушкодження і загибелі [46].

В літературі не зустрічаємо однастайності в оцінці впливу донаторів NO (L-аргініну) на патогенез ускладнень САК. В проведених раніше дослідженнях

встановлено, що L-аргінін значно збільшує об'єм інфаркту мозку [158]. Проте, в останнє десятиліття з'явилися роботи, які, навпроти, акцентують увагу на позитивних ефектах призначення аргініну в експерименті та в клініці [135, 202, 245, 256].

В останні роки [63] виявлена важлива роль ПОБ у розвитку ряду захворювань, навіть вважається, що ці процеси передують активації ПОЛ і є маркерами оксидативного стресу. ПОБ може являтися пусковим механізмом патологічних процесів, які відбуваються при стресі, а також є найранішим маркером окиснювального стресу. В ряді експериментальних досліджень [134] відмічено суттєві зміни продуктів ПОБ при токсичному ураженні у щурів, причому ступінь окисної модифікації білкової молекули корелював з тяжкістю перебігу захворювання.

Важлива роль у формуванні набутих АА і вазоспазму приділяється оксиду азоту — потужному ендogenous вазодилатору, що володіє також нейротоксичними властивостями та бере участь у процесах демієлінізації. В експерименті інгібування ферменту NO-синтази, що утворює оксид азоту, запобігає розвитку церебральних аневризм [303]. У той же час показано, що в крові хворих у гострому періоді аневризматичного крововиливу рівень метаболітів оксиду азоту — нітратів — при стійкому судинному спазмі залишається нижчим від нормальних показників [104].

Всі речовини, синтезовані ендотеліоцитами, можна розділити на декілька груп, основними з яких є вазоактивні субстанції (вазодилатори і вазоконстриктори), а саме оксид азоту (NO), ендотелін-1, ангіотензин II (можливо, ангіотензин I), простациклін, тромбоксан та ін. Іншу групу складають гемостатичні і антитромботичні фактори (про- і антикоагулянти) — це простациклін, NO, тромбомодулін, гепариноподібний глюкозаміноглікан, тканинний активатор плазміногена, фактор Віллібранта й ін. [83]. Як бачимо, NO є представником обох груп, тобто впливає на різні ланки судинної регуляції в нормі та при патології.

Ще в 1980 р. R.F. Furchgott й J.M. Zawadzki [216] показали, що ацетилхолін у присутності інтактного ендотелію викликає дозозалежне розширення ізольованих артеріальних сегментів у кролів та їх звуження при видаленні ендотелію. У такий спосіб вони відкрили ендотелій-залежний релаксуючий фактор. В 1988 р. S. Moncada і співавтори [268] встановили, що секретований клітинами ендотелію у відповідь на дію ацетилхоліну фактор, котрий викликає розслаблення гладких м'язів, є вільним радикалом - оксидом азоту (NO).

В нормі у відповідь на стимуляцію ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, які викликають розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, у першу чергу NO, простацикліну, ендотеліального фактора гіперполяризації, 3-пептиду, адреномодуліна [79]. Найбільше значення, відповідно до сучасним поглядів, надається ендотеліальному фактору релаксації, що, як вдалося встановити, є нічим іншим як оксидом азоту — NO. Оксид азоту має велике значення в підтримці належного судинного тону й, відповідно, необхідної величини локального кровоплину через судину [35].

Крім ендотелію, NO синтезується макрофагами, тромбоцитами, нейронами. Із практичної точки зору, важливою властивістю NO є здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів й адгезію нейтрофілів на стінках судин. Ряд ендогенних сполук, таких як ацетилхолін, брадикінін, гістамін, АДФ, АТФ, тромбін, а також фізичні фактори, такі як потік крові або пульсовий тиск, стимулюють виділення NO шляхом активації ендотеліальних рецепторів або іонних каналів. Такі вазоконстриктори, як катехоламіни, серотонін, вазопресин, також можуть стимулювати виділення NO [146]. Мікроглія також пригнічує патогени за допомогою виділення цитотоксичних речовин. Показано, що в культурі клітини мікроглії виділяються великі кількості перекису водню і NO [266]. Обидві ці речовини можуть вбивати нейрони, бактерії [175]. Мікроглія виділяє також специфічні протеази і цитокіни (наприклад, інтерлейкін-1, який може викликати демієлінізацію аксонів). Мікроглія може ушкоджувати нейрони при виділенні надлишків глутамату, при дії якого на рецептори для

аспартату і глутамату (NMDA-рецептори) виникає явище ексайтотоксичності [214].

У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин у стані дилатації. Однак у певних кровоносних судинах (периферичні вени й більші церебральні артерії) нормальній ендотелій схильний до вивільнення судиннозвужуючих речовин (супероксид аніон, тромбоксан A2) [302]. Активація окислювальних процесів, пов'язаних з утворенням продуктів ПОЛ, накопиченням продуктів метаболізму оксиду азоту (NO), котрі розвиваються на фоні значного дефіциту антиоксидантної системи, може бути однією з причин розвитку ускладнень перебігу основного захворювання [24].

Ініціювальна дія NO на процес апоптозу спостерігається при утворенні високих концентрацій NO в клітинах і тканинах, наприклад, при функціонуванні індукцйбельної NO-синтази. Очевидно, це зумовлено тим, що при інтенсивній генерації NO різко підвищується ймовірність його перетворення в пероксинітрит, який запускає процес апоптозу [15].

Окисний стрес спостерігається при ішемії, однак більшою мірою він є наслідком подальшої реперфузії, у період якої відбувається виражене виснаження водо- і ліпідорозчинних антиоксидантів [18]. Наростання рівня оксиду азоту є відображенням ролі його як ефектора в розвитку оксидантного процесу, вивільненні нейротрансмітерів, в ініціації стресреалізуючих реакцій імунонейроендокринної системи [47, 77].

F.A. Sehba і J.B. Bederson [307] висунули припущення про те, що гемодинамічні порушення, які розвиваються після САК, на рівні мозкової циркуляції мають три основні фази, протягом кожної з них відмічаються різні за своїм характером ефекти оксиду азоту, чим можна пояснити суперечливі дані щодо характеру дії оксиду азоту на нервову тканину. Дані автори показали, що перекисне ушкодження, яке спричинюється оксидом азоту, виникає через 6 год з моменту розвитку САК, в той же час оксид азоту уже не викликає подальшого збільшення об'ємного кровоплину в судинах мозку [110, 307].

Підвищена продукція вільних радикалів, що ініціюється при ішемії мозку арахідоновою кислотою, є однією з причин тривалого спазму судин і зриву церебральної ауторегуляції, а також прогресування постішемичного набряку і набубнявіння головного мозку за рахунок дезінтеграції діяльності нейронів і пошкодження мембранних pomp [137]. Концентрація NO починає збільшуватись з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1–3 добу. На цьому етапі NO бере участь у непрямих механізмах загибелі нейрона — активації фосфоліпаз, посиленні утворення гідроксил-радикала, модуляції активності NMDA-рецепторів. У відстроченому постішемичному періоді (з 7–14 доби при глобальній ішемії та з 1–3 доби при фокальній ішемії) реєструється гіперпродукція NO з участю індукцибельної NO-синтази активованої глії, макрофагів і нейтрофілів. Відтермінований характер експресії індукцибельної NO-синтази пов'язаний із пізнішими термінами появи активованої астро- і макроглії та клітин запалення. У період стадії енергетичних порушень відбувається збільшення проникності мембран і активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів ПОЛ та окисної модифікації білків, а також гіперпродукція NO [130]. У фізіологічних концентраціях NO виступає як антиоксидант, який гальмує розвиток радикальних окисних реакцій, зв'язуючись із вільними іонами Fe^{2+} , що входять до складу гему та інгібуючи розкладання перекис-аніону [16]. Тому в умовах ішемії гіперпродукування NO може активувати антиоксидантні системи і, як наслідок, призводити до зниження вмісту вільних радикалів, які посилюють синтез NO в організмі [52]. У той же час, підвищення продукування NO в клітинах мозку призводить до їх ушкодження і загибелі [25, 46].

В експерименті відзначено зниження рівня білка c-FOS більше ніж удвічі на 4 добу досліду, що відображає перевагу некротичних процесів постішемичної загибелі клітин над процесами апоптозу в гострому періоді. У подальшому співвідношення загибелі клітин шляхом некрозу й апоптозу змінилось на користь програмованої загибелі [130].

Ендотеліальна дисфункція — досить багатогранний процес, основними проявами якого є такі моменти [128], як порушення біодоступності NO, підвищення деградації NO, пригнічення експресії та інактивація ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO, зниження щільності на поверхні ендотеліальних клітин рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі приводить до утворення NO. При несприятливому перебігу захворювання руйнування NO настає перш, ніж речовина досягне свого місця дії (так діє, наприклад, супероксидний аніон, один із продуктів оксидативного стресу) [128].

Причини розвитку ендотеліальної дисфункції різноманітні й пов'язані головним чином із тривалим гемодинамічним перевантаженням артерій, гіперактивацією ренін-ангіотензинової, симпатoadреналової системи й низки інших нейрогуморальних систем. Це проявляється спотвореною реакцією ендотелію на подразники, порушенням утворення або блокадою брадикініну й NO. Корекція дисфункції ендотелію є важливим завданням медикаментозної терапії серцево-судинних захворювань [146].

Порушення біодоступності NO і підвищення його деградації до здійснення ним біологічної дії можуть бути тими факторами, які зумовлюють підвищення рівня екскреції метаболітів NO при зменшенні його ангіопротективного і протиспастичного ефектів [33], що спостерігається при несприятливому перебігу САК. Підвищення рівня NO також сприяє виникненню ускладнень, бо відомо, що він володіє і нейротоксичними властивостями [33].

З іншої сторони, NO здатний до конкурентного зв'язування з NMDA-рецепторами нейронів кори, гіпоталамуса, стріатума і мозочка, то його надлишок може інгібувати рецептори сусідніх клітин, викликаючи протекторний протиішемічний ефект [93]. Вважається, що є дві фази генерації NO протягом ішемії і реперфузії. Посилене продукування NO в період ішемії розглядається як фізіологічна відповідь і може бути пов'язана зі збільшенням мозкового кровоплину, шляхом прямої вазорелаксації мозкових судин і

ретроградної блокади NMDA-рецепторів, що спричиняє NO. З іншого боку, утворення NO в період реперфузії може супроводжуватися ушкодженням тканини [9, 51, 70, 200].

Відомо, що позитивні ефекти впливу NO спостерігаються на початкових стадіях ішемії, а також у пізніх періодах ішемії-реперфузії [69]. Ішемічне ушкодження пов'язане з потужним окисним стресом. Відбувається пригнічення NO-синтазного шляху генерації NO і генерований нітритредуктазним шляхом оксид азоту, завдяки своїй радикальній природі, лише сприяє руйнації. Посилюється вона і в період реперфузії. Тільки тоді, коли зона пенумбри звільнена від продуктів ПОЛ через відновлення кровоплину, можна передбачати позитивні ефекти NO [69].

Даними на користь спричиняючої ролі NO при вазоспазмі є зникнення при спазмі NO-синтази з адвентиції судин, руйнування NO продуктами розпаду гемоглобіну в підпавутинному просторі, регрес вазоспазму після інтракаротидного введення NO [237].

Біохімічними маркерами ендотеліальної функції є стабільні метаболіти оксиду азоту в сироватці крові, експресія й активність ферменту ендотеліальної NO-синтази у культурі клітин [79].

В умовах низької концентрації аргініну нейрональна NO-синтаза генерує NO і супероксид, сприяючи утворенню токсину пероксинітриду. Він, в свою чергу, має ряд ефектів, серед яких спричинення запалення, що приводить до виділення цитокінів (ІЛ-6, фактору некрозу пухлин α) [92].

Шлях L-аргінін-NO залучений у процес активації тромбоцитів і вазоконстрикції за рахунок ПОЛ [135]. Перекисно-окислені ліпіди первинно стимулюють тромбоцити, впливають на експресію NO-синтази, зменшуючи захоплення ними L-аргініну. L-аргінін знижує концентрацію ендотеліну-1, потенційного вазоконстриктора і важливого модулятора ендотеліальної дисфункції (можливо, більш важливого, ніж NO) у міру старіння [135]. Встановлено, що NO викликає зменшення набряку протягом раннього постішемічного періоду, але активує його формування в пізній період після

моделювання глобальної ішемії головного мозку [281]. Найімовірніше, NO може викликати нейропротективний ефект на початковому етапі виникнення ішемії, однак проявляти нейротоксичну дію під час реперфузії [253]. У дослідженнях показано, що локальна церебральна ішемія призводить до значного погіршення показників масопереносу кисню в корі головного мозку і активації ПОЛ з частковою нормалізацією прооксидантної ланки в ранньому постішемичному періоді. Застосування L-аргініну в дозі 20 і особливо 50 мг/кг покращує тканинне дихання і підвищує швидкість транспорту кисню під час ішемії, що може свідчити про вплив NO не тільки на мозковий кровообіг, але і на процес церебральної оксигенації. L-аргінін в умовах дефіциту кисню має помірну прооксидантну дію, котра інгібується на стадії реперфузії [17].

Отже, за даними різних авторів, зменшення проявів ушкодження ендотелію, корекція й підтримка адекватного його функціонування є одним з актуальних завдань сучасної терапії при судинній патології [30].

1.1.2. Процеси перекисного окиснення ліпідів та білків

В останні роки виявлена важлива роль ПОБ у розвитку ряду захворювань, навіть вважається, що ці процеси передують активації ПОЛ і є маркерами оксидативного стресу [63]. ПОБ може бути пусковим механізмом патологічних процесів, які відбуваються при стресі, а також є найранішим маркером окиснювального стресу [134]. По динаміці змін продуктів ПОБ можна судити про ступінь ураження клітини в умовах оксидативного стресу, а також про резервно-адаптаційні можливості організму. В ряді клінічних досліджень відмічено суттєві зміни продуктів ПОБ, причому ступінь окисної модифікації білкової молекули корелювала з тяжкістю перебігу захворювання [134].

Процеси ПОБ [219] відіграють ключову роль в молекулярних механізмах окиснювального стресу, є пусковим механізмом до окисної деструкції інших молекул (ліпіди, ДНК) клітини. Оскільки ПОБ носить вибірковий і специфічний характер, а його продукти є маркерами раннього оксидативного

стресу, то подальше дослідження цього процесу буде сприяти вдосконаленню заходів діагностики і лікування ряду патологічних станів: гіповітамінозу, старіння, ішемічного пошкодження мозку, цукрового діабету та ін. [2] Крім того, окисна модифікація молекул білків має пряме відношення до механізмів токсичної загибелі клітини. Самі продукти ПОБ, так як і продукти ПОЛ, мають цитотоксичний вплив. [71]. Відбувається пряма взаємодія NO з металами (гемове залізо гемоглобіну, міоглобіну, залізовмісних ензимів, а також негемового заліза заліzosіркових білків і ДНК, мідь і цинкактивних центрів ферментів), а також непряма взаємодія NO⁺ (S-, N-, O-нітрузування) з тіольними, фенольними, гідроксильними й аміногрупами білків і ДНК. Це приводить до десенситації рецепторів, пригнічення активності мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот. У період стадії енергетичних порушень відбувається збільшення проникності мембран і активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів ПОЛ та ПОБ, а також гіперпродукція оксиду азоту [130].

Таким чином, різні спирти, альдегіди, гідрокарбони, будучи продуктами ПОЛ, можуть викликати порушення синтезу білків, зміни судинної проникності і характеру запальної реакції [95]. Слід зазначити, що, на думку деяких авторів, у стані окисного стресу за рахунок активних форм кисню атаці піддаються в першу чергу не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітин. Доведено, що фосфоліпід-естерифіковані ізокетаноли швидко ушкоджують мембранні білки. Багатьма авторами відзначена висока кореляційна залежність між синтезом аберантних білків і їхньою окисною модифікацією [41, 85, 219, 271]. Отже, процес окисної модифікації білків пов'язаний із пероксидним окисненням ліпідів та руйнуванням клітинних мембран, що призводить до порушення їхнього метаболізму, а згодом і до порушення іонного градієнта клітин, у свою чергу, поглиблюючи порушення функції клітин. При ішемії мозку такі механізми, як ексайтотоксичність [116], запалення, можуть приводити і до некрозу, і до апоптозу, в той час як порушення просторової структури білків індукує тільки

апоптоз. Апоптоз — пізніший процес, тому модифікуюча його терапія має більше «терапевтичне» вікно для інтервенції.

В основі порушень механізму регуляції ПОЛ при церебральній ішемії лежать зміни функціонального стану мітохондріального електронтранспортного ланцюга (роз'єднання окисного фосфорилування) як одного з основних джерел продукції активних форм кисню. Тут наявний вплив оксиду азоту, оскільки ця сполука є інгібітором мітохондріального дихання. Зважаючи на достовірну кореляцію посилення активності NO-синтази зі збільшенням кальцієвої ємності мітохондрій можна припустити, що саме посилене надходження кальцію до мітохондріального матриксу є причиною різкої стимуляції утворення метаболітів NO, пероксидів і вільнорадикальних похідних кисню внаслідок кальцієзалежної активації мітохондріальних ферментів — комплексів дихального ланцюга та мітохондріальної NO-синтази [58].

Головним фактором, який інактивує, тобто обмежує поширення й знижує концентрацію NO, є супероксидний радикал [18, 24, 130]. Ініціювальна дія NO на процес апоптозу спостерігається при генеруванні високих концентрацій NO в клітинах і тканинах, наприклад, при функціонуванні індукцйбельної NO-синтази. Очевидно, це зумовлено тим, що при інтенсивній генерації NO різко підвищується ймовірність його перетворення в пероксинітрит, який запускає процес апоптозу [117]. Крім того цей агент, взаємодіючи з мітохондріями, може спричинити вихід із них цитохрому С — потужного активатора апоптозу. NO здатний ініціювати посилений синтез проапоптичного білка p53 [13, 15, 278]. Окисний стрес спостерігається при ішемії, однак більшою мірою він є наслідком подальшої реперфузії, у період якої відбувається виражене виснаження водо- і ліпідорозчинних антиоксидантів [18].

Отже, підвищення продукування NO в клітинах мозку призводить до їх ушкодження і загибелі. У той же час, зниження продукування NO в ендотелії судин мозку спричиняє вазоконстрикцію, що ще сильніше перекриває доступ кисню [25, 46]. У фізіологічних концентраціях NO виступає як антиоксидант, який гальмує розвиток радикальних окисних реакцій, зв'язуючись із вільними

іонами Fe²⁺, що входять до складу гемму та інгібуючи розкладання перекису [102]. Тому в умовах ішемії гіперпродукування NO може активувати антиоксидантні системи і, як наслідок, призводити до зниження вмісту вільних радикалів, які посилюють синтез NO в організмі [52].

Порушення рівноваги в системі ПОЛ — антиоксидантної системи захисту значно обтяжує клінічний перебіг синдрому ендогенної інтоксикації. Останній, в свою чергу, сприяє інтенсифікації реакцій ПОЛ, тобто має зворотній негативний вплив. Розірвати це "хибне коло" є одним із основних завдань детоксикаційної терапії [7]. Необхідним вважається використання певного набору показників функції ендотелію для оцінки стану хворого й диференційованого підходу до лікування. Вибір найінформативніших показників є стратегічним завданням, при чому вони повинні бути незалежними один від іншого. Проте наявні протиріччя в роботах дослідників наразі не дозволяють цього зробити [146].

1.1.3. Імунозапальні реакції в патогенезі ускладнень розривів артеріальних аневризм

Концентрація ІЛ-6 незалежно передбачає раннє погіршення неврологічного статусу [291], а концентрація СРБ незалежно передбачає виживання після ішемічного інсульту [189]. СРБ є важливим фактором регуляції запальних процесів і антимікробного захисту організму. Зв'язування СРБ з детритом клітин активує фагоцитоз. Введення СРБ тваринам збільшує їх виживаність при експериментальному мікробному зараженні і підвищує їх протипухлинну резистентність. Взаємодія СРБ з імунокомпетентними клітинами здатна призводити до зміни їх метаболізму і функціональної активності. Так, в нейтрофілах і моноцитах спостерігається активація синтезу РНК, білка, секретії ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП. СРБ активізує адгезивні та міграційні властивості лейкоцитів, здатний викликати агрегацію тромбоцитів. Виявлено здатність СРБ пов'язувати ІЛ-4, і через нейтралізацію цього цитокіну

перемикати гуморальний тип імунної відповіді на клітинний. Показано також здатність СРБ зв'язуватися з трансформуючим фактором росту β (ТФР β). Всі ефекти, опосередковані СРБ, є неспецифічними [55]. ІЛ-6 вважають найважливішим медіатором гострої фази запалення, оскільки він індукує синтез гострофазових білків: фібриногену, альфа1-антіхемотріпсина, СРБ, гаптоглобіну, сироваткового амілоїду А [59].

Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові людини корелює з індексом маси тіла, зростаючи при ожирінні і атеросклерозі [59]. Пікова концентрація ІЛ-6 була пов'язана з підвищеною смертністю протягом 12 місяців [283]. Використання біомаркерів запалення, в тому числі СРБ, може додати цінну часточливу діагностичну інформацію для раннього відбору пацієнтів з високою імовірністю гострого ішемічного інсульту на етапі приймального відділу та диференціювати їх із станами, які проявляються інсультподібними симптомами [191, 227]. встановили, що підвищений рівень СРБ є прогностичним критерієм тяжкості функціональних порушень (індекс Бартелла < 5) і також поєднується із більшим розміром ділянки інфаркту мозку [313]. Встановлено, що рівень СРБ при поступленні, визначений в перші 24 години з моменту початку симптомів, асоційований з тяжкістю ішемічного інсульту та смертністю у віддаленому періоді [155].

При аналізі показників запалення при ішемії тканини головного мозку в деяких авторів [283] виникає запитання, чи ІЛ-6 має пряме відношення до патогенезу інфаркту мозку, чи є просто маркером запального ушкодження ЦНС чи ушкодження іншої будь-якої локалізації. Важливим припущенням є те, чи периферичні маркери запалення співвідносяться незалежно із тяжкістю інсульту чи об'ємом вогнища інфаркту. Концентрація ІЛ-6 незалежно передбачає раннє погіршення неврологічного статусу [291], а концентрація СРБ незалежно передбачає виживання після ішемічного інсульту [186, 189, 290]. Пікова концентрація ІЛ-6 понад медіану (30.5 pg/ml) в зразках була пов'язана з підвищеною смертністю протягом 12 місяців ($p=0,0011$) [283].

ІЛ-6 діє як потужний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за принципом негативного зворотного зв'язку [280]. Крім того, секреція ІЛ-6 посилюється під впливом стресу і регулюється катехоламінами за принципом позитивного зворотного зв'язку. В експериментах на тваринах було показано, що блокада секреції кортикотропін-релізінг-гормону подавляє вплив екзогенного ІЛ-6 на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему у щурів [239]. Підшкірне введення ІЛ-6 здоровим добровольцям підвищує в крові рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ), і лише після цього — рівень кортизолу [193]. Рівень кортизолу сягає максимального значення після досягнення піку концентрації АКТГ; це свідчить, що вплив ІЛ-6 на рівень кортизолу швидше за все опосередковується через вивільнення АКТГ [294].

ІЛ-6 є одним з найпотужніших факторів, здатних стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему людини. В недавньому проведеному дослідженні [206] відмічено, що введення гідрокортизону або дексаметазону ослаблює пов'язане з фізичним навантаженням підвищення рівня ІЛ-6 в крові.

Інтерлейкіни є імуномодуляторами, які регулюють в імунній системі події, що відбуваються на клітинному рівні. Локалізована імунна відповідь тканини головного мозку веде до підвищення рівня імуномодуляторів, котрі називають «цитокіни» [263]. Як встановили ряд авторів [157], ІЛ-6 має декілька прозапальних ефектів, котрі можуть бути відповідальними за запуск і розвиток раннього запального ушкодження мозку та його судин. З іншого боку, ІЛ-6 також проявляє нейротрофічний [220] та протизапальний ефекти [185], котрі можуть також мати значення при церебральній ішемії.

Іншим важливим питанням залишається те, чи співвідносяться незалежно периферичні маркери запалення із тяжкістю інсульту і об'ємом вогнища інфаркту. Ряд авторів [283, 291] вказують, що концентрація ІЛ-6 є незалежним фактором прогнозу раннього погіршення неврологічного статусу при

ішемічному інсульті, а значно підвищена концентрація ІЛ-6 була пов'язана з підвищеною смертністю протягом 12 місяців після ішемічного інсульту.

Відмічено [263], що пік підвищення ІЛ-6 при САК спостерігається на 6 добу. Підвищення концентрації деяких цитокінів, зокрема ІЛ-6, в сироватці крові, може призвести до розвитку запалення [263], яке, в свою чергу, може поглибити нейрональне ушкодження при вторинній ішемії головного мозку.

Таким чином, доведена висока діагностична і прогностична цінність рівня ІЛ-6 при ішемічному інсульті, встановлений тісний зв'язок між розвитком вазоспазму, ішемії головного мозку і порушеним гомеостазом цитокінів при САК. Проте в літературі нами не знайдено досліджень динаміки змін цитокінів при САК залежно від перебігу захворювання, що б дало змогу розробити додаткові прогностичні біомаркери ушкодження головного мозку. Малоімовірним є проникнення ІЛ-6 через ГЕБ при САК [263], оскільки не відмічено кореляції між його вмістом в сироватці крові та в лікворі. Тому нами обрано визначення ІЛ-6 в сироватці крові з метою точнішої характеристики загальної імунозапальної реакції організму на САК, патогенез загалом та формування вторинної ішемії головного мозку зокрема.

1.1.4. Маркери ушкодження нейронів і клітинна інтоксикація при розривах артеріальних аневризм

Високоінформативними показниками ішемічного ушкодження нейронів є нейронспецифічні білки, один з яких — НСЕ [56]. Кількісне виявлення цього білка в сироватці крові та лікворі свідчить про ступінь ушкодження нейронів та порушення цілості гемато-енцефалічного бар'єру. У хворих з ВМК до операції рівень НСЕ більше ніж в 4,5 разів перевищував аналогічні показники групи здорових добровольців, що вказує на структурні пошкодження нейронів, обумовлені наявною інсульт-гематомою та перифокальною ішемією [133].

В ряді досліджень [251, 287, 311, 314] при вивченні концентрацій НСЕ при геморагічному та ішемічному інсульті встановили наступне: при інфаркті

мозку пікові концентрації НСЕ спостерігались через 72 години після інсульту, а при ВМК пікові концентрації НСЕ відмічені вже через 24 години від розвитку інсульту. Таким чином, підвищений рівень концентрації НСЕ асоційований з несприятливим перебігом ішемічного інсульту, а високий рівень НСЕ в сироватці крові пов'язаний з несприятливим перебігом геморагічного інсульту. При ізольованому САК поява в сироватці крові нейронспецифічних білків, на наш погляд, свідчить про ускладнений його перебіг за рахунок вторинного ушкодження тканини головного мозку геморагічного або ішемічного генезу.

Вперше у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу були виділені окремі фракції МСМ, які характерно змінювалися при різних їх типах [91]. Показано, що водночас з підвищенням вмісту МСМ у крові хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу інтенсифікуються процеси ПОЛ з підвищенням концентрації дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, посиленням спонтанної і Fe^{2+} -індукованої хемілюмінесценції та зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту — глутатіонпероксидази (GSHP) і глутатіонредуктази (GSHR). Встановлено, що ступінь накопичення МСМ та активації процесів ПОЛ залежить від характеру гострого порушення мозкового кровообігу, а також від стану важкості захворювання і часу, що минув від початку захворювання. Встановлено взаємозв'язок між активацією процесів ПОЛ та розвитком запальної реакції при гострому порушенні мозкового кровообігу, що дозволяє припустити існування спільних патогенетичних механізмів інтенсифікації процесів ПОЛ і підвищення вмісту МСМ. Істотна роль у реалізації мембранодеструктивних механізмів в організмі хворих з гострим порушеннями мозкового кровообігу належить накопиченню МСМ й інтенсифікації процесів ПОЛ. Про це свідчить підвищення вмісту МСМ, посилення спонтанної і Fe^{2+} -індукованої хемілюмінесценції, підвищення концентрації дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в плазмі крові й еритроцитах хворих на інсульти. У хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу виявлено підвищення вмісту МСМ в крові, що є показником розвитку ендогенної інтоксикації. Рівень накопичення МСМ має прямо

пропорційний зв'язок в залежності від важкості перебігу інсульту і його характеру. Значне підвищення вмісту МСМ і продуктів ПОЛ у крові хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу відбувалося наприкінці першого тижня захворювання і було особливо виражене при геморагічному інсульті паренхіматозного типу й у групі померлих пацієнтів. МСМ слід використовувати як маркери для уточнення характеру гострого порушення мозкового кровообігу. Так, при ішемічному інсульті найбільш виражено змінювалася кількість МСМ фракцій А4 (м.м. 5100 Да), С (м.м. 3700 Да) і F (м.м. 2600 Да), при паренхиматозному крововиливі — фракцій В (м.м. 4200 Да) і D (м.м. 3100 Да), при САК — фракцій Е (м.м. 2800 Да) і G (м.м. 2400 Да) [91].

Підвищена продукція вільних радикалів, що ініціюється при ішемії мозку арахідонової кислотою, є однією з причин тривалого спазму судин і зриву церебральної ауторегуляції, а також прогресування постішемічного набряку і набухання за рахунок дезінтеграції нейронів і пошкодження мембранних помп. У процесі ішемії внаслідок енергодефіциту знижується активність ферментів антиоксидантного захисту: супероксидисмутази, каталази і глутатіонпероксидази. Одночасно зменшується кількість практично всіх водото- та жиророзчинних антиоксидантів [137].

Зниження активності супероксидисмутази в периферичній крові менше 185 Од/Нб з першої доби інсульту і збереження її на низькому рівні до 7-ї і 14-ї доби дає підставу прогнозувати погане відновлення неврологічних функцій до 21-го дня захворювання (індекс Бартелл менше 35). Таким чином, відносна гіпероксія в умовах скомпрометованої ішемічним пошкодженням антиоксидантної системи призводить до патологічного шляхи утилізації кисню — утворення його активних форм в результаті розвитку цитотоксичної (біоенергетичної) гіпоксії [97].

В експериментальних дослідженнях доведено, що після перших 10 хв. помірної ішемії в клітину починає надходити Ca^{2+} і відбувається активація ендотеліальної NO-синтаза. Також відомо, що в умовах гіпоксії рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} за рахунок індукції та стабілізації фактора

транскрипції HIF-1 α тісно корелює з експресією індукцибельної NO-синтази і вивільненням NO. Головний механізм токсичної дії NO при ішемії — його реакція з супероксидом з утворенням у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриту (ONOO⁻), нітронію (NO⁺), нітроксилу (NO⁻) та діоксидтриазоту (N₂O₃), які є основними чинниками реалізації нітрозуючого стресу. Відкриття пор відбувається за рахунок окислення або нітрозилювання тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій, що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до падіння заряду мітохондрій, що може ініціювати ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій і відкриття неселективної пори, а в подальшому — загибель клітини. Є дані про пряму активацію відкриття гігантської пори оксидом азоту, що приводить до виходу цитохрому C, запуску каспазного каскаду, експресії та виходу в цитозоль проапоптичних білків. У період стадії енергетичних порушень відбувається збільшення проникності мембран і активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів ПОЛ та ОМБ, а також гіперпродукція оксиду азоту [130].

Досліджено, що МСМ прискорюють процес відновлення нітрит-аніону до оксиду азоту гемоглобіном. А оксид азоту безпосередньо виявляє здатність регулювати спорідненість гемоглобіну до кисню за умов ІХС [1]. Модельними експериментами з використанням як мішені для оксиду азоту антитіл імуноглобуліна G показано, що нітрозилювання супроводжується значними змінами конформації і втратою молекули абзиму нуклеазної активності, що є причиною появи у спектрі МСМ компонентів нуклеотидної природи.

Результати оцінки когнітивного та моторного розвитку за тестом Бейлі недоношених дітей з тяжким ушкодженням ЦНС корелюють зі значеннями нейронспецифічних білків у сироватці крові [150]. Проведене дослідження показало, що динамічне визначення в сироватці крові NSE є інформативним способом ранньої оцінки тяжкості ураження мозку. Збільшення показника НСЕ в неонатальному періоді у недоношених новонароджених є інформативним

раннім діагностичним критерієм активності патологічного процесу в головному мозку. Цей показник корелює з низькими значеннями васкулоендотеліального та нейротрофічного факторів [150].

Інтегральним показником вираженості порушень метаболізму та деструктивних змін у нервовій тканині є концентрація нейроспецифічних білків [145]. Високоінформативними показниками ішемічного ушкодження нейронів є нейронспецифічні білки, один з яких — НСЕ [56]. Це фермент, який каталізує перетворення 2-фосфогліцерата у фосфоенолпіруват, що приймає участь в гліколізі. Кількісне виявлення цього білка в сироватці крові та лікворі свідчить про ступінь ушкодження нейронів та порушення цілості ГЕБ [36]. У хворих з ВМК до операції рівень НСЕ більше ніж в 4,5 разів перевищував аналогічні показники групи здорових добровольців, що вказує на структурні пошкодження нейронів, обумовлені наявною інсульт-гематомою та перифокальною ішемією. Під час операції рівень НСЕ статистично вірогідно збільшився ще на 5%. При інтраопераційному застосуванні β_1 -адреноміметика добутаміну в дозі 2,5–5 мкг/кг/хв та антиоксиданта мексидолу спостерігалось статистично вірогідне зниження рівня НСЕ на 19% під час операції, після завершення операції рівень НСЕ в даній групі вірогідно знизився на 35,4% порівняно з доопераційним рівнем [36].

Рівень НСЕ в сироватці крові корелював з об'ємом вогнища інфаркту головного мозку ($r=0,37$, $p<0,05$), але не з клінічними результатами лікування ($r=0,18$, $p>0,05$) [305]. Автори встановили, що періодичне вимірювання концентрації в крові S-100 протеїну протягом перших 10-ти діб після інфаркту мозку допомагає передбачати об'єм інфаркту та довготерміновий неврологічний результат лікування точніше, ніж періодичне вимірювання концентрації в крові НСЕ [305].

При дослідженні концентрацій в крові S-100 протеїну та НСЕ при геморагічному та ішемічному інсульті встановлено, що при інфаркті мозку пікові концентрації НСЕ спостерігались через 72 години після інсульту, а пікові концентрації S-100 протеїну — через 24 години. При ВМК пікові концентрації

НСЕ та S-100 протеїну відмічені вже через 24 години від розвитку інсульту. В ці часові періоди концентрації НСЕ та S-100 протеїну корелювали з балом за шкалою NIHSS і були незалежно пов'язані із поганим результатом лікування [311]. Ці дані вказують на потенційну корисність використання концентрації НСЕ та S-100 протеїну як прогностичних маркерів при гострому інсульті [311].

Н. Sienkiewicz-Jarosz та співавтори [287] вказують на доцільність використання ряду біомаркерів з метою передбачення перебігу ішемічного інсульту якомога раніше від появи симптомів. Зокрема, автори відмічають високу цінність використання в якості незалежних прогностичних критеріїв функціональних результатів лікування ішемічного інсульту через 3 місяці (за шкалою мШР) рівень S-100 протеїну: через 12 годин (ор: 1,7; 95% сі: 0,5–7,0; $p=0,007$); рівень НСЕ через 12 годин (ор: 2,4; 95% сі: 0,7–8,1; $p=0,037$), через 24 години (ор: 10,2; 95% сі: 2,4–43,2; $p=0,0007$) і через 72 години (ор: 10,2; 95% сі: 2,3–45,0; $p=0,0001$); рівень СРБ через 72 години (ор: 8,3; 95% сі: 1,5–45,4; $p=0,009$).

У випадках гіпоксії-ішемії спостерігалась тісна кореляція між рівнем НСЕ в плазмі протягом перших 72 годин та клінічними результатами лікування [306]. При інфаркті мозку та ВМК, високий рівень НСЕ в плазмі здебільшого вказує на несприятливий перебіг, а низькі рівні не дозволяють зробити достовірної прогностичної оцінки. У випадках інфаркту мозку і ВМК з вторинним руйнуванням нейронів (наприклад, через злоякісний набряк) підвищення рівня НСЕ в плазмі передуює змінам клінічних або інших діагностичних показників. Таким чином, зміни рівня НСЕ в плазмі видаються надійним критерієм для визначення прогнозу при церебральній гіпоксії-ішемії. На додаток, це може виявитись корисним інструментом для моніторингу об'ємних інфарктів мозку і ВМК, та бути використаним для покращення лікування тяжкої цереброваскулярної хвороби [306].

Встановлено, що, хоча спостерігаються значні відмінності рівня НСЕ та S-100 протеїну в хворих з інсультом та контрольною групою, лише рівень S-100

протеїну корелював з об'ємом інсульту, неврологічним статусом при поступленні та функціональним результатом лікування [251].

Встановлена висока прогностична цінність таких біохімічних показників, як рівень НСЕ в лікворі та рівень S-100 протеїну в лікворі і плазмі крові щодо передбачення розвитку інфаркту мозку, вазоспазму та ВЧГ при спонтанному САК [314]. Значно нижчою автори вважають прогностичну точність рівня НСЕ в сироватці крові.

1.2. Патогенез ускладнень розривів внутрішньочерепних артеріальних аневризм, їх діагностика і корекція

1.2.1. Ускладнення субарахноїдального крововиливу

Як було вказано вище, універсальним проявом розриву АА є САК, внаслідок котрого розвивається церебральний вазоспазм, який спричиняє вторинне ішемічне ушкодження головного мозку [22, 54, 68]. У хворих з розривами аневризм судин головного мозку вазоспазм ускладнює перебіг геморагічного інсульту в 35,7% випадків, супроводжуючись ішемічним ураженням мозку в 53,5% хворих, що по частоті переважає таке грізне ускладнення розірваної аневризми, як повторний її розрив — 17,5% [89].

Згідно даних Зоріна М.О. та співавторів за 2013 рік, екстрені мікрохірургічні операції в терміни від 1 до 3 доби в 23,4% спостережень супроводжувались летальним результатом, тоді як при проведенні ендovasкулярних втручань післяопераційна летальність становила 9,5% [3]. Добрий результат досягнутий у хворих за відсутності вазоспазму або наявності помірно вираженого ангіоспазму. Операції, виконані в терміни від 4 до 12 доби, завершилися летальним результатом в 12,5% хворих, оперованих мікрохірургічним, та в 13,2% хворих, оперованих ендovasкулярним методом. Добрий результат досягнутий переважно у хворих за відсутності вираженого ангіоспазму. Летальність після ендovasкулярних операцій, виконаних в

«найгострішому» періоді, в 2,5 разів нижча, ніж після мікрохірургічних. У пізніші терміни з моменту розриву АА достовірні відмінності результатів обох методів не виявлені [3].

Таким чином, вазоспазм визнається більшістю авторів провідним патофізіологічним чинником розвитку несприятливих результатів лікування хворих з розривами аневризм головного мозку. Згідно даних А.С. Сона, найчастішим ускладненням розривів АА виявився ангіоспазм — у 67,9% хворих; у 60,7% хворих були ВШК; у 26,4% розвилася гостра гідроцефалія; у 25% випадків були інтраопераційні розриви аневризм; у 10% хворих спостерігалися повторні розриви АА; у 21,4% — спостерігали утворення внутрішньомозкових гематом; у 18,6% розвивалися ішемічні ускладнення; рідко, лише в 2,1% хворих утворилася субдуральна гематома [119].

Попередні дослідження [295] продемонстрували підвищення ВЧТ (при вимірюванні в шлуночках) через кілька діб після аСАКу незалежно від кількості крові, що вилилась. Хоча пов'язане здебільшого з поганим клінічним станом, підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) спостерігалось в 50–90% пацієнтів і з добрим клінічним станом, проте супроводжувалось поганим клінічним результатом лікування. Виражений ангіографічний вазоспазм, як показано, часто поєднувався із високим ВЧТ, проте зв'язок із розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту доведеним не був [296]. Попередньо проведені порівняння при одночасному вимірюванні люмбального і вентрикулярного тиску показали, що обидва виміри чітко відображають один одного [252].

Найчастіше зустрічається паренхіматозно-вентрикулярний крововилив (64,5%), субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний і субарахноїдально-вентрикулярний крововиливи зустрічаються відповідно у 16,7 і 15,9% випадків, а вентрикулярний крововилив — в 2,9% випадків [118]. Тобто в 32,6% випадків вентрикулярний крововилив поєднувався із субарахноїдальним компонентом. Запропонована класифікація тяжкості вентрикулярного крововиливу на парціальну гематоцефалію, тотальну гематоцефалію і домішку крові у спинно-

мозковій рідині [118, 285]. В 15,9% хворих із різними варіантами вентрикулярного крововиливу розвивалась оклюзія лікворних шляхів [118].

Гостра гідроцефалія (збільшення шлуночків протягом перших 72 годин) розвивається у 20–30% пацієнтів з САК і частіше буває в осіб з високим ступенем за шкалою Hunt-Hess і Fisher [223]. Клінічне значення гострої вентрикуломегалії після САК неоднозначне, оскільки у більшості пацієнтів вона протікає безсимптомно і їх стан не погіршується. Прямі об'ємні вимірювання шлуночків з використанням машинних обчислень не доступні в більшості медичних центрів [312]. Тому важливим є пошук додаткових критеріїв прогнозу розвитку вентрикулодилатації (ВД), гідроцефалії та їх впливу на перебіг захворювання.

1.2.2. Інтраопераційні ускладнення

Проблема інтраопераційних ускладнень у транскраніальній хірургії внутрішньочерепних АА залишається актуальною, незважаючи на досягнення сучасної нейрохірургії, використання операційного мікроскопа, мікрохірургічного інструментарію та мікрохірургічної техніки. Інтраопераційні ускладнення виявлено у 27,7% хворих із аневризмами дистальних відділів передньої мозкової артерії (ПМА) [124]. Причинами ятрогенних емболічних ускладнень найчастіше є повітряна емболія, фрагменти атеросклеротичних бляшок, тромботичні маси [114]. Інтраопераційна емболія судин головного мозку — це одне із найсерйозніших ускладнень під час виконання ендovasкулярних операцій, яке часто приводить до інвалідизації пацієнтів. Відомо з літератури [120, 136, 149], що ендovasкулярна емболізація мішкоподібних аневризм судин головного мозку в гострий період часто супроводжується інтра- та післяопераційними ускладненнями, які значно підвищують рівень летальності та інвалідизації пацієнтів. Знання причин та характеру цих ускладнень допомагає нейрохірургу проводити активну їх профілактику та ефективно з ними боротися.

Ускладнення, пов'язані з ендovasкулярним інструментарієм. Даний вид ускладнень відносять до найбільш безпечних. В більшості випадків виникали складнощі при відділенні спіралей, також спостерігали деформацію і скручування мікрокатетерів та мікропровідників при проблемних доступах до аневризми. Інколи це потребувало заміни інструменту [136]. Описують два випадки, у ході яких при емболізації аневризми не відбулося відділення мікроспіралей [120]. Витягнення невідділеної мікроспіралі в обох випадках було визнано вкрай ризикованим і штовхач (пушер) залишали в артеріальному руслі. Віддалені ускладнення були пов'язані зі зміщенням штовхача в тілі пацієнтки. Тому при виникненні подібної ситуації в ході ендovasкулярної емболізації церебральної аневризми автори рекомендують зафіксувати дистальний кінець фрагмента пушера до широкої фасції стегна безпосередньо після емболізації аневризми. У випадку розвитку відтермінованих ускладнень, пов'язаних зі зміщенням пушера, необхідно виконати операцію, спрямовану або на фіксацію пушера з метою недопущення його подальшого зміщення, або на витягнення металевої частини пушера з тіла пацієнта [120].

Оскільки спіралі тонкі і шлях до деяких аневризм лежить через звивисту частину судинної мережі, а внутрішньочерепні аневризми різняться за будовою, трапляється, що в процесі просування спіраль розтягується. Розтягування є передвісником потенційної поломки і міграції спіралі [267].

В літературі нами не знайдено чітких рекомендацій щодо інтраопераційного усунення ускладнень, пов'язаних із поломкою ендovasального інструментарію, зокрема катетерів, мікроспіралей.

Інтраопераційний ангіоспазм, тромбоз. Згідно даних літератури, у 22% хворих із САК при проведенні ендovasкулярних емболізацій зафіксовано розвиток інтраопераційного вазоспазму [192]. Частота інтраопераційного вазоспазму у пацієнтів, яким проводять лікування з приводу розірваних аневризм, недооцінюється. Причини інтраопераційного вазоспазму залишаються остаточно нез'ясованими, проте виявлено тісну кореляцію між

інтраопераційним і відтермінованим вазоспазмами та вторинним неврологічним дефіцитом [192].

Тромбоемболічні події при втручаннях з приводу судинної патології головного мозку значно погіршують результати лікування. J. Siironen та співавтори вказують [195], що в 53 хворих, в яких після САК протягом 3-х місяців спостереження не виявлялись вогнища ішемії на КТ, погані результати лікування відмічено в 4 (8%) випадках. В 52 пацієнтів, де після САК відмічені нові гіподенсні вогнища в перший після операції день, 23 пацієнти (44%) мали погані результати лікування. В решти 51 хворого, в яких вогнища ішемії виявлені пізніше, ніж 1 доба після операції, поганий результат лікування спостерігався в 10 випадках (20%). Таким чином відмічено, що рання поява ішемічних вогнищ після нейроваскулярних операцій є незалежним критерієм прогнозу несприятливого результату лікування САК [195]. Частота ішемічних ускладнень при САК та після нейроваскулярних процедур може бути невисокою, проте мати фатальні наслідки для хворого. В літературі наводять результати, згідно яких тромбоемболічні ускладнення розвинулись в 1,2% ендоваскулярних операцій (9 випадків), проте наслідки таких ускладнень є критичними: 2 (22%) хворих загинули від злоякісного інфаркту мозку, 4 (44%) хворих залишились помірно інвалідизованими і 3 (33%) пацієнти були тяжко інвалідизованими вже через три місяці після інсульту [261].

Тому пошук ефективних засобів лікування тромбоемболічних інтраопераційних ускладнень становить собою актуальну проблему. Грізними є такі ускладнення як інтраопераційний вазоспазм, тромбоз магістральних артерій, які призводять до погіршення ангіографічної картини та результатів лікування. За даними S. Nähnel та співавторів, причини тромбоемболізму залишились невідомими в 55,6% випадків [261]. Там, де причина видавалась відомою, вказують диссекцію внутрішньої сонної артерії (ВСА), імовірно вазоспазм та попадання тромбоемболів з порожнини аневризми [261]. При появі постангіографічних ускладнень завжди в диференційний діагноз причини має бути включена незумисна емболізація сторонніми тілами [235]. Автори

провели мікроморфологічне дослідження препаратів і вважають, що в сучасній ангиографії дане явище є поширеним і, зазвичай перебігаючи безсимптомно, може становити смертельну загрозу [235].

Реканалізація, інтраопераційний розрив. Інтраопераційний розрив і реканалізація аневризми є факторами, які приводять до погіршення ранніх і віддалених післяопераційних результатів. Частота розвитку реканалізації і потреба в проведенні повторного лікування склали 12% і 6,4% відповідно [62]. Похилий вік, раніше виконана емболізація аневризми, великі розміри аневризми, неповна оклюзія аневризми, установка стента Neuroform і локалізація аневризми були предикторами розвитку реканалізації.

Ендоваскулярні втручання показали високу ефективність емболізації АА головного мозку: в 87% досягнуто тотальної оклюзії порожнини аневризми, в 13% — субтотальної [58]. Анатомічні особливості аневризми є важливими факторами досягнення тотальної емболізації. Y. Murayama та співавтори ще у 2003 році виділили наступні фактори радикальності виключення і реканалізації АА при ендоваскулярному лікуванні [221]: розмір аневризми і ширина шийки. Ними стратифіковано ризик реканалізації аневризми, який коливається від 1,1% для аневризми розміром 4–10 мм з вузькою шийкою при повному закритті аневризми до 60% — для гігантських аневризми після їх неповного виключення з кровоплину. Неповне закриття аневризми констатовано авторами [221] в 25,5% випадків операцій при аневризмах розміром 4–10 мм, шийка < 4 мм і в 63% — при операціях на гігантських аневризмах.

Згідно даних літератури, найважливішим фактором прогнозу стабільності оклюзії аневризми є розмір її шийки [129]. При розмірі шийки більше 4 мм частота її реканалізації зростає в 4 рази порівняно з аневризмами з вузькою шийкою. Незалежно від розміру купола аневризми, щільне виповнення аневризми, що перевищує 24% її об'єму, дозволяє мінімізувати ризик реканалізації [129].

Ускладнення в хірургії церебральних мікраневризми. Згідно із загальноприйнятою класифікацією аневризми діаметром ≤ 3 мм називають

міліарними, або мікроаневризмами. Внутрішньочерепні аневризми з діаметром дна 2–3 мм можуть розриватися, і тому є потенційними мішенями для ендovasкулярного лікування [203]. Лікування церебральних мікроаневризм (ЦМ) як ендovasкулярним, так і мікрохірургічним методом є складним [310].

Розірвані ЦМ діаметром менше ніж 2 мм не відповідають можливостям ендovasкулярного виключення з використанням спіралей, які відділяються [197]. Відзначається висока частота розриву ЦМ під час ендovasкулярних процедур [310].

У багатьох центрах досі віддають перевагу нейрохірургічним методам при лікуванні ЦМ через високу частоту їх розриву під час ендovasкулярних процедур [310]. Проте кліпування мікроаневризм може бути неможливим через невелику величину співвідношення купол–шийка. Інші види втручань, зокрема деструктивні, можуть спричинити серйозні неврологічні ускладнення через оклюзію магістральних артерій або потенційних шляхів колатерального кровоплину [159]. З огляду на це, а також враховуючи, що в багатьох випадках клінічний стан пацієнта не дає змоги використати нейрохірургічний підхід, деякі автори пропонують альтернативні ендovasкулярні техніки [197, 203, 204, 259]. Рідкі емболізуючі агенти та стратегії екстрасакулярного лікування з використанням стентів, можливо, дадуть змогу вирішити проблему лікування цієї складної патології [168, 203, 259].

Згідно з даними Z. Chen та співавторів, ендovasкулярне лікування — це ефективна альтернатива лікування ЦМ [204]. Доступні технології з використанням спіралей не є оптимальними для лікування мікроаневризм. На думку Н. Henkes та співавторів, навіть найменші спіралі є інколи занадто великими. Навіть якщо мікроспіраль вдасться ввести в ЦМ, то гемодинамічний ефект та індукований тромбоз часто є недостатніми, щоб виключити аневризму з кровоплину в материнській артерії. Доступні технології з використанням спіралей мають суттєві обмеження щодо лікування внутрішньочерепних мікроаневризм [203].

Розбіжність у думках обґрунтовує доцільність проведення дослідження із залученням великої кількості пацієнтів для встановлення ефективності ендovasкулярного лікування ЦМ щодо віддалених результатів [204].

Проте нині часто єдиним доступним методом є виконання емболізації ЦМ саме з використанням спіралей, які відділяються. Особливо це актуально при лікуванні розірваних аневризм, коли використання додаткових імплантів, зокрема стент-асистуючих методик, пов'язане з необхідністю прийому дезагрегантів, що підвищує ризик повторного крововиливу. Підбір спіралі відповідного діаметра і довжини є визначальним для безпечності та ефективності ендovasкулярного втручання.

1.2.3. Засоби діагностики і корекції ускладнень

Відтермінований неврологічний дефіцит визначають як погіршення рівня свідомості (зниження на 1 пункт рухових реакцій або на 2 пункти за відкриванням очей чи вербальною відповіддю згідно шкали ком Глазго) або новий вогнищевий неврологічний дефіцит щонайменше через 96 годин після крововиливу, і не наявний одразу після лікування аневризми та після виключення інших причин [188].

Стан 40–80% хворих з порушеною свідомістю і гідроцефалією покращується після вентрикулостомії. Перманентне шунтування частіше необхідне особам старшого віку, з високими балами згідно оціночних шкалах (тяжким вихідним станом), жінкам і пацієнтам, в яких рано розвинулася вентрикуломегалія. Рекомендується тимчасове або перманентне виведення ліквору симптоматичним пацієнтам з хронічною гідроцефалією після САК (клас I, рівень доказовості B). Вентрикулостомія буває ефективною у пацієнтів з вентрикуломегалією і пригніченням свідомості після гострого САК (клас IIa, рівень доказовості B) [222].

В дослідженні LUMAS [262], відмічено тенденцію до нижчого рівня формування вторинного ішемічного ушкодження головного мозку в групі

хворих Grades 2, 3, і 4 за шкалою Fisher, котрим проводилось люмбальне дренування ліквору, проте достовірними ці відмінності були лише для пацієнтів Grade 3. Люмбальне дренування ліквору успішно використовувалось у хворих із САК без гематом із мас-ефектом і без значної кількості крові в шлуночках мозку, і приводило до покращення ранніх клінічних результатів лікування і зменшення частоти появи відтермінованого неврологічного дефіциту в пацієнтів груп 1–3 за шкалою WFNS. I, хоча наводяться випадки повторного крововиливу з розірваної аневризми після постановки зовнішнього вентрикулярного дренажа або люмбальної пункції чи люмбального дренування ліквору, цей ризик не є доведеним [262].

І хоча неясними залишаються патофізіологічні механізми, наявність крові і продуктів її розпаду в підпаутинному просторі і цистернах чітко пов'язані з розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту [196, 210]. З цього випливає, що спроби очищення підпаутинного простору від крові можуть потенційно зменшити частоту розвитку і тяжкість відтермінованого неврологічного дефіциту. Приблизно в половині випадків постановка люмбального дренажа проводилась при незахищеній аневризмі [262]. Проте при ранній постановці люмбального дренажа (в перші 48 годин) не спостерігалось додаткових клінічних переваг.

Інша гіпотеза щодо механізму позитивного впливу люмбального дренування є контроль ВЧТ. В наведеному дослідженні [262], тиск відкриття в люмбальній цистерні був підвищений у всіх пацієнтів (коли вимірювався), яким встановлювався дренаж, і в більшості випадків спостерігався негайний регрес тяжкості болю голови.

Дренаж від 5 до 20 мл люмбального ліквору приводив до пониження наполовину ВЧТ в пацієнтів з аСАКом і ЧМТ [177]. Встановлено також покращення регіонарного мозкового кровоплину і рівня кисню в тканині мозку. Число пацієнтів, яким знадобилося лікування водянки з використанням вентрикулярного дренажа, було вищим в групі, яким не проводилось люмбальне дренування ліквору. Хоч відмічається тенденція до меншої частоти розвитку

радіологічно підтверджених інфарктів в групі люмбального дренування, вона базується на некоректному припущенні, що хворі без клінічної потреби в проведенні візуалізації не мають вогнищ інфаркту. Це протиріччя може бути зменшене за рахунок рутинного проведення МРТ-спостереження хворим, тобто забезпечення візуалізації хоча б в 90% від всіх хворих та всім хворим — з клінікою відтермінованого неврологічного дефіциту [262].

Зрозуміло, що розвиток будь-якого з вищеперерахованих ускладнень як самостійно, так і в поєднанні з іншими ускладненнями, призводить до вторинного ушкодження головного мозку за рахунок зниження церебральної перфузії і може мати фатальні наслідки.

1.2.4. Значення показників церебральної перфузії, методи неінвазивного та інвазивного моніторингу артеріального тиску при її оцінці

Ізольована ВЧГ, як і ізольований ангіоспазм, не завжди приводить до ішемічного пошкодження мозку у хворих із аневризмальним субарахноїдальним крововиливом, тоді як сукупність обох чинників, як правило, сприяє формуванню ішемії мозку. В умовах ВЧГ ізольований ангіоспазм викликає збільшення опору церебральному кровоплину і приводить до гіперперфузії, розвитку вторинних ішемічних пошкоджень, що супроводжується наростанням неврологічного дефіциту [106]. Зниження ЦПТ нижче певного порогу у зв'язку з артеріальною гіпотензією особливо небезпечно для пошкодженого мозку, оскільки це посилює ішемію, що веде до прогресування синдрому ВЧГ [140]. Вимірювання ЦПТ можливе за умови вимірювання АТ і ВЧГ [88]. Своєчасна діагностика ВЧГ дозволяє вчасно застосувати протинабрякову терапію, відновити венозний відтік з порожнини черепа, поліпшити артеріальний кровоплин, зменшивши периферичний опір, і забезпечити адекватну доставку кисню до тканини мозку [140].

Контроль АТ і забезпечення ЦПТ вище 70 мм рт.ст. прийнято вважати одним з ефективних методів профілактики церебральної ішемії в пацієнтів із САК [88, 276]. Адекватний ЦПТ здорової людини відповідає 70–100 мм рт.ст. Встановлено, що тривале зниження ЦПТ нижче 40 мм рт.ст. здатне привести до розвитку ішемічного ураження головного мозку. У хворих з гострою нейрохірургічною патологією прогресуюче зниження рівня ЦПТ нижче 50–60 мм рт.ст. може асоціюватися з подальшим формуванням ішемічного пошкодження мозку і несприятливим результатом [171]. При ЦПТ менше 50 мм рт.ст. рівень мозкового кровообігу перестає відповідати метаболічним потребам мозкової тканини, розвивається гіпоксія і ішемія головного мозку [171]. У хворих з гострою судинною патологією рекомендована нижня межа ЦПТ становить 70 мм рт.ст. Зниження ЦПТ нижче 70 мм рт.ст. є чинником, що провокує ішемію нейронів і вторинний неврологічний дефіцит [140].

У доступній нам літературі не вдалося оцінити частоту розвитку ВЧГ у пацієнтів з ВМК нетравматичної етіології. Проте гострота розвитку мас-ефекту, яка завжди присутня при ВМК, з подальшою дислокацією мозку вимагають ретельної клінічної оцінки, моніторингу церебральних параметрів ВЧТ/ЦПТ і виконання сучасних рекомендацій [88]. Ряд авторів вважає, що частота розвитку ВЧГ в цього контингенту хворих подібна з її частотою при важкій ЧМТ [182, 213]. У сучасному керівництві по веденню пацієнтів з ВМК рекомендовано контролювати ЦПТ в межах 50–70 мм рт.ст. і враховувати стан ауторегуляції мозкових судин [225]. Дані рекомендації практично повністю повторюють рекомендації при важкій ЧМТ [224]. Важливо відзначити, що, як і у пацієнтів з ішемічним інсультом, при даній патології гострий період частіше супроводиться артеріальною гіпертензією [213, 289]. Прийнято вважати, що при геморагічному інсульті високе АТ можна безпечно знижувати до рівня систолічного АТ 140 мм рт.ст. без ризику розвитку гіперперфузії [238]. Але при цьому, згідно з міжнародними рекомендаціями для пацієнтів з ВМК, показники ЦПТ повинні знаходитися в межах 50–70 мм рт.ст., а при розвитку набряку і ВЧГ ЦПТ — повинні строго контролюватися в межах вище 60 мм рт.ст. [225].

Таким чином, при лікуванні пацієнтів з ВМК поряд з корекцією артеріальної гіпертензії, важливим аспектом терапії є забезпечення адекватного ЦПТ.

ЦПТ у пацієнтів з аСАК зазнає певних змін. При розгляді даної патології слід враховувати ряд особливостей залежно від термінів з моменту крововиливу і наявності вазоспазму. Згідно з даними літератури, частота ВЧГ при даній патології вельми варіабельна і складає від 10 до 54%. Причому ВЧГ має різні першопричини і може формуватися на різних етапах захворювання [247, 295]. Спочатку при розриві аневризм ВЧГ розвивається у момент прориву крові з артеріального русла. Вираженість ВЧГ залежить від об'єму крововиливу, супутнього порушення ліквородинаміки, можливості просторової компенсації краніоспінального простору (церебральний комплаєнс). У подальшому, в гострому періоді, розвиток ВЧГ може бути пов'язаний з гідроцефалією. Починаючи з 4–7 доби після крововиливу, ВЧГ може формуватися за рахунок ішемічного набряку мозку, як ускладнення церебрального вазоспазму. Гіпоперфузія мозкової тканини може розвиватися на будь-якому з цих етапів захворювання. Безпечні межі АТ і ЦПТ залежать від 2-х чинників: виключена аневризма з кровоплину чи ні, а так само від наявності церебрального вазоспазму. У відповідності з міжнародними рекомендаціями, у цих хворих слід виключити епізоди артеріальної гіпотензії менше 100 мм рт.ст. протягом перших 21 доби з моменту крововиливу. До моменту кліпування або ендовазальної емболізації аневризми слід контролювати систолічний АТ — не вище 160 мм рт.ст. [223]. При розвитку церебрального вазоспазму агресивність інтенсивної терапії зростає, і одним з важливих орієнтирів терапії окрім АТ, стає ЦПТ. Вазоспазм, гіпоперфузія і церебральна ішемія частіше розвивається в групи пацієнтів з оцінкою за шкалою Hunt-Hess IV-V, і саме вони потребують строгого контролю АТ і ЦПТ. До початку розширеного моніторингу (АТ, ЦПТ, ВЧГ) рекомендується контролювати середній АТ вище 90 мм рт.ст. З моменту початку моніторингу ВЧГ/ЦПТ метою терапії стає забезпечення ЦПТ вище 70 мм рт.ст. [170, 254, 304]. Контроль ЦПТ при САК стає актуальним лише для групи пацієнтів з високим ризиком розвитку вазоспазму або вже розвинутим

вазоспазмом мозкових судин [88]. Контроль АТ і забезпечення ЦПТ вище 70 мм рт.ст. прийнято вважати одним з ефективних методів профілактики церебральної ішемії у пацієнтів з САК [276, 304].

Два найсерйозніші ускладнення інтервенційних нейрорадіологічних процедур — внутрішньочерепний крововилив і тромбоемболічний інсульт [156]. Їх частота під час виключення церебральних аневризм становить відповідно 2,4% і 3,5% [277], а під час емболізації аневризм — 1–8% [315]. Інвазивний внутрішньоартеріальний моніторинг кров'яного тиску є загально вживаною методикою в відділах інтенсивної терапії (в країнах зарубіжжя) і також часто використовується під час операцій [226]. Метою для використання інтраартеріального вимірювання тиску крові є запис АТ при кожному скороченні серця. [226].

Рутинні покази для прямого моніторингу через артеріальну лінію включають керовану гіпотензію, керовану гіпертензію, внутрішньочерепні втручання та втручання на спинному мозку, гемодинамічно нестабільні хворі і при потребі в частому моніторингу активованого часу тромбоутворення при системній гепаринізації [156]. В установі автора (Aliya Ahmed) рутинно використовується інвазивний моніторинг АТ в цих випадках.

Для пацієнтів в критичному стані інтраартеріальний моніторинг тиску не лише дає доступ для частого забору зразків артеріальної крові, але допомагає в диференціальній діагностиці певних хворобливих станів. Це додатковий інструмент, який може бути використаний досвідченим клініцистом для покращення лікування пацієнта [156].

Як показано в ряді досліджень як *in vivo*, так *in vitro* [209, 233, 243, 246, 279], не виявлено відмінностей в інтра-аневризмальному і системному тиску. Згідно даних експериментів *in vivo* можна припустити, що тиск в ділянці купола аневризми є статистично нижчим (середній тиск нижчий на 10 мм рт.ст. в 5-ти випадках [234], систолічний і діастолічний тиск нижчий на 6 мм рт.ст. в 80 випадках [228]), ніж системні показники, хоча відносні величини (5–15%) цих відмінностей можуть залежати від способу вимірювання [284].

При огляді літератури бачимо, що в ряді робіт пропонуються додаткові методики для об'єктивізації патогенетичних механізмів росту, розриву і реканалізації аневризми після ендовазальної її емболізації [209, 233, 243, 246, 279]. Це такі параметри, як тиск в порожнині аневризми, рівень напруги пристінкового зсуву (wall shear stress, WSS), тиск в сусідніх до аневризми сегментах артерії та зміни даних показників в ході операції. Проте, незважаючи на величину WSS чи метод його визначення, важливо мати на увазі, що його не лише складно визначити з високою точністю, але і що вираховані показники відображають лише коротку мить з життя аневризми. Слід також врахувати, що обчислювальна рідинна динаміка (Computational fluid dynamics, CFD) — це процес, який потребує спеціального програмного забезпечення як для діагностичного обладнання, так і для обробки отриманих даних, а результати є розрахунковими.

Знання гемодинамічних параметрів може забезпечити лікарю поглиблене розуміння механізмів прогресування і розриву аневризм, а також надати додатковий критерій ефективності ендоваскулярного лікування [250].

Тиск в порожнині аневризми є об'єктивним показником, пряме визначення якого під час ендовазальної емболізації може надати додаткову інформацію про ефективність виключення аневризми на момент завершення операції. Згідно наявних в літературі даних, на даний час немає єдиної думки щодо змін тиску в аневризмі і біля аневризми [152, 160, 173, 241, 242].

G.C. Ferguson було встановлено, що пульсовий і середній АТ в порожнині аневризми відповідає пульсовому та середньому системному АТ [209]. Вищий АТ підвищує навантаження на стінки аневризми, збільшуючи ризик її розриву. В дослідженні M.R. Levitt та співавторів за 2014 рік вимірювання тиску крові в ділянках русла біля аневризми не виявили суттєвих змін після лікування [173]. Це не узгоджується з деякими попередніми результатами моделювання CFD [160], де виявили суттєве зниження тиску в аневризмі після постановки потік-перескеруючих стентів, проте підтверджує дані інших досліджень CFD [241, 242], та вимірювань *in vivo* тиску в порожнині аневризми [152], котрі не виявили змін після постановки стента. Хоча автори [173] не вимірювали

напряму тиску в порожнині аневризми, вони припускають, що малоімовірним є суттєве його підвищення. J.J. Schneiders та співавтори в 2011 році встановили, що тиск в порожнині аневризми знижується одразу під час постановки стента, проте протягом кількох хвилин повертається до вихідного рівня [152]. Таким чином, потік-перескеруючі стенти не є засобом захисту аневризми від напруги, спричиненої тиском або змінами тиску в її порожнині.

Слід зазначити, що в перерахованих дослідженнях [152, 173] автори використовували подвійні сенсори-провідники (dual-sensor guidewire), вартість яких є високою, а їх використання потребує додаткових витрат часу, пов'язаних із введенням сенсора в судину. Як встановили P.G. Silveira та співавтори, відмічається висока узгодженість між рівнем тиску в аневризмі черевної аорти, вимірюваного одночасно з використанням катетера і спеціального сенсора [183]. Тому нами використовувався метод прямого вимірювання тиску з використанням катетерів різного діаметру і довжини, котрі були встановлені в судинне русло в ході проведення операції згідно до показів і клінічної потреби.

Характеристики вимірювального обладнання, які забезпечують вищу частоту системи порівняно з артеріальною пульсацією наступні: катетер в артерії має бути якомога коротшим з максимально можливим діаметром; стовпчик сольової лінії має бути якомога коротшим; катетер і трубки мають мати ригідну стінку; діафрагма трансдюсера має бути настільки ригідною наскільки можливо [158]. Згідно даних інших авторів [53, 131], хоча внутрішньосудинні катетери малого діаметра знижують природну частоту коливань, вони дозволяють поліпшити функціонування системи з низьким демпінговими коефіцієнтом і зменшують ризик виникнення судинних ускладнень у випадку, якщо катетер великого діаметра оклюдує артерію повністю, що також призводить до помилкового відображення хвиль і похибки у вимірюванні АТ.

1.2.5. Фактори ризику розриву і повторного розриву аневризм та їх реканалізації

Як вказано вище, науковцями запропоновано різні методики для об'єктивізації патогенетичних механізмів росту, розриву і реканалізації аневризми після ендовазальної її емболізації [209, 233, 243, 246, 279]. Автори рекомендують додатково враховувати такі параметри, як тиск у порожнині аневризми, рівень напруження пристінкового зсуву (wall shear stress (WSS)), тиск у сусідніх сегментах артерії та зміну цих показників під час операції. Результати числової симуляції свідчать про відносно однорідний (рівномірний) тиск в аневризмі, зміни тиску в аневризмі в систолу і діастолу були настільки незначними [184], що малоймовірно, щоб вони спричиняли збільшення розміру аневризми.

Напрямок кровоплину в аневризму і несферична (еліптична або багатокамерна) форма можуть вказувати на підвищений ризик розриву та потребу в регулярному спостереженні [180]. Локалізація аневризми видається важливим чинником, який впливає на гемодинаміку і структуру стінки та визначає, чи є періаневризмальне оточення стримувальним або захисним. J.R. Sebral і M. Raschi у 2013 році зазначають, що механізми розвитку аневризм є мультифакторними, тому виявити єдиний чинник, який визначає ймовірність розриву аневризми, складно [172].

Важливе значення має вчасна діагностика аневризми в догеморагічний період. КТ головного мозку дає змогу діагностувати великі (15–25 мм) і гігантські (понад 25 мм) аневризми, які мають вигляд округлого ізоденсного чи гіперденсного об'ємного утворення, показники щільності якого вищі за такі речовини мозку. По периферії аневризми можуть розташовуватися кальцифікати витягнутої форми, які виповнюють стінки аневризматичного мішка. Об'ємна дія аневризми може спричиняти компресію серединних структур, деформацію шлуночкової системи, базальних підпавутинних просторів і цистерн [73].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу визначити локалізацію аневризми, її розмір і форму. На томограмі аневризми мають вигляд утворення

овальної або округлої форми з чітким і рівним контуром, яке прилягає безпосередньо до судини, розміром від 3 до 30 мм. МРТ допомагає виявити тромбовану і нетромбовану частини аневризми. Безконтрастна магнітно-резонансна ангіографія виявляє аневризми у вигляді ділянок підвищеного сигналу округлої форми з чіткими контурами, які мають зв'язок з інтракраніальними судинами. За даними різних дослідників, магнітно-резонансна ангіографія виявляє аневризми розміром 2,5–4,0 мм. Г.Е. Труфанов та співавт. (2006) вважають, що чутливість МРТ залежить від розміру аневризми: 0–9 мм — 85%, 10–24 мм — 90%, понад 25 мм — 100%, а специфічність магнітно-резонансної ангіографії дорівнює 90%. Чутливість комбінації МРТ і магнітно-резонансної ангіографії — 95% [73].

Неінвазивна діагностика нерозірваних внутрішньочерепних аневризм і визначення чинників ризику першого розриву за її даними (форма, розмір, локалізація) за допомогою відповідних методик дає змогу негайно застосувати відповідну хірургічну тактику для запобігання виникненню першого розриву, який може призвести до летального наслідку [67].

Встановлено, що при виявленні вираженого або критичного церебрального вазоспазму під час проведення ТКДГ, повторний розрив АА розвивався протягом доби у 92% пацієнтів [142]. Це дозволяє вважати ступінь вираженості церебрального вазоспазму предиктором розвитку повторних геморагій. Співставлення отриманих даних з КТ картиною дозволило виявити у кожній клінічній групі тісний кореляційний взаємозв'язок між поширеністю крові по субарахноїдальних просторах (за шкалою Sano) і ступенем вираженості ангіоспазму [142].

1.2.6. Діагностика вазоспазму і його лікування в клініці та експерименті

Діагностований при ангіографії вазоспазм не є необхідною передумовою для постановки діагнозу відтермінованого неврологічного дефіциту в когорті не

коматозних хворих із аСАК та з хорошим ступенем за WFNS [188]. Хоча патофізіологічні процеси, які лежать в основі розвитку відтермінованого неврологічного дефіциту, до кінця не відомі, наявність крові або продуктів її розпаду в субарахноїдальному просторі і цистернах чітко асоційована з розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту [196, 210]. Зв'язок між розмірами згортків крові і поширеністю ангіографічного вазоспазму та відтермінованим неврологічним дефіцитом виявлений ще С. Fisher та співавторами у 1980 році [210]. За даними J. Claassen та співавторів, наявність товстого шару згортків крові в будь-якій цистерні або щілині був незалежним провісником відтермінованого неврологічного дефіциту [196].

Одна з гіпотез пояснює позитивний ефект від поперекового дренажа ліквору можливістю контролю ВЧТ [262]. Попередні дослідження [295] продемонстрували підйом ВЧТ (при вимірюванні в шлуночку) у хворих через декілька днів після аСАК незалежно від об'єму крововиливу. Хоча і асоційований з поганим клінічним станом, підйом ВЧТ був відмічений і в 50–90% хворих із хорошим клінічним ступенем [248] і супроводжувався несприятливим клінічним результатом лікування [295]. Тяжкий вазоспазм при ангіографії, згідно даних Т. Fukuhara та співавторів, виявлявся зазвичай у хворих з високим ВЧТ, хоча поєднання з розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту не було достовірним [296].

Багато робіт присвячено значенню в діагностиці вазоспазму даних ТКДГ [26, 121, 126, 198, 308, 300], КТ-ангіографії, КТ-перфузії та МРТ-ангіографії [229, 318], вказується їх висока точність в клінічних умовах, значна роль для уточнення показів до інвазивного лікування вазоспазму — балонної ангіопластики [187]. Запропоновано модель для оцінки клінічного вазоспазму, яка включає результати за шкалою Fisher, шкалою Hunt-Hess, індекс вазоспазму [319]. Проте, найточнішим методом верифікації тяжкості і поширеності вазоспазму на даний час є ЦАГ. Метод встановлення вазоспазму за Gabrielsen і Greitz залишається одним з найширше застосовуваних [31, 89, 103, 217], і полягає в тому, що на ангіограмах проводиться вимірювання діаметра

(каліброметрія) інтракраніальних артерій у 8 стандартних місцях, артеріальний судинний спазм оцінюють за ступенем зменшення просвіту артерії і поширеності її звуження. Проте даний метод є громіздким і потребує проведення ряду математичних підрахунків.

Наявні дані про те, що оральне призначення ламотриджину при САКу має значний нейропротекторний ефект і суттєво зменшує вазоспазм, подаючи додаткову підтримку щодо ролі кальцієвих каналів не-L-типу і вольтаж-залежних натрієвих каналів при формуванні вазоспазму [255]. З іншої сторони відомо, що у процесі лікування хворих із застосуванням тільки протисудомних середників фінлепсину та депакіну суттєвих змін у вмісті в крові оксиду азоту та ендотеліну-1 не відбувається. При включенні в лікування тіотриазоліну (III та IV групи хворих) спостерігалось їх зниження до рівнів, близьких до відповідних показників контрольних груп [166].

В літературі існують протиречиві відомості про ефективність антиоксидантів в терапії вазоспазму. Необхідні подальші дослідження з використанням досконаліших експериментальних технік для того щоб довести, що вільні радикали та спричинені ними реакції є первинною причиною вазоспазму [165].

Продемонстровано значний вазодилататорний ефект ралоксифену в експериментальній моделі САК у кролів. Застосування даного препарату в клініці як антивазоспастичний препарат без значних побічних ефектів [201]. Встановлено, що системне призначення антагоніста рецепторів ендотеліну А ТВС значно зменшує вазоспазм при експериментальному САКу, додатково підтверджуючи роль ендотеліну А у виникненні вазоспазму [309]. При дослідженні площі перерізу базилярної артерії у кролів при експериментальному САК встановлено позитивний вплив на вазоспазм та нейропротекторний ефект топірамату, який може використовуватись у пацієнтів без суттєвих побічних ефектів [316].

В літературі не зустрічаємо однастайності в оцінці впливу L-аргініну на патогенез ускладнень САК. Встановлено, що короткочасне інтракаротидне та

тривале внутрішньовенне введення L-аргініну не впливає ні на частоту появи, ні на вираженість вазоспазму після САК, проте інтракаротидне введення L-аргініну на моделі САК у приматів приводить до збільшення регіонарного мозкового кровоплину [237]. Внутрішньовенна інфузія молсидоміну з наступним інтравентрикулярним введенням боліосів нітропруссиду натрію привели до регресу ангіоспазму і покращили клінічні результати лікування [151].

В експерименті на приматах встановлений взаємозв'язок змін рівня асиметричного диметил-L-аргініну (ADMA) з розвитком і розрешенням вазоспазму згідно даних артеріографії [166]. Результати вказують на що ендогенне пригнічення ендотеліальної NO-синтази під дією ADMA може бути фактором розвитку відтермінованого вазоспазму після САК. Пригнічення продукції ADMA може забезпечити новий терапевтичний підхід до лікування церебрального вазоспазму після САК.

Методом лазерної доплерівської флоуметрії встановлено негайне і стійке зменшення мозкового кровоплину внаслідок експериментального САК у щурів [256]. Відмічено також зниження рівня NO в сироватці та зростання вмісту ендотеліну-1 в плазмі крові, тяжке ушкодження нейронів CA1 ділянки гіпокампа. Вказані прояви були менше виражені в групі щурів, яким проводилось інтраперитонеальне введення L-аргініну (0,5 мг/кг), що свідчить про його захисний ефект від вторинної ішемії при експериментальному САК.

При дослідженні моделі транзиторної ішемії та ішемічного інсульту на тваринах встановлено, що L-аргінін збільшує кортикальний мозковий кровоплин, проте неефективний для зменшення вогнища інфаркту (на відміну від донорів екзогенного NO) [154]. Зазвичай, використовують органічні нітрати (напр., гліцерил тринітрат, ізосорбід динітрат), натрію нітропруссид, сидноніміни (напр., молсидомін, SIN-1), S-нітрозотіоли (напр., s-нітрозоглутатіон), NONOати (напр., SPERMINE-NONOat, DETA-NONOat), і гібридні донори (напр., нітроаспірини, нікорандил). В публікаціях також відмічено декілька переваг від застосування L-аргініну при ішемії [257]. Синтез

NO залежний від комплексу ензиматичних реакцій, які не можуть відбуватись у ішемізованій тканині, як встановлено щодо активності нейрональної NO-синтази в мозку (та рівня NO) [272, 273]. Насправді, наявність зниження активності NO-синтази може пояснити попередні результати E. Morikawa та співавторів [257, 269], які вказують, що лікування L-аргініном, розпочате через 1 годину після оклюзії середньої мозкової артерії (СМА), спроможне збільшити мозковий кровоплин та зменшити розмір інфаркту. Це не лише забезпечує субстрат для утворення NO, але також блокує NMDA-рецептори, котрі є ексайтормними нейротрансмітерами, які виділяються при інсульті нейронами, що гинуть, і є токсичними для клітин мозку. Таким чином, аргінін дозволяє досягти зменшення розміру інсульту.

В людей внутрішньовенне введення L-аргініну показано здатним зменшувати інсультподібні симптоми при його призначенні в перші 30 хвилин після їх появи [202]. Інше дослідження показало, що внутрішньовенний L-аргінін при дачі пацієнтам при каротидній ендартеректомії спроможний зменшувати кількість емболічних сигналів протягом близько 24 годин після операції [258]. Хоча ці результати досить обнадійливі, оральний прийом L-аргініну не був досліджений у пацієнтів з інсультом, хоча дослідження за участю людей були проведені в хворих з серцевими атаками і пацієнтів з кардіоваскулярною патологією.

Селективне інтраартеріальне введення папаверину здатне ефективно збільшувати ангіографічний діаметр судин, знижувати подовжений час церебральної циркуляції та покращувати церебральну оксигенацію [260]. Однак, недоліком папаверину є короткочасність його дії, тому навіть після успішного первинного лікування розвивається повторний ангіоспазм, що зумовлює потребу в повторних інтраартеріальних інфузіях [260]. Інтраартеріальне введення папаверину може використовуватись як самостійно, так і в поєднанні з балонною ангіопластиком. Відмічений також антиспастичний ефект від введення низьких доз нітрогліцерину при САК [199].

Використання донорів NO та інгібіторів NO-синтази при моделюванні локальної ішемії головного мозку і розвитку інфаркту мозку призводить до неоднозначних і досить суперечливих результатів. При моделюванні церебральної ішемії шляхом оклюзії СМА у мишей, позбавлених гена ендотеліальної NO-синтази, розвивався обширний інфаркт [205]. Навпаки, збільшення ендотеліальної NO-синтази, що сприяє підвищенню утворення NO, при внутрішньовенному введенні субстрату ендотеліальної NO-синтази — L-аргініну та донора NO — нітропрусиду натрію призводить до зменшення зони інфаркту в порівнянні з контрольними тваринами [231]. У той же час у мишей, генетично позбавлених нейрональної NO-синтази, обсяг інфаркту мозку в середньому на 38% менше, ніж у звичайних мишей [257]. Застосування селективного інгібітора нейрональної NO-синтази — 7-нітроіндазола у щурів при моделюванні локальної ішемії головного мозку сприяло зменшенню обсягу інфаркту [194, 275]. У ряді робіт наводяться дані про значні нейропротективні ефекти донаторів NO, комбінації L-аргініну та неселективного інгібітора NO-синтази — L-NAME або переміжної реперфузії з попереднім введенням L-NAME [274]. відмітили позитивний вплив донатора NO нітрогліцерину на діаметр і реактивність базилярної артерії у кролів з модельованим САКом [199].

Ряд робіт присвячено дослідженню судинних захворювань в експерименті [8] та вивченні засобів корекції патологічних змін [5], у них відображені патоморфологічні зміни з боку сенсомоторної кори, кори гіпокампу, кори потиличної частки головного мозку експериментальних тварин.

Огляд анатомії приносить нову перспективу розуміння функції твердої оболони головного мозку (ТМО) [264]: очевидно, що ТМО — це більше, ніж волокнисте покриття для мозку. Вона є складною, багато іннервованою і чудово васкуляризованою мембраною, фізіологія і патофізіологія якої неповністю вивчені.

Спочатку оболонкові артерії розміщуються у поверхневих відділах ТМО [144]. Їх розгалуження призводить до зміщення артерій всередину

сполучнотканинного шару, де вони дають початок артеріолам мікроциркуляторного русла. Досліджено [207], що САК викликає звуження мікроартеріол і мікротромбози в умовах *in vivo*. Цікаво, що звуження артеріол не були однорідними. Виявлена повторюваність перетяжок приблизно кожні 50 μm уздовж судини. Ці зміни можуть пояснити раннє зниження мозкового кровоплину після САК, незалежне від рівня ЦПТ і, отже, можуть служити новими мішенями для лікування ранніх проявів дефіциту перфузії після САК [207].

Відомо, що в нормі нейрони кори головного мозку шурів розташовані у вигляді колонок і формують гістологічно шість шарів, які мають чітку структурованість [147]. Нейрони, що розташовуються в гангліонарному шарі, мають найбільші розміри та кращу структурованість ядра, виражене ядрце. Відзначено, що цитоархітектоніка обох півкуль інтактних тварин однакова [147].

При індукованому токсичному впливі у пірамідному шарі переважали гіперхромні нейрони порівняно з інтактними тваринами [65]. Навколо великої частини нейронів наявний виражений перицелюлярний набряк. Різко змінювалась цитоархітектоніка кори, при цьому зміни відбувались як в астроцитарній глії, так і в нервових клітинах кори [65]. Ішемічно-реперфузійне пошкодження спричиняє збільшення площі нейронів та апоптично змінених клітин у ранньому постішемічному періоді. В пізніші терміни після моделювання каротидної ішемії-реперфузії знижується площа нервових та гліальних клітин і зростає — апоптичних [61]. У віддаленому періоді після моделювання внутрішньомозкового крововиливу спостерігається розвиток нейродегенеративних процесів — великі ділянки втрати нейронів, невеликі скупчення нейронів в стані загибелі шляхом лізису, білкова дистрофія, що свідчить про дистрофічні процеси, які призводять до критичної загибелі нейронів і подальшого розвитку незворотних органічних процесів в мозку в постінсультному періоді, які несумісні з життям або об'єктивно змінюють якість і тривалість життя організму [11].

Як видно з літератури, зміни морфологічних і морфометричних параметрів нейронів спостерігаються при різних хворобливих експериментальних впливах [50, 143]. Морфологічна оцінка ефективності моделі САК і його патоморфологічних проявів у більшості дослідників базується на визначенні діаметру судин як основного показника ангіоспазму [153], дослідженні змін кори мозку при травматичному САК [90]. Серед проведених досліджень нами не знайдено робіт, присвячених вивченню комплексних змін з боку сенсомоторної кори головного мозку при аСАК.

Існує тісний зв'язок між біохімічними та морфологічними змінами при патології. Запалення, що розвивається, в ЦНС тісно пов'язано з послідовно виникаючими імунними реакціями [80], в яких беруть активну участь клітини мікроглії та астроглії, що продукують цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10). Підвищується проникність ГЕБ, ушкоджується ендотелій мозкових капілярів, що приводить до енергодефіциту і гіпоксії мозку [122, 132, 141].

Результати наявних на даний час досліджень [207, 292] дозволяють припустити, що тривалі зміни гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні можуть бути важливим механізмом розвитку ранньої постгеморагічної ішемії, яка має першорядне значення для прогнозу в пацієнтів, що перенесли САК.

1.2.7. Вибір методу операції

Як вказано було вище [3], екстрені мікрохірургічні операції в ранні терміни в 23,4% спостережень супроводжувались летальним результатом, тоді як при проведенні ендоваскулярних втручань післяопераційна летальність становила 9,5%. У пізніші терміни з моменту розриву АА достовірні відмінності результатів обох методів не виявлені. Ризик вазоспазму зростає при наявності крові не лише в цистернах, але і в шлуночках головного мозку [14, 249].

В дослідженні ISAT, час між САК і операцією (котрий вважається важливою детермінантою результату лікування) відрізнявся не набагато, але

статистично вірогідно між групами ЕС і МВ пацієнтів. В групі ЕС цей інтервал склав 1,1 доби, в групі МВ — 1,7 доби [178, 240]. Вважають, що ранні результати ендovasкулярного лікування в групі хворих з добрим клінічним балом є кращими, проте вищим є ризик повторного крововиливу та реканалізації аневризми [178]. Ангіоспазм частіше розвивався, згідно даних цих авторів, після прямих операцій. Частота розвитку ішемічних інфарктів, шунт-залежної гідроцефалії пов'язаних з операцією ускладнень не різнилася між групами. Через 1 рік не спостерігалось достовірних відмінностей в летальності [178].

На даний час є неясним, чи вибір методики лікування для розірваної аневризми (мікрохірургічний чи ендovasкулярний) впливає на ризик розвитку спазму судин, хоча недавнє ретроспективне дослідження [317] продемонструвало, що мікрохірургічний метод, можливо, асоційований зі збільшеним ризиком спазму судин і спостерігається частіше виникнення відтермінованих вогнищ інфаркту мозку. Ці дані викликали деяке обговорення і дебати в літературі, і визнана потреба в майбутньому досліджень [167, 218], щоб підтвердити або виключити це твердження.

1.2.8. Напрями досліджень

В останні роки значна увага в патогенезі церебрального інсульту надається патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відтермінованого ушкодження мозкової тканини [34]. Проте невирішеним залишається запитання, чи ІЛ-6 є патогенетичним чинником при інфаркті мозку, чи біомаркером запального ушкодження ЦНС або ушкодження будь-якої іншої локалізації [283].

У хворих при вираженому або критичному ангіоспазмі післяопераційна летальність була найвищою — 45% [119]. Не існує на даний час, проте, універсальної класифікації і способу визначення ангіоспазму, в т.ч. інтраопераційного. Існують різні методів оцінки вазоспазму. Експертний спосіб

оцінки спазму полягає у візуальному визначенні наявності або відсутності феномену звуження просвіту артерій порівняно з нормальним діаметром артерій головного мозку. Хоча цей метод використовують найчастіше, він є суб'єктивним і неточним [31]. А.Г. Захаров та співавтори [103] використали формулу розрахунку вазоспазму:

$$K=C+A+M+C_1 + C_2 + C_3 / C_5 + C_6,$$

де С — точка ВСА в прямій проекції, розташована на віддалі 5 мм від її біфуркації;

А — точка ПМА в прямій проекції, розташована на віддалі 5 мм від біфуркації ВСА;

М — точка СМА в прямій проекції, розташована на віддалі 5 мм від біфуркації ВСА;

С₁ — точка ВСА в боковій проекції дистальніше від гирла задньої сполучної артерії;

С₂ — точка ВСА в боковій проекції проксимальніше від гирла задньої сполучної артерії;

С₃ — точка ВСА в боковій проекції дистальніше від кавернозної частини ВСА;

С₅ — точка ВСА в боковій проекції проксимальніше від кавернозної частини ВСА;

С₆ — точка ВСА в боковій проекції на рівні першого шийного хребця.

В ній ураховано діаметри магістральних артерій мозку з певного боку, виміряні на відстані 5 мм від їх біфуркацій (методика Gabrielsen і Greitz) в підпаутинному просторі та їх відношення до діаметру артерій за його межами. При $K < 1,98$ діагностують вазоспазм [217].

О.М. Гончарук і Д.В. Щеглов запропонували метод, який полягає у вимірюванні діаметра (каліброметрії) інтракраніальних артерій у 8 стандартних точках. Автори застосовують таку класифікацію вазоспазму: звуження просвіту артерії на 25–50% від нормального — помірний спазм, на 50–75% — виражений вазоспазм, понад 75% — різко виражений вазоспазм [31].

Визначено динаміку церебрального вазоспазму залежно від перебігу захворювання і часу з моменту крововиливу [320]. Відзначено достовірно вищу частоту розвитку вазоконстрикції при несприятливому перебігу. Слід відмітити, що на 7–8 добу спостерігається відсутність відмінностей ступеня вазоконстрикції між групами з різним перебігом, а достовірні відмінності відмічені в терміни 4–6 і 9–12 доба.

Таким чином, бачимо неоднорідність класифікації ВС, як спонтанного, так інтраопераційного, а також його тяжкості як фактора формування несприятливого результату лікування залежно від часу розвитку і проведення операції. Тому існує потреба в розробці додаткових критеріїв оцінки перебігу та ефективності операції, таких як ангіографічні прояви церебрального вазоспазму. Одним з таких факторів, імовірно, є також тиск в магістральних внутрішньочерепних артеріях на різних етапах операції та його кореляція з системним АТ та тиском церебральної перфузії. Останній параметр знаходиться також в зворотній залежності від ВЧТ, значний підйом якого часто супроводжує інсульт і негативно впливає на кровопостачання головного мозку, тим самим збільшуючи ризик його вторинного ішемічного ушкодження. Пряме вимірювання ВЧТ є найточнішим методом [106], проте при ендоваскулярних втручаннях даний метод потребує додаткового хірургічного втручання, тому рутинно не використовується. Інвазивне вимірювання АТ та оцінка отриманих параметрів гемодинаміки в різних відділах внутрішньочерепних артерій та позачерепних артерій, які живлять мозок, може дати додаткову важливу інформацію про рівень ВЧТ і церебральної перфузії під час ендоваскулярних нейрорентгенохірургічних втручань.

Відомо, що ЦПТ не може вважатися універсальним показником адекватності мозкового кровоплину при різній церебральній патології. З метою профілактики і направленої терапії церебральної ішемії доцільно використовувати показник ЦПТ при розвитку ВЧГ і ризику розвитку церебральної гіперперфузії. ЦПТ має пріоритетне значення при лікуванні пацієнтів з ЧМТ, а так само у пацієнтів з САК (Hunt-Hess 4–5) і пацієнтів з

ВМК. Для пацієнтів із САКом (Hunt-Hess 1–3) перевага віддається контролю САТ [88].

Подальші дослідження необхідні для розробки стандартних схем внутрішньоартеріального тромболізу при інтраопераційних тромботичних ускладненнях для покращення результатів лікування хворих з САК.

З даних літератури бачимо тісний зв'язок між процесами ПОБ та ПОЛ при різних видах патології та кореляцію їх активності з тяжкістю захворювання. Проте необхідним є детальний аналіз діагностичного і прогностичного значення показників ендотеліної дисфункції, імунозапальної реакції, ПОБ та ПОЛ і їх взаємовідношень при різних видах геморагічного інсульту за сприятливого перебігу захворювання та при розвитку вторинних уражень головного мозку (набряк мозку, ВЧГ, церебральна гіперперфузія, вторинна ішемія головного мозку, гідроцефалія). Розглянуті літературні джерела не дають чіткої інформації про ті параметри шлуночкової системи, при зміні яких виникають клінічні симптоми гідроцефалії і ВЧГ залежно від генезу і виду крововиливу, як і не наводять чітких рекомендацій щодо термінів, об'єму і способу дронування ліквору, яке було б патогенетично оправданим, ефективним і безпечним. Прямі об'ємні вимірювання шлуночків з використанням машинних обчислень не доступні в більшості медичних центрів [118]. Оригінальна і модифікована шкала Graeb, на думку ряду авторів, достовірно корелює з результатом лікування [312], проте не дає відповіді, на нашу думку, на те, який ризик формування гідроцефалії в пацієнтів із САК без наявності крові в шлуночках мозку, чи при появі крові в шлуночках за рахунок «рефлюксу» із підпаутинного простору [174], що свідчить про розвиток обструкції лікворних шляхів, або в результаті процесу, який носить назву backmixing (зворотне змішування) [181]. Клінічне значення гострої вентрикуломегалії після САК неоднозначне, оскільки у більшості пацієнтів вона протікає безсимптомно і їх стан не погіршується.

В майбутньому дослідження, скеровані на вивчення мікроваскулярної дисфункції після САКу, наприклад, з використанням донорів нітроксиду або

інших експериментальних засобів, можуть пролити нове світло на механізми постгеморагічного вазоспазму [207].

В літературі нами не знайдено робіт, де б проводилось дослідження мікроструктури і мікроангіоархітекtonіки оболонок головного мозку при САК.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика групи порівняння

Групу порівняння біохімічних показників склали 25 практично здорових осіб-добровольців, середній вік склав $46,6 \pm 0,9$ років, 17 чоловіків і 8 жінок, тобто за віком і статтю репрезентативні щодо хворих основної групи. Рівень досліджуваних показників у контрольній групі наведений у табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Біохімічні показники у групі порівняння

Показник	Середовище	Значення показника, розмірність	Коливання
Нітроксид (NO)	Сеча	$0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л	0,77–0,93
L-аргінін	Сироватка крові	$19,84 \pm 0,44$ мкг/мл	19,4–20,3
ПОЛ	Сироватка крові	$0,07 \pm 0,01$ ум.од.	0,06–0,08
МСМ	Сироватка крові	$0,22 \pm 0,01$ ум.од.	0,21–0,23
ПОБ1	Сироватка крові	$5,52 \pm 0,58$ ум.од.	1,35–14,28
ПОБ2	Сироватка крові	$5,62 \pm 0,62$ ум.од.	1,05–13,60
ПОБ3	Сироватка крові	$3,78 \pm 0,44$ ум.од.	0,76–8,78
ПОБ4	Сироватка крові	$1,42 \pm 0,22$ ум.од.	0,07–3,48
ІЛ-6*	Сироватка крові	$1,88 \pm 0,1$ пг/мл	1,6–2,2
НСЕ*	Сироватка крові	$8,2 \pm 1,6$ мкг/л	2,9–11,9
СРБ*	Сироватка крові	$4,2 \pm 1,7$ мг/л	1,7–10,6

Примітка. * — група хворих з нерозірваними аневризмами.

Допплерографічні показники в групі контролю наведені в табл. 2.1.2

Таблиця 2.1.2

Допплерографічні показники в групі контролю

Артерія	Сер. ЛШК (вік 30–49 років) в см/с
ВСА	23,9±0,5
СМА	57,0±11,2
ПМА	48,0±7,1
ЗМА	42,0±8,9

В якості контролю показників імуноферментного аналізу виступили 15 хворих з нерозірваними АА, середній вік яких склав 44,9±3,0 років.

2.2. Характеристика обстежених пацієнтів**2.2.1. Загальна характеристика пацієнтів, включених в дослідження**

Обстежені 284 хворих протягом 2011–2015 рр., які знаходились на лікуванні в 2 неврологічному і нейрохірургічному відділеннях лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Середній вік пацієнтів — 53,9±2,3 року. Особи молодого віку (18–44 років) склали 28,1%, середнього (45–60 років) — 49,8%, і похилого (більше 60 років) — 22,1% хворих. Проведено операції 214 хворим, з них в 176 — при розривах АА, в 31 — при нерозірваних аневризмах, 7 — при аневризмах без геморагічних проявів з спонтанними внутрішньочерепними крововиливами в анамнезі (з інтервалом 0,5–23 роки). Покази до операції виставляли у відповідності до чинних клінічних протоколів (наказ МОЗ України № 317 від 13.06.2008) та Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації — геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив) (Наказ МОЗ України від 17 квітня 2014 року № 275). В 73 з них проведені хірургічні втручання з метою виключення аневризми

з кровоплину транскраніальним методом, 141 — ендovasкулярна емболізація з використанням спіралей, що відділяються.

З внутрішньочерепним крововиливом із розривами АА знаходились на лікуванні 191 хворий, з них у 138 хворих мав місце САК, у 53 — комбінація САК: САК із внутрішньомозковим крововиливом (21 хворий), САК із ВШК (25 хворих), САК із внутрішньомозковим і внутрішньошлуночковим крововиливом (5 хворих), САК із субдуральним крововиливом (2 хворих). У 25 пацієнтів із групи САК на КТ було відзначено рефлюкс крові із підпаутинного простору в шлуночкову систему. Середній ступінь за шкалою Fisher становив $2,7 \pm 0,1$.

Термін госпіталізації хворих з розривами АА в спеціалізований стаціонар склав в середньому $3,8 \pm 0,4$ діб, коливаючись від 1 до 22 діб. В 68 з них проведені хірургічні втручання з метою виключення аневризми з кровоплину транскраніальним методом, 108 — ендovasкулярна емболізація з використанням спіралей, що відділяються. 22 хворих з спонтанними внутрішньочерепними крововиливами не були оперовані, серед яких були також не прооперовані з різних причин 8 аневризм, які розірвалися. Всього було 46 хворих з нерозірваними АА. Діагностовано і встановлено покази до операції щодо 230 АА, з них 59 із АА СМА, 51 із АА ВСА, 111 із АА ПМА (з них 6 — посткомунікантного сегменту), 9 із АА хребтової та основної артерій. Хірургічні втручання проведені 176 з 184-х хворих з розривами АА (активність 95,7%), 38 хворим з нерозірваними АА. Не були оперовані 8 хворих з нерозірваними аневризмами, 40 — з наслідками розривів аневризм, госпіталізованих з метою контролю.

Середня висота нерозірваних АА склала $4,9 \pm 0,6$ мм, ширина — $3,8 \pm 0,5$ мм, співвідношення ширини тіла АА і ширини шийки — $2,2 \pm 0,3$. Середня висота АА, які розірвалися, становила $6,7 \pm 1,1$ мм, ширина — $5,2 \pm 0,9$ мм, співвідношення ширини тіла АА і ширини шийки — $2,7 \pm 0,4$. Відзначено достовірно більший розмір АА після розриву ($p < 0,05$) порівняно з нерозірваними. Хоча в дослідження включені 22 хворих, в яких малися множинні (більше однієї) АА, їм проведено в ході операції виключення однієї

(симптомної) АА. 85 хворих з крововиливами при розривах АА прооперовані в терміни 1–13 доба, а 91 хворий — в термін 14–30 доба.

Ускладнення у вигляді ВД мало місце у 49 хворих з крововиливом (25,7%), вентрикулодренуюче хірургічне втручання з приводу гідроцефалії проведено у 8 пацієнтів (4,2%) хворих із гострим крововиливом в терміни 2–24 доби (в середньому — $9,7 \pm 3,5$ доби). Таким чином, при встановленому за даними КТ діагнозі ВД хірургічне втручання виявилось необхідним лише у 16,3% випадків. Ангіоспазм мав місце у 71 хворого із гострим крововиливом (37,2%), в молодому віці — в 31,5%, в середньому — в 47,4% і в похилому — в 21,4% випадків. Ішемічні ускладнення мали місце у 53 хворих, з них: в 39 оперованих з крововиливом (22,2%), в 7 оперованих хворих з нерозірваними аневризмами (18,4%) і у 7 з 22 неоперованих пацієнтів з крововиливом (31,8%). Повторний розрив відбувся у 12 хворих (6,5%), 7 з них померли (летальність при повторному розриві 58,3%). Інтраопераційні ускладнення у вигляді тромбозу, посилення ангіоспазму, міграції спіралі в судинне русло та інтраопераційного розриву мали місце у 19 випадках (8,9%) операцій (всього 214 операцій), з них при гострому крововиливі — при 16 операціях із 176 (9,1%), тоді як у 3 (7,9%) з 38 операцій при нерозірваних АА мали місце вказані ускладнення.

В 22 хворих з крововиливом при розривах внутрішньочерепних АА до стандартної терапії включали препарат поліпептидного походження в дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово з 1–3 доби захворювання на 10 днів (група 2), з них у 4-х перебіг захворювання був несприятливим (18,2%), якщо в пацієнта розвивалась вторинна ішемія головного мозку тяжкого ступеню або смерть хворого. В групу 1 ввійшли хворі, які отримували стандартну 3-Н терапію.

Сприятливим вважався перебіг, коли на момент виписки бал за мШР становив 0–3 бали, а несприятливим — 4–5 балів, або спостерігався летальний вихід (6 балів).

2.2.2. Група хворих хірургічного лікування нерозірваних артеріальних аневризм (контроль 2)

У даній групі артеріальних аневризм, які ніколи не рвалися, в 31 хворого спостерігались клінічні вияви у вигляді інсультподібних симптомів, болю голови, нападів мігрені, епілептичних нападів, котрі сумарно мали місце у 18 (56,3%) хворих. У 2 пацієнтів було виявлено геморагічний інсульт іншої локалізації.

Аневризми локалізувалися у ВСА, ПМА, СМА, основній і хребтовій артерії (рис. 2.2.2.1). Локалізація аневризм в хворих даної групи була наступною: ВСА — в 21 хворий (67,7%), ПМА — 5 хворих (16,2%), СМА — в 4-х (12,9%), основна і хребтова артерії — 1 хворий (3,2%).

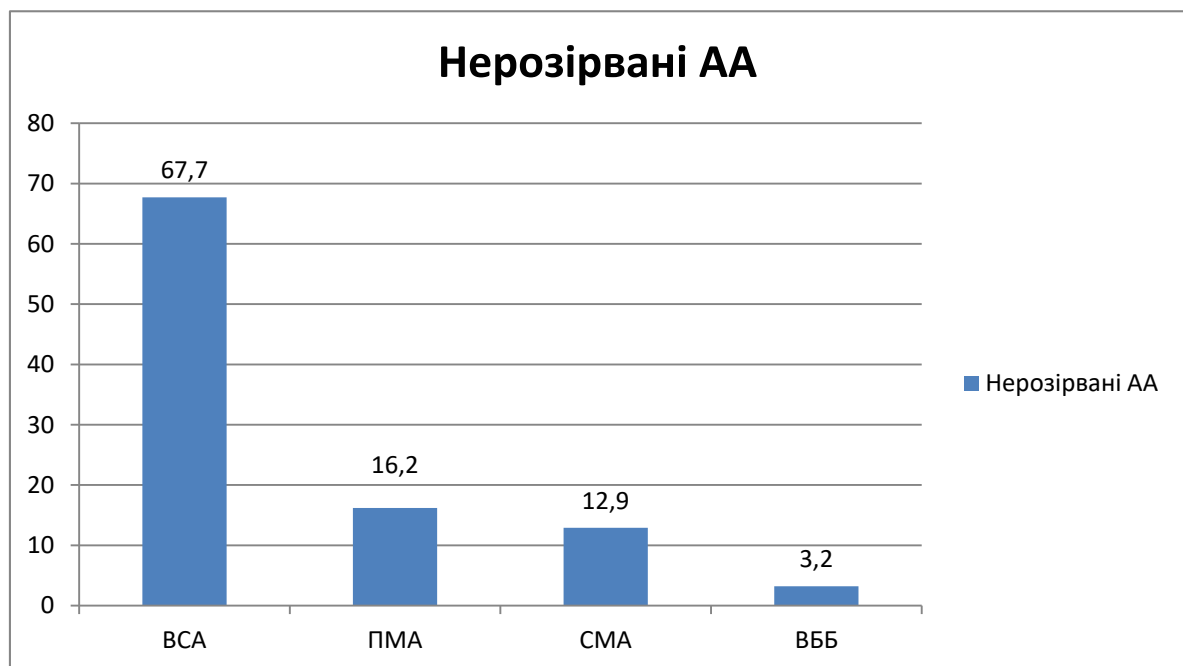


Рис. 2.2.2.1. Частота (у %) локалізації нерозірваних внутрішньочерепних аневризм у різних судинних басейнах.

Середній вік пацієнтів — $(50,0 \pm 2,0)$ роки. Середня висота нерозірваних аневризм (рис. 2.2.2.2) — $(4,9 \pm 0,6)$ мм, ширина — $(3,8 \pm 0,5)$ мм, співвідношення ширини тіла аневризми і ширини шийки — $2,2 \pm 0,3$.

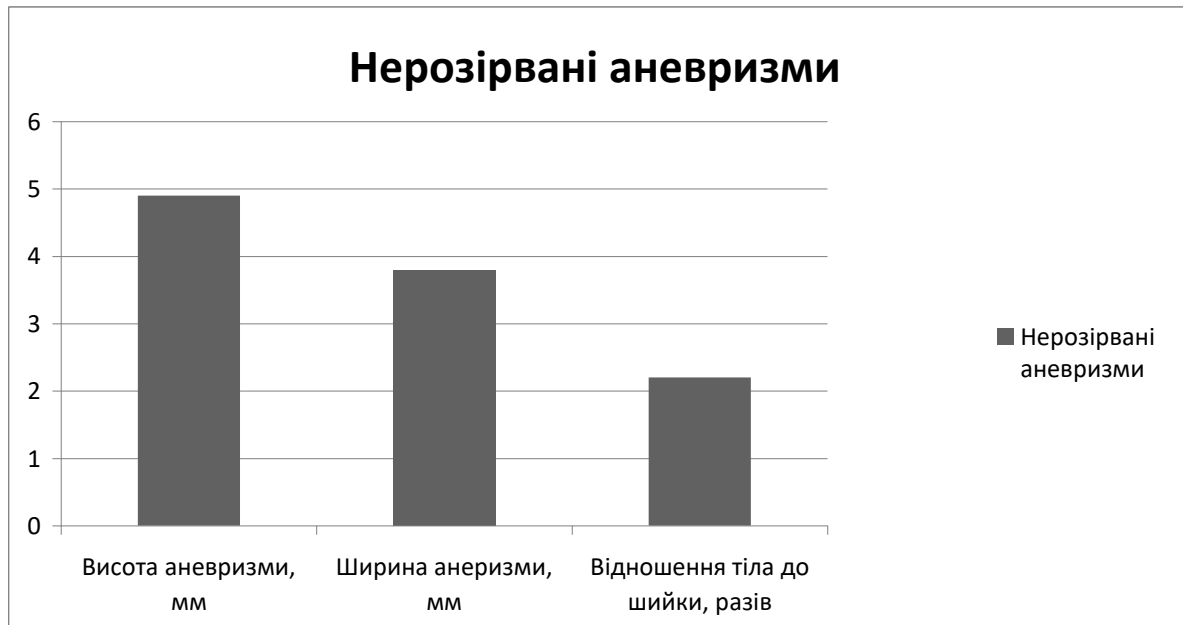


Рис. 2.2.2.2. Співвідношення морфологічних параметрів аневризм.

2.2.3. Локалізація та морфометричні параметри артеріальних аневризм, які розірвалися

У групі хворих з аневризмами, що розірвалися (група 2), клінічним виявом аневризми був внутрішньочерепний крововилив. Прооперовані 176 пацієнтів. Середній вік пацієнтів — $(53,9 \pm 2,3)$ року. Локалізація аневризми, що розірвалася, була наступною: ВСА — в 45 хворих (25,6%), ПМА — 76 (43,2%), СМА — 49 (27,8%), ВББ — 6 (3,4%) випадків (рис. 2.2.3.1).

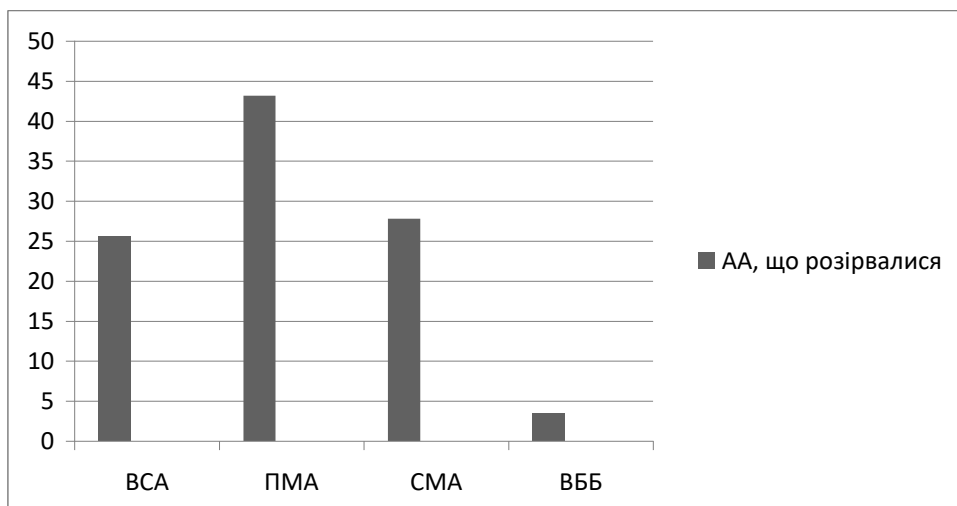


Рис. 2.2.3.1. Частота локалізації внутрішньочерепних аневризм, що розірвалися, у різних судинних басейнах (у %).

Середня висота розірваних аневризм — $(6,7 \pm 1,1)$ мм, ширина — $(5,2 \pm 0,9)$ мм, співвідношення ширини тіла аневризми і ширини шийки — $(2,7 \pm 0,4)$ (рис. 2.2.3.2). Відзначено достовірно більший розмір розірваних аневризм ($p < 0,05$) порівняно з нерозірваними.

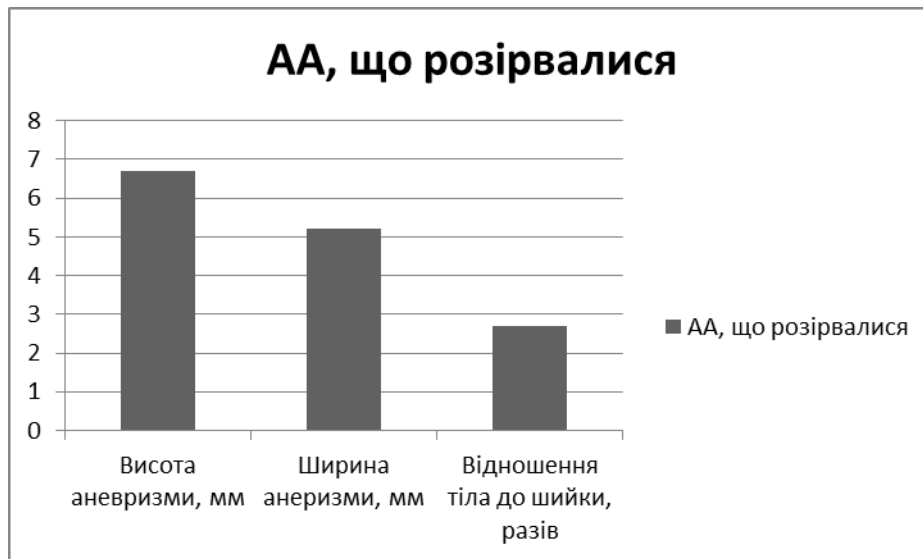


Рис. 2.2.3.2. Співвідношення морфологічних параметрів аневризм.

Примітка. * — достовірна відмінність із нерозірваними аневризмами ($p < 0,05$).

Проводили аналіз перебігу ендovasкулярних операцій пацієнтів із мішкоподібними АА церебральних артерій шляхом перегляду інтраопераційних ангиограм і протоколів операцій. Виділено випадки, пов'язані із неможливістю катетеризації аневризми, незапланованим відділенням мікроспіралі та її «заклиненням» в аневризмі, що унеможливило її видалення за допомогою системи доставки, із відривом кінчика діагностичного чи хірургічного катетера та його міграцією по судинному руслі.

2.3. Клінічні методи досліджень

2.3.1 Біохімічні методи досліджень

Біохімічні дослідження вільнорадикальних, про- і протизапальних речовин, показників ендотеліної дисфункції, нуклеїнового обміну, рівень маркерів ураження нейронів та клітинної інтоксикації проводили в лабораторії кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького з використанням наступних методик:

1. Кількісне визначення СРБ в крові та лікворі методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)».

2. Кількісне визначення ІЛ-6 в крові та лікворі методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «ИНТЕРЛЕЙКИН-ИФА-БЕСТ».

3. Кількісне визначення концентрації НСЕ в крові та лікворі методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «NSE-ИФА-БЕСТ».

4. Рівень нуклеїнових кислот в плазмі крові визначали за методом Р.Г. Цанаєва і П.Л. Маркова (1967 р.).

5. Рівень аргініну в плазмі крові визначали за методом А.Н. Майстера (1961 р.) та А.Н. Філіповича (1975 р.) з використанням реакції з L-нафтаном.

6. Концентрацію середніх молекул в плазмі крові визначали скринінговим методом Н.І. Габрієля та В.І. Ліпатової (1993 р.).

7. Визначення концентрації пероксинітрит-аніону в сироватці крові за спектрофотометричним методом М.С. Регеди за допомогою ортофенілендіаміну (2013 р.).

8. Для визначення нітритів в лікворі і сечі застосовували фотометричний метод І.М. Кормеляна (1975 р.).

9. Показники ПОЛ визначали спектрометричним методом Р.А. Тімірбулатова і Є.І. Сєлезньова (1981 р.).

10. Активність нуклеаз сироватки крові визначали модифікованими спектрофотометричними методами В.М. Коновець і А.П. Левицького (1973 р.) для РНКаз, О.І. Самойлюк та ін. (1976 р.) — для ДНКаз.

11. Окиснювальна модифікація білків методом спектрофотометрії за методикою Дубініної та ін. (1995 р.).

2.3.2. Інструментальні методи досліджень

Для підтвердження діагнозу аневризми судин головного мозку в догеморагічний період проводили клініко-неврологічне обстеження, рентгенівську комп'ютерну томографію головного мозку та КТ- або МРТ-ангіографію судин головного мозку. Підставою для проведення обстеження в догеморагічний період служили клінічні прояви у вигляді болю голови, інсультподібних симптомів, нападів мігрені, епілептичних нападів. В 4 випадках аневризма була випадковою знахідкою при ангіографічному обстеженні в пацієнтів з геморагічним інсультом іншої локалізації.

Діагноз спонтанного внутрішньочерепного крововиливу і АА судин головного мозку виставляли на основі клініко-неврологічного обстеження, рентгенівської КТ головного мозку, яку проводили на апаратах «GE HiSpeed CT/e Dual Slice CT» (General Electric, США) та «Aquilion RXL 16» (Toshiba, Японія), МРТ головного мозку, яку проводили на апараті «Vantage Titan™ / Zen Edition 1.5T MR» (Toshiba, Японія) з індукцією магнітного поля 1,5 Тесла, люмбальної пункції, та ангіографії судин головного мозку, яку проводили на апараті Axiom artis dTA (Siemens, Німеччина). Дослідження кровоплину в судинах головного мозку проводили за методом ТКДГ на ультразвуковій діагностичній системі «Sonoline G-50» (Siemens, Німеччина) з лінійним та фазованим датчиками (частота 5–10/2 МГц) за стандартними методиками.

На початку та після проведення ендovasкулярних втручань і при ангіографічній діагностиці перед наступним мікрохірургічним втручанням проводилось вимірювання діаметру магістральних артерій головного мозку з

використанням програми Quantitative vascular analysis (QVA) на SingoWorkstation ангиографічної установки Siemens Axiom artis. Визначався мінімальний діаметр усіх сегментів магістральних церебральних артерій, в першу чергу — несучої артерії (відповідного сегменту), а також діаметр аналогічного сегменту на протилежній до аневризми стороні.

Інвазивний моніторинг АТ на різних етапах операції проводили послідовно у магістральній артерії, в яку встановлений провідниковий катетер (внутрішня сонна або хребтова артерія в позачерепному і внутрішньочерепному сегментах) та в порожнині аневризми через встановлений в неї мікрокатетер з використанням монітора Utas 300 і відповідного тензодатчика, який після калібрування через рідинну лінію приєднувався до канюлі катетера. Перед кожним вимірюванням проводили калібрування датчика. Обстеження, спрямоване на пряме вимірювання АТ, проводилось в ході виконання ендovasкулярного нейрохірургічного втручання з приводу 53 АА. Операції проводились хворим із крововиливами при розривах АА в каротидному басейні. Проводилось порівняння в режимі реального часу тиску в ВСА, тиску в порожнині аневризми та неінвазивно виміряного за допомогою манжети АТ на плечовій артерії.

Інвазивний моніторинг АТ виконували з використанням рентгенівського контролю на різних етапах операції послідовно у магістральній артерії з використанням стандартного провідникового катетера (довжина 100 см, внутрішній діаметр 1,63 мм), а в порожнині аневризми — через встановлений в неї стандартний мікрокатетер (довжина 150 см, внутрішній діаметр 0,4 мм). В наших випадках спостерігається зменшення амплітуди коливань при вимірюванні через мікрокатетер. Це проявляється в зменшенні значень систолічного і пульсового та в зростанні діастолічного тиску (табл. 2.3.2.1). Дані відмінності пояснюються особливостями функціонування системи із високим демпінговим коефіцієнтом, що зумовлено використанням еластичних та надто довгих трубок (якими є мікрокатетери – прим. авторів), довжина яких не повинна була б перевищувати 3–4 фути [215], тобто 91–122 см, а довжина

мікрокатетера становить 150 см. Дані закономірності знаходять своє відображення в графічному варіанті при записі отриманих на моніторі даних (рис. 2.3.2.1).

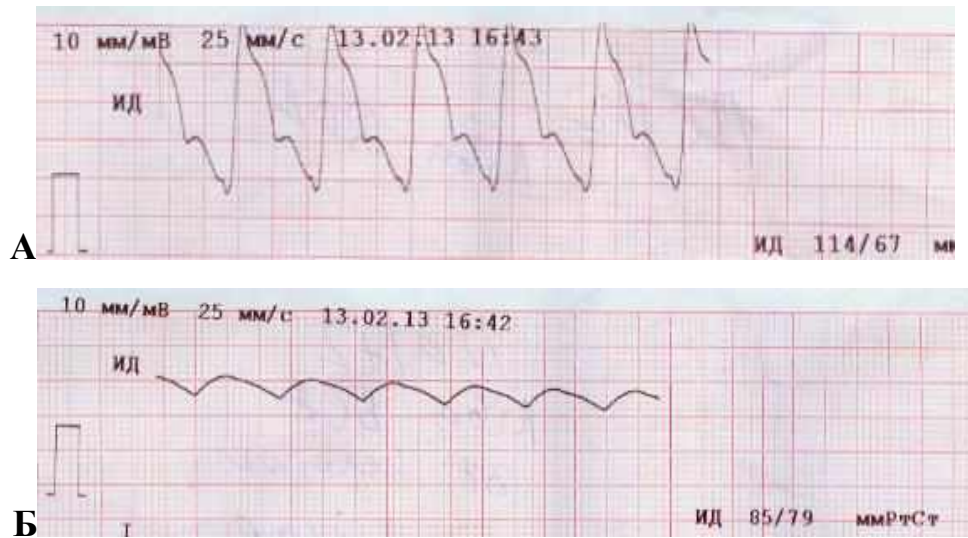


Рис. 2.3.2.1. Крива запису прямого вимірювання АТ в ВСА: А — через провідниковий катетер; Б — через мікрокатетер.

Як видно на представлених кривих (рис. 2.3.2.1), середній АТ при використанні різних катетерів практично не відрізнявся. За нашими даними, отриманими при аналізі результатів вимірювань протягом 53 нейрохірургічних втручань у 48 хворих, середній АТ, який є основною характеристикою перфузійного тиску, при вимірюванні через катетери різного діаметру практично не відрізняється, і становить в середньому $98,3 \pm 5,6$ мм рт.ст. при визначенні через провідниковий катетер і $102,4 \pm 6,3$ мм рт.ст. — при вимірюванні через мікрокатетер, $p > 0,5$. При вимірюванні тиску неінвазивним методом на плечовій артерії середній АТ становив $103,8 \pm 4,9$ мм рт.ст. Таким чином, середній АТ є найточнішим показником, який не відрізняється залежно від способу вимірювання АТ, тому нами використовувався в подальшому саме цей показник для встановлення характеристик церебральної гемодинаміки, перфузії, ВЧТ та їх змін. Отримані нами дані підсумовано в табл. 2.3.2.1.

Показники АТ при його вимірюванні манжетною на плечовій артерії і через стандартні катетери різного внутрішнього діаметру

N=53	Сист. АТ	Діаст. АТ	Серед. АТ	Пульс. АТ
Неінвазивний АТ	143,5±7,1	84,8±3,9	103,8±4,9	58,8±4,2
Мікрокатетер, Ø 0,4 мм	108,0±7,0	99,3±5,6	102,4±6,3	8,7±1,8
Провідниковий, Ø 1,63 мм	141,8±10,9	77,7±3,6	98,3±5,6	65,3±8,0

Визначали такі показники: різниця АТ, що виміряний манжетною на плечовій артерії й АТ, що виміряний інвазивно у С1 сегменті ВСА (н/інв-ВСА); різниця АТ, що виміряний манжетною на плечовій артерії й АТ, що виміряний інвазивно у внутрішньочерепних сегментах А1 або М1 (н/інв-ІК); різниця АТ, що виміряний інвазивно у С1 сегменті ВСА і АТ, що виміряний інвазивно у внутрішньочерепних сегментах А1 або М1(ВСА-ІК).

2.4. Експериментальна частина

Дослідження виконано на 34 білих щурах масою 220-310 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію [37]. Щурів одержано з розплідника ЛНМУ ім. Данила Галицького МОЗ України. Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали згідно з Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках [43]. 7 інтактних тварини (група А) склали контроль. Експериментальним тваринам під загальним наркозом (нембутал 30 мг/кг ваги тіла) проводили субокципітальну пункцію, у 6 тварин пункція великої потиличної цистерни супроводжувалась введенням 0,15 мл підігрітого до температури тіла тварини фізіологічного розчину хлориду натрію (група Б). Модель САК створювалась на основі методики, описаної R.V. Dudhani та співавторами у 2013 році [153], але проводилось лише одне введення аутокрові або фізіологічного 0,9% розчину натрію хлориду. Взятую

безпосередньо перед введенням шляхом надрізу 0,15 мл крові з хвостової артерії забирають в шприц. Проводиться пункція великої потиличної цистерни підпаутинного простору, забір 0,15 мл спинномозкової рідини (СМР) для попередження ВЧГ, після чого вводиться 0,15 мл попередньо забраної артеріальної аутокрові. САК як прояв геморагічного інсульту розвивається одразу після ін'єкції артеріальної аутокрові в підпаутинний простір (рис. 2.4.1.А), після чого на 3–5 добу розвивається вазоспазм. При мікроскопії препаратів фрагментів оболон головного мозку і мозку щурів із змодельованим САКом підтверджено наявність крововиливу, котрий локалізований в ділянці оболон головного мозку (рис. 2.4.1.Б).

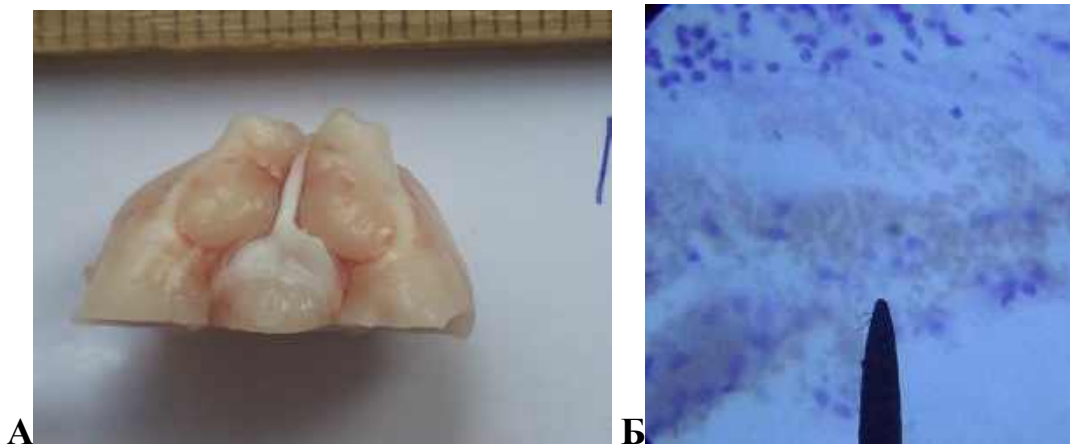


Рис. 2.4.1. Крововилив в ділянці оболон головного мозку після субоципітального введення крові. А — макропрепарат; Б — велике збільшення, $\times 600$, гематоксилін-еозин.

Дана модель створена у 21 тварини. З них у 10 тварин після процедури введення аутокрові у велику потиличну цистерну не проводилось додаткових дій (група В), а в групі Г (11 тварин) вводили інтраперитонеально донатор NO в дозі 100 мг/кг ваги тіла, 1 раз на добу, протягом 8 діб з першого дня початку експерименту. Забір біологічного матеріалу (оболони, мозок, кров) здійснювали на 9-у добу експерименту після одномоментної декапітації тварин на фоні легкого наркозу діетиловим ефіром.

Зрізи головного мозку проводили в ділянці сенсомоторної кори з врахуванням координат: ML 3 mm AP 2,4 mm DV 2 mm — згідно атласу Paxinos, George, and Charles Watson, 2006 [282] (рис. 2.4.2).

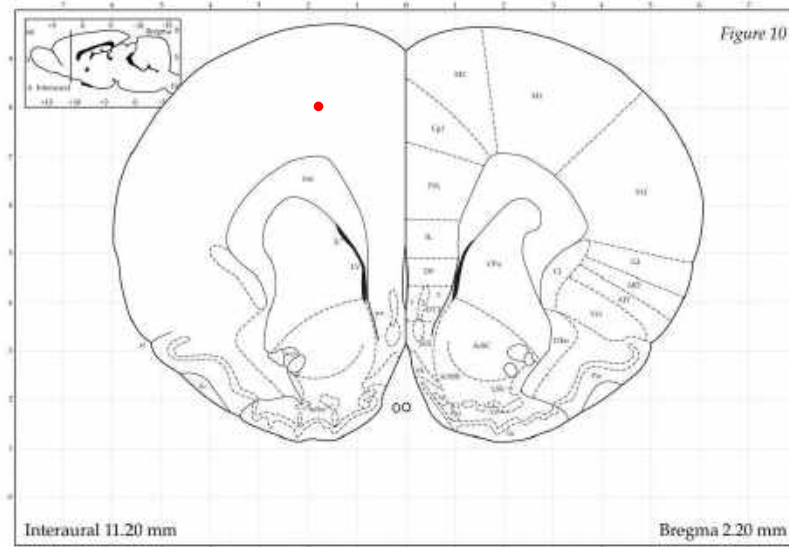


Рис. 2.4.2. Координати забору зразків тканини мозку щурів згідно атласу Paxinos, George, and Charles Watson, 2006 [282].

Зрізи 0,2–0,3 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином та за Нісслем, а для забарвлення метиленовим синім-основним фуксином за S.R. Aparício, P. Marsden [162] використовували зрізи 0,1 мкм. Препарати досліджували з використанням світлового мікроскопа при збільшенні 120, 400, 600 разів. Мікрофотографії препаратів робили з використанням фотокамери Leica DM 2500. При дослідженні за S.R. Aparício, P. Marsden в усіх тканинах ядра клітин забарвлюються в блідо-фіолетовий, а цитоплазма — в синій колір. Спеціальні гістологічні компоненти: колаген фарбується в червоний, мієлін — в синій, еластин — в темно-фіолетовий, а аксоплазма — в блідо-блакитний колір [162].

В усіх групах тварин проводили вимірювання товщини ТМО, об'єму і площі поверхні пірамідних нейронів V шару сенсомоторної кори, зовнішнього діаметру і товщини стінки (інтима+медіа) артерій мязового типу. Оскільки у більшості ситуацій такі виміри проводять на випадкових перерізах структур [94], то для коректної інтерпретації отриманих даних аналіз морфометричних

параметрів клітин в мікропрепаратах проводився нами шляхом серії їх вимірювань в кожному з них з використанням програмного забезпечення комплексу Leica DM 2500.

В мікропрепаратах головного мозку тварин верифікували магістральні артерії мозку, орієнтуючись на їх типове анатомічне розташування (передня мозкова, середня мозкова) в щілинах головного мозку (міжпівкульній, бічній відповідно), а також діаметр, котрий перевищував суттєво діаметр артеріол (рис. 2.4.3). Діаметр артеріол щура становить 30–78 мкм [21], а згідно інших даних, артеріоли кори головного мозку щура розташовані переважно вздовж пучків нервових волокон, діаметр їх становить в середньому $20,9 \pm 0,6$ мкм [49].

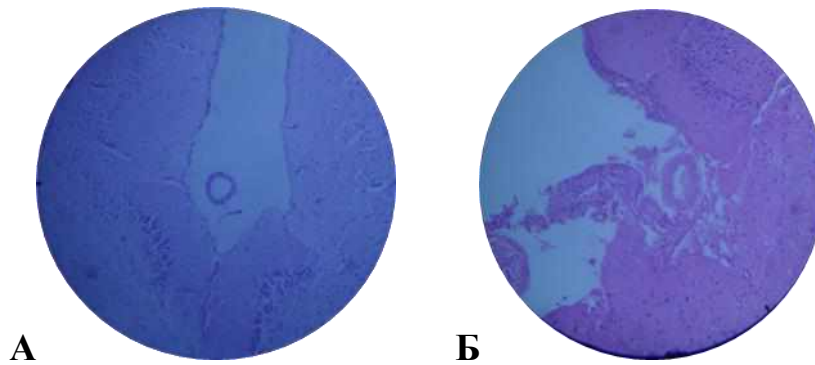


Рис. 2.4.3. Артерії щура. А — ПМА в міжпівкульній щілині і Б — СМА в бічній щілині головного мозку.

В усіх групах тварин проводили вимірювання зовнішнього діаметру і товщини стінки (інтима+медіа) артерій мязового типу, тому що, згідно попередніх даних, структурні зміни в зовнішній оболонці – адвентиції – при САКу (травматичному) були мінімальними [90].

Проводилось дослідження отриманих гістологічних препаратів також методом електронної мікроскопії. В усіх групах тварин проводили вимірювання внутрішнього діаметру і товщини ендотеліального шару капілярів.

Опис методики забору матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження: за допомогою леза відрізали невелику частину мозкової кори лобних доль головного мозку білих щурів, яку помішали відразу ж у велику

краплю 2% розчину чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. Після цього знежиреним в ацетоні лезом вирізали смужки тканини мозкової кори лобних доль головного мозку розміром 0,8x0,1x0,1 см і швидко перенесли їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу, розміщеного на плитці зуболікарського воску, яка лежить на льодяній плиті. Зі смужок тканин головного мозку вирізали кусочки (тканинні блоки) кубічної форми розміром 1мм³. Тканинні блоки фіксували 2% розчином чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з доданням цукрози протягом 2 год на льодяній бані. Після цього їх відмивали буферним розчином цього ж складу (4 свіжі порції по 15 хвилин в кожній). Для дегідратації і підготовки до просякнення водонерозчинними смолами відмиті від залишків фіксаторів тканинні блоки проводили через спирти висхідної концентрації і абсолютний ацетон. Схема проведення в розчинах етилового спирту: 40% — три свіжі порції по 10 хвилин; 70% — три свіжі порції по 10 хвилин; 96% дві свіжі порції по 20 хвилин). Схема проведення в ацетоні: ацетон марки "особливо чистий" (абсолютно чистий) — шість свіжих порції по 15 хвилин. Потім матеріал поміщали в суміш епоксидних смол епон-аралдит. Склад водонерозчинного заливного середовища (смоли) містить епон 812 і аралдит М за А. Glauert та співавторів.

Тканинні блоки поміщали в епон-аралдит шляхом проведення через розчини зростаючої концентрації смоли (схема проведення: суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3 : 1 — одна свіжа порція на 2 години: суміш ацетону і смоли у співвідношенні 1 : 1 одна свіжа порція на 2 годин при кімнатній температурі : суміш ацетону і смоли у співвідношенні 1 : 3 одна свіжа порція на 2 годин при кімнатній температурі: чиста смола одна свіжа порція на 2 години).

Для кращого просякнення матеріалу разом із сумішшю смола-ацетон ставили у гнізда електровертушки з 10-ма обертами на хвилину. Потім блоки тканин помішали шляхом самовтоплення в епон-аралдіт, що знаходився в гліцеринових капсулах. Полімеризацію матеріалу проводили поетапно при

температурі 36°, 49°, 60° С протягом 24 год при кожному температурному режимі.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікросомі УМТП-3М за допомогою скляних ножів, виготовлених на приладі ССН-1. Для дослідження відбирали зрізи сріблястого або ніжно-лимонного кольору. Зрізи контрастували спочатку 2% розчині уранілацетату (2'), в потім цитрату свинцю (3'). Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою електронного мікроскопу мікроскопу УЭМВ-100 (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшення на екрані мікроскопу x500 — x100 000.

2.5. Статистична обробка даних

Статистичний аналіз досліджень проводили відповідно методологічних вимог до статистичних методів і підходів, прийнятих в 1998 році на Міжнародному конгресі по гармонізації статистики клінічних досліджень. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася на персональному комп'ютері з застосуванням пакету прикладних програм “STATISTICA v.6” фірми “StatSoft Inc”, (США) і пакету електронних таблиць “Excel2010” фірми “Microsoft” (США). Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Отримані дані виражали у вигляді:

$$M \pm m,$$

де M — середнє арифметичне, а m — середнє квадратичне відхилення. Відмінності вважали статистично вірогідними за умови $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У
ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ ТРАНСКРАНІАЛЬНИМ І
ЕНДОВАСКУЛЯРНИМ МЕТОДОМ З ПРИВОДУ
ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ З РІЗНИМ
ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1. Біохімічні показники в групі хворих хірургічного лікування артеріальних аневризм

3.1.1. Біохімічні показники в групі хворих хірургічного лікування нерозірваних артеріальних аневризм

Проведено визначення біохімічних показників у 31 хворого з нерозірваними аневризмами до і після їх ендоваскулярного виключення.

До операції рівень аргініну склав $20,6 \pm 3,6$ мкг/мл (контроль $19,84 \pm 0,44$) і не відрізнявся від контролю. Екскреція метаболітів нітроксиду з сечею становила $1,1 \pm 0,3$ мкмоль/л (норма $0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л). Рівень нейтральних альдегідних продуктів ПОБ1 становив $19,8 \pm 4,3$ ум.од. (при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од.), $p < 0,01$. Порівняно з контролем спостерігається підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ2 до $19,5 \pm 2,6$ ум.од. (при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од.), $p < 0,01$. Підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ3 достовірне ($p < 0,01$), коли їх рівень становив $16,7 \pm 2,7$ ум.од. (при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од.). Достовірних змін рівня основних кетонних продуктів ПОБ4 не спостерігалось, вони збільшувались до $3,36 \pm 1,96$ ум.од. ($p > 0,5$) при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. Рівень ПОЛ становив $0,18 \pm 0,05$ ум.од. (контроль $0,07 \pm 0,01$ ум.од., $p = 0,05$) – табл.3.1.1.1.

Таблиця 3.1.1.1

Біохімічні показники до операції у хворих групи порівняння2 (n=16)

N=16	Аргінін, мкг/мл	Нітрити, мкмоль/л	ПОБ1 ум.од.	ПОБ2 ум.од.	ПОБ3 ум.од.	ПОБ4 ум.од.	ПОЛ ум.од.	ІЛ-6 пг/мл	НСЕ нг/мл	СРБ мг/л	МСМ ум./од
норма	19,84 ± 0,44	0,85 ± 0,08	5,5± 0,6	5,6± 0,6	3,8± 0,4	2,0± 0,4	0,07 ±0,01	2,0*	13*	< 5- 8*	0,22± 0,01
М	20,6	1,1	19,83	19,53	16,71	3,36	0,18	1,9	8,2	4,2	0,78
±m	3,6	0,3	4,31	2,6	2,7	1,96	0,05	0,1	1,6	1,7	0,10

Примітка. * — референтний поріг.

Після операції спостерігається достовірне підвищення рівня ІЛ-6 в сироватці крові до $2,98 \pm 0,41$ пг/мл порівняно з рівнем до операції ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл, $p=0,03$). Підвищується до $10,2 \pm 3,1$ ум.од., в 2,4 рази рівень СРБ, проте недостовірно ($p>0,1$) порівняно з доопераційним рівнем. Решта показників в післяопераційному періоді змін не зазнають (табл.3.1.1.2).

Таблиця 3.1.1.2

Біохімічні показники після операції у хворих групи контроль2 (n=28)

N=28	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ПОЛ	Аргінін	Нітрити	МСМ	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4
М	2,98	11,2	10,2	0,16	18,8	1,28	0,86	14,03	17,8	12,9	1,45
±m	0,47	3,3	3,1	0,03	2,4	0,25	0,03	1,88	2,6	2,02	0,39

Таким чином, у хворих з нерозірваними аневризмами спостерігається клітинна інтоксикація (достовірне підвищення МСМ), посилення процесів ПОБ, ПОЛ. Вказані показники після проведення ендovasкулярного втручання суттєво не змінюються.

3.1.2. Біохімічні показники в гострому періоді геморагічного інсульту**3.1.2.1. Прояви окиснювального стресу. Перекисне окислення ліпідів та білків**

У хворих на 1–3 добу після крововиливу спостерігали підвищення активності ПОЛ до $(0,15 \pm 0,02)$ ум.од., на 4–5 добу — до $(0,11 \pm 0,02)$ ум.од., на 6–10 добу — до $(0,15 \pm 0,02)$ ум.од., а на 11–13 добу — $0,18 \pm 0,02$ (рис. 3.1.2.1.1). При цьому порівняно з контролем ($0,07 \pm 0,01$) ум.од.) на 1–3 добу відмінності мали достовірний характер ($p < 0,001$), а на 4–5 добу показник повертався до норми ($p = 0,09$). На 6–10 і 11–13 добу після САК активація ПОЛ була достовірною ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно).

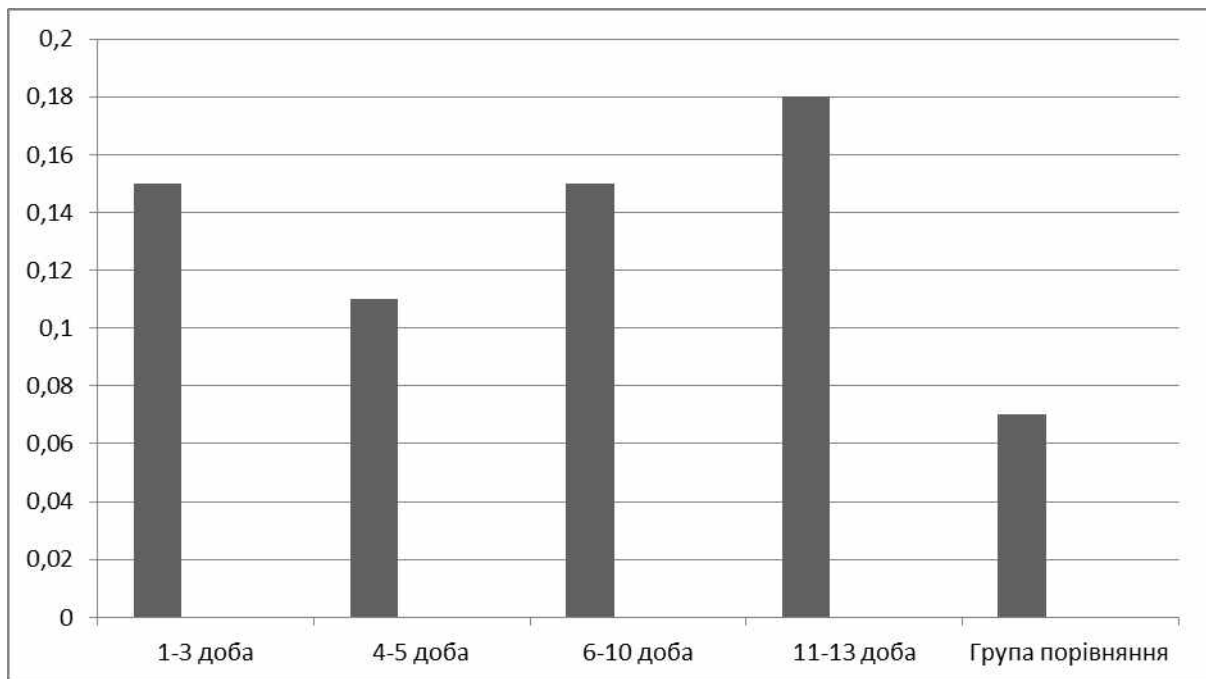


Рис. 3.1.2.1.1. Динаміка ПОЛ в пацієнтів із САК при розривах АА.

Спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ1) в усі терміни обстеження, на 1–3 добу їх рівень становив $15,7 \pm 1,3$ ум.од., на 4–13 добу — $10,9 \pm 0,7$ ум.од., а на 14–30 добу — $12,2 \pm 1,0$ ум.од. при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од. При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 спостерігались подібні зміни — достовірне ($p < 0,001$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ2) в усі терміни обстеження, а саме на 1–3 добу їх рівень становив $17,9 \pm 1,4$ ум.од., на 4–13 добу — $13,7 \pm 0,7$ ум.од., а на 14–30 добу — $14,7 \pm 1,0$ ум.од. при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од. При довжині хвилі 430

нм дані спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ3) в усі терміни обстеження: достовірне ($p < 0,02$) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $9,0 \pm 1,7$ ум.од., на 4–12 добу ($p < 0,01$) — $8,3 \pm 1,4$ ум.од., та на 14–30 добу ($p < 0,01$) — $10,8 \pm 1,8$ ум.од. при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од. Спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, виявила зниження активності основних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ4) в усі терміни обстеження, на 1–3 добу їх рівень становив $1,39 \pm 0,26$ ум.од. ($p > 0,5$), на 4–13 добу — $1,02 \pm 0,13$ ум.од. ($p > 0,1$), а на 14–30 добу — $0,94 \pm 0,03$ ум.од. ($p < 0,1$) при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од., тобто у всі терміни спостерігалось недостовірне зниження даного показника в 1,4–2,1 разів (рис. 3.1.2.1.2).

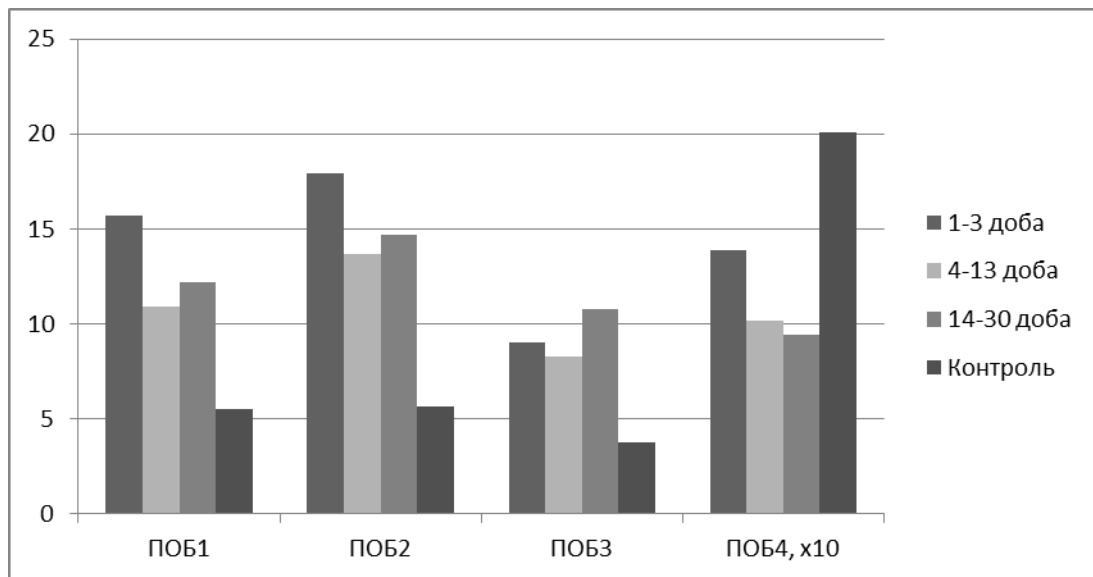


Рис. 3.1.2.1.2. Активність ПОБ (в ум.од.) в хворих у різні терміни після САК.

3.1.2.2. Прояви нітрузуючого стресу та ендотеліної дисфункції

Екскреція метаболітів NO на 1–3 добу була недостовірно підвищеною ($(1,1 \pm 0,3)$ мкмоль/л, $p > 0,5$) порівняно з контролем ($(0,85 \pm 0,08)$ мкмоль/л). На 4–5 добу вміст метаболітів NO недостовірно підвищувався до $(1,6 \pm 0,5)$ мкмоль/л і практично дорівнював контрольному показнику ($p > 0,2$), проте тенденція до

зростання була чіткою. На 6–10 добу рівень NO становив $1,3 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p > 0,5$), а на 11–13 — $(1,0 \pm 0,2$ мкмоль/л). Підвищення рівня NO спостерігали і в пізніші терміни гострого періоду інсульту. Так, на 14–30 добу він становив $(0,92 \pm 0,29)$ мкмоль/л і незначно перевищував контрольний показник (рис. 3.1.2.2.1).

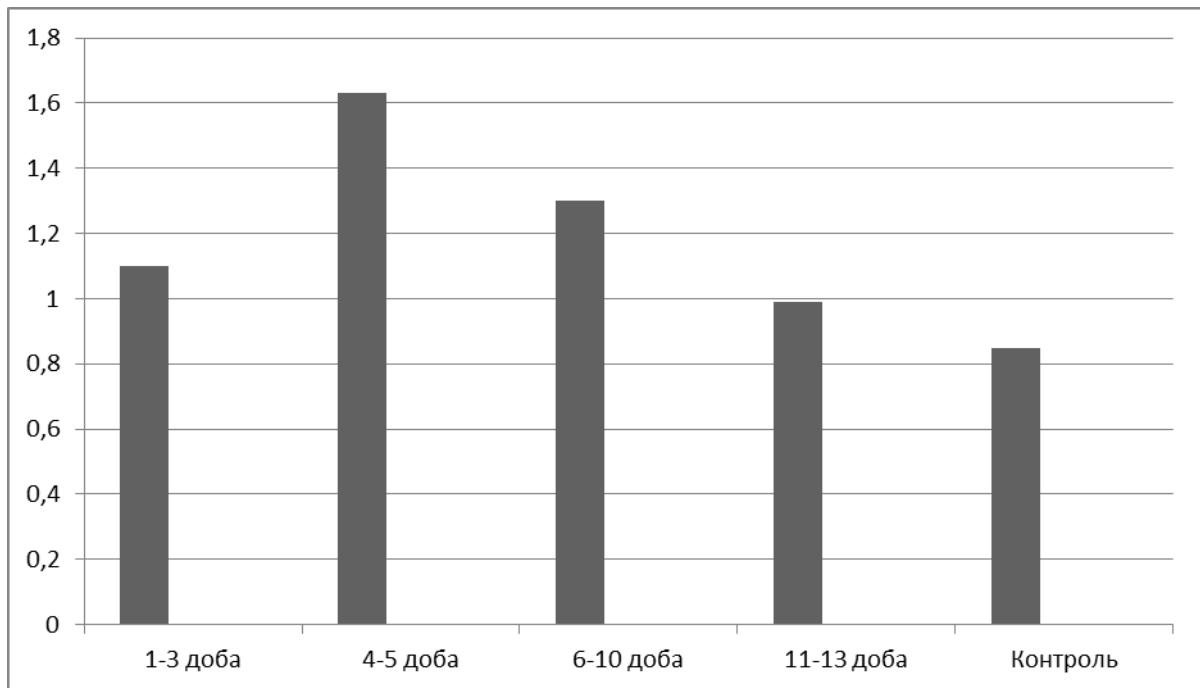


Рис. 3.1.2.2.1. Рівень екскреції метаболітів NO мкмоль/л) в хворих у різні терміни після САК.

Рівень аргініну на 1–3 добу після САК становив $21,1 \pm 1,8$ мкг/мл, практично не відрізняючись від контролю ($19,8 \pm 0,4$ мкг/мл, $p > 0,5$). На 4–5 добу рівень аргініну в сироватці крові становив $23,7 \pm 3,8$ мкг/мл, будучи недостовірно ($p > 0,5$) вищим порівняно з контролем. На 6–10 добу даний показник знижувався і становив $16,2 \pm 1,0$ мкг/мл ($p > 0,5$), а на 11–13 добу — $17,7 \pm 1,4$ мкг/мл ($p > 0,5$) — рис. 3.1.2.2.2.

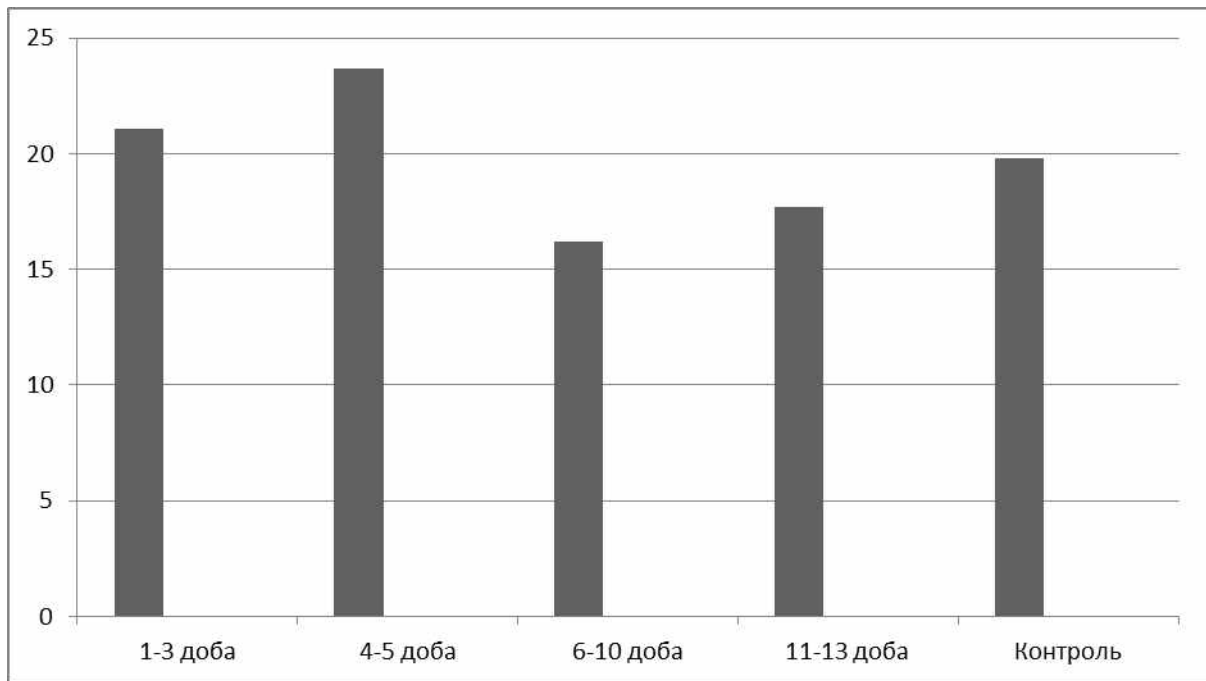


Рис. 3.1.2.2.2. Рівень аргініну (мкг/мл) в хворих у різні терміни після САК.

3.1.2.3. Маркери клітинної інтоксикації і нейронального пошкодження

Вміст МСМ при геморагічному інсульті зазнавав наступних змін: підвищення вже на 1–3 добу він становив $1,27 \pm 0,12$ ум.од. ($p < 0,001$), на 4–5 добу — $1,11 \pm 0,14$ ум.од. ($p < 0,001$), на 6–10 добу — $0,84 \pm 0,10$ ум.од. ($p < 0,001$), на 11–13 добу — $0,77 \pm 0,10$ ум.од. ($p < 0,001$), достовірно відрізняючись у всі терміни захворювання від рівня контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.), виказуючи після 5-ї доби тенденцію до нормалізації (рис. 3.1.2.3.1).

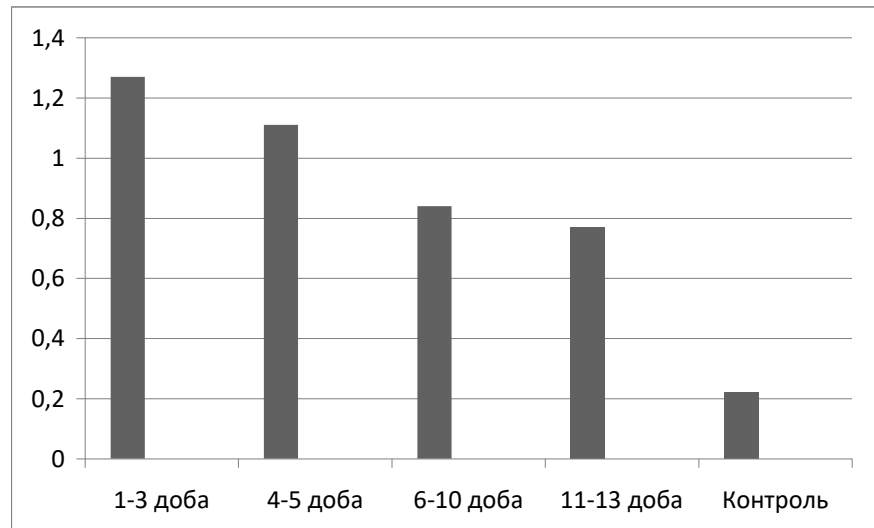


Рис. 3.1.2.3.1. Рівень МСМ (в ум.од.) в хворих у різні терміни після САК.

Рівень НСЕ на 1–3 добу захворювання склав $10,0 \pm 1,4$ нг/мл, будучи недостовірно ($p > 0,5$) підвищеним порівняно з контролем ($8,2 \pm 1,6$ нг/мл), який склали особи з гіпертонічною хворобою та нерозірваними АА судин головного мозку. На 4–13 добу рівень НСЕ становив $6,7 \pm 0,7$ нг/мл та був недостовірно ($p > 0,5$) зниженим порівняно з контролем та достовірно знижуючись порівняно з показником на 1–3 добу ($p < 0,05$). Після 14 добу рівень НСЕ не змінювався порівняно із попереднім терміном і становив $6,9 \pm 0,8$ нг/мл ($p > 0,5$) порівняно з контролем. Наведені дані ілюстровані на рис. 3.1.2.3.2.

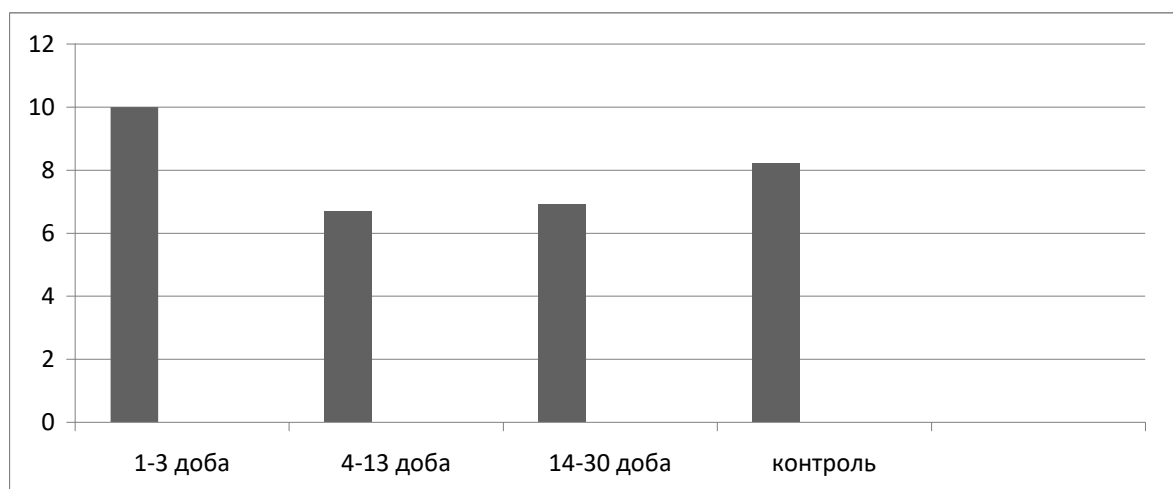


Рис. 3.1.2.3.2. Рівень НСЕ (в нг/мл) в хворих у різні терміни після САК.

3.1.2.4. Маркери імунзапальної відповіді

Рівень ІЛ-6 на 1–3 добу захворювання склав $8,1 \pm 1,6$ пг/мл, будучи достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з контролем ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл), який склали особи з гіпертонічною хворобою та нерозірваними АА судин головного мозку. На 4–13 добу рівень ІЛ-6 становив $12,2 \pm 2,2$ пг/мл та був достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з контролем та не відрізняючись достовірно від показника на 1–3 добу. Після 14 доби відбувалось незначне зниження рівня ІЛ-6 порівняно із попереднім терміном до $11,4 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,001$ порівняно з контролем). Наведені дані ілюстровані на рис. 3.1.2.4.1.

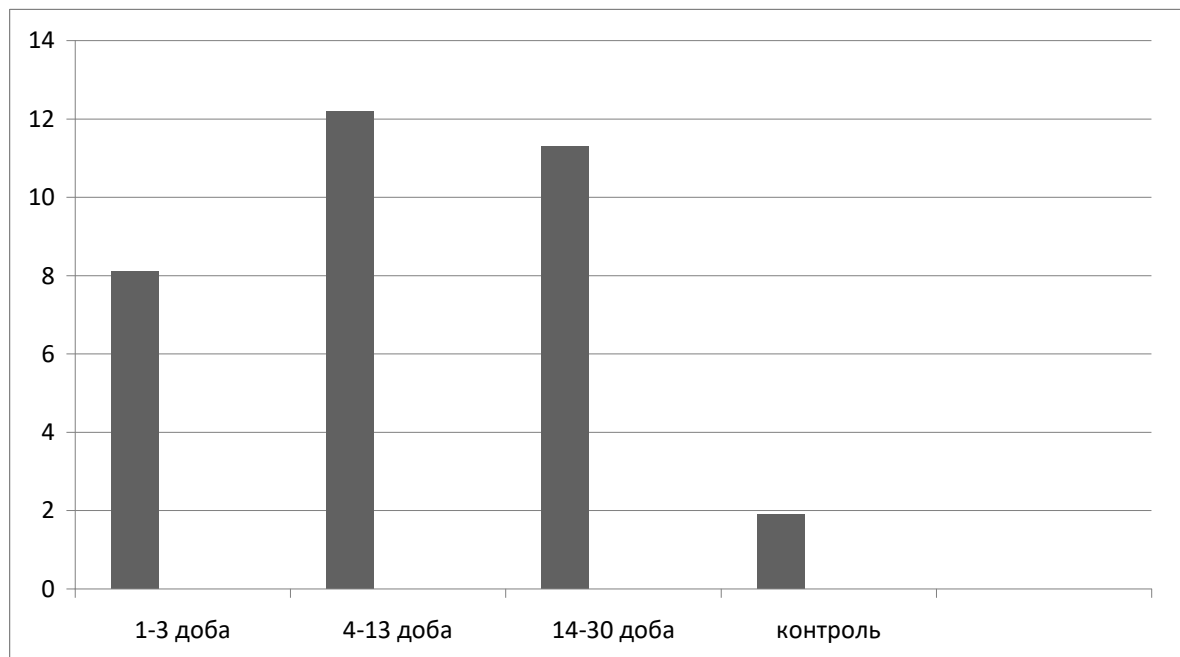


Рис. 3.1.2.4.1. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в хворих у різні терміни після САК.

Рівень СРБ на 1–3 добу захворювання склав $17,2 \pm 3,1$ мг/л, будучи достовірно ($p = 0,035$) підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л), який склали особи з гіпертонічною хворобою та нерозірваними АА судин головного мозку; норма СРБ, згідно різних даних, відрізняється: до 5 мг/л [84]; $2,34 \pm 1,42$

мг/л [19] з формулюванням «поза межових значень» при перевищенні рівня СРБ понад 10 мг/л. На 4–13 добу рівень СРБ становив $21,0 \pm 3,4$ мг/л та був достовірно ($p < 0,01$) підвищеним порівняно з контролем та не відрізняючись достовірно від показника на 1–3 добу ($p > 0,5$). Після 14 доби відбувалось значне, із чіткою тенденцією достовірності ($p = 0,08$) зниження, тобто нормалізація рівня СРБ порівняно із попереднім терміном до $10,6 \pm 3,0$ мг/л, тобто практично до рівня контролю ($p > 0,5$). Наведені дані ілюстровані на рис. 3.1.2.4.2.

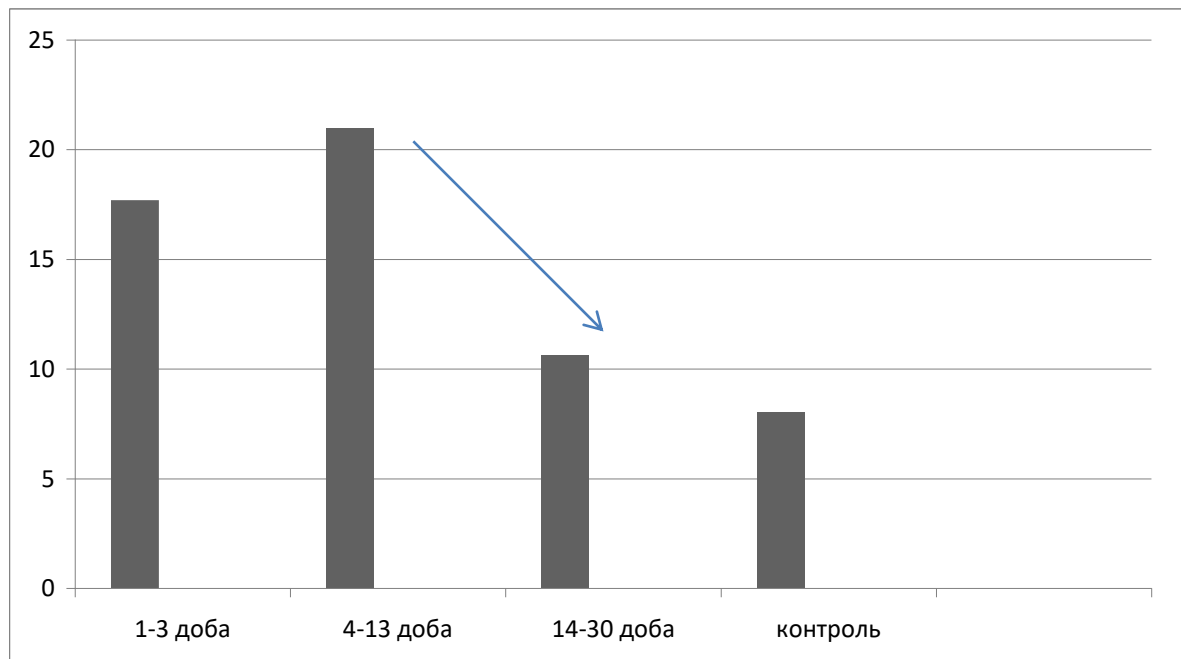


Рис. 3.1.2.4.2. Рівень СРБ (в мг/л) в хворих у різні терміни після САК.

Наведені в підрозділах 3.1.2.3 і 3.1.2.4 дані підсумовані в табл. 3.1.2.4.1

Таблиця 3.1.2.4.1

Динаміка ІЛ-6, НСЕ і СРБ на протязі гострого періоду у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА

Термін	1–3 доба			4–13 доба			14–30 доба		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
М	8,1	10,0	17,7	12,2	6,7	21,0	11,4	6,9	10,6
N	37	38	20	92	92	49	46	46	12
$\pm m$	1,6	1,4	3,1	2,2	0,7	3,4	2,3	0,8	3,0

3.2. Біохімічні прояви при ускладненому перебігу

3.2.1. Маркери окиснювального стресу

При аналізі активності ПОЛ при сприятливому і несприятливому перебігу (тяжка ішемія+смерть) захворювання відзначено такі закономірності: на 1–3 добу в першій групі активність ПОЛ становила $(0,15 \pm 0,02)$ ум.од., в другій — $(0,17 \pm 0,04)$ ум.од. ($p > 0,5$); на 4–5 добу — відповідно $(0,12 \pm 0,02)$ та $(0,09 \pm 0,05)$ ум.од. ($p > 0,5$); на 6–10 добу — $(0,13 \pm 0,02)$ та $(0,19 \pm 0,03)$ ум.од. ($p > 0,1$), а на 11–13 добу — $(0,20 \pm 0,03)$ та $(0,13 \pm 0,03)$ ум.од. ($p > 0,1$) (табл. 3.2.1.1 і рис. 3.2.1.1). Рівень ПОЛ при несприятливому перебігу на 6–10 добу зростав вдвічі порівняно з 4–5 добою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.1.1

Активність ПОЛ (в ум.од.) у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА у різні терміни залежно від перебігу захворювання

Термін	1–3 доба		4–5 доба		6–10 доба		11–13 доба	
	Сприят n=38	Несприят n=20	Сприят n=28	Несприят n=12	Сприят n=40	Несприят n=20	Сприят n=28	Несприят n=12
М	0,15	0,17	0,12	0,094	0,13	0,19	0,21	0,13
$\pm m$	0,02	0,04	0,02	0,05	0,02	0,03	0,03	0,03

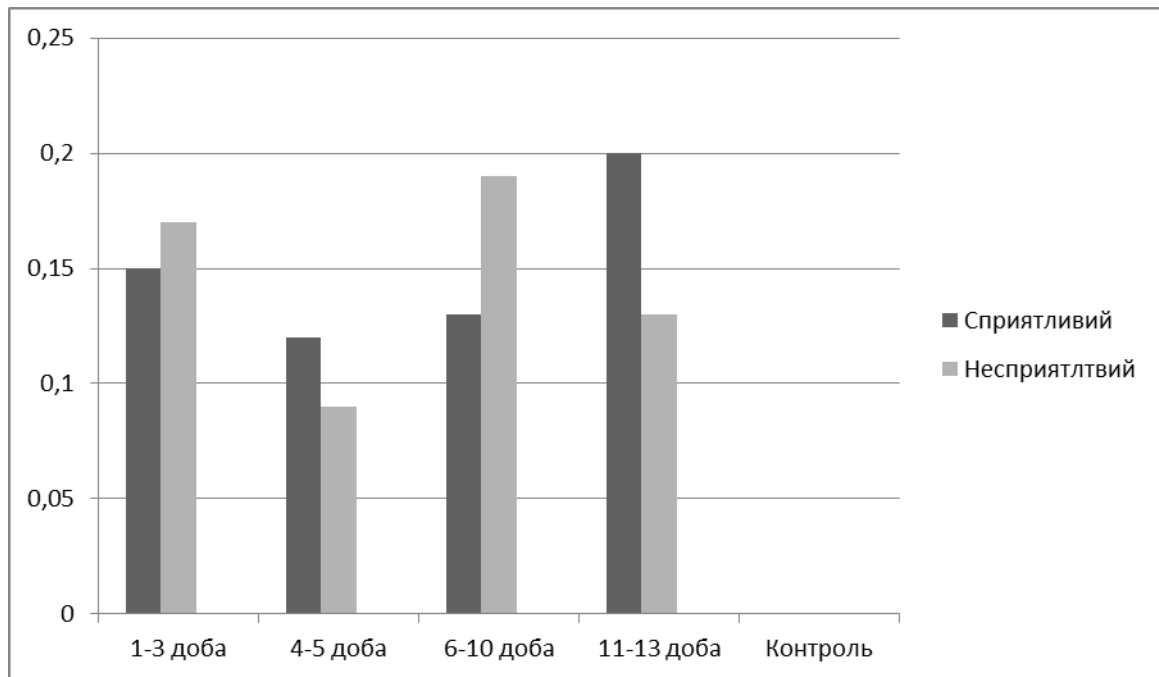


Рис. 3.2.1.1. Активність ПОЛ (в ум.од.) в хворих у різні терміни після САК залежно від перебігу захворювання.

При несприятливому перебігу звертає на себе увагу наявність значних перепадів активності ПОЛ в різні терміни після крововиливу. Різниця між ними є недостовірною ($p > 0,1$), проте спостерігається чітка тенденція до наростання на піку вазоспазму (6–10 доба) активності ПОЛ при подальшому несприятливому перебігу, тоді як сприятливий перебіг в цей термін характеризується тенденцією до нормалізації даного показника.

В термін 1–3 доба після САК рівень ПОБ1 становив $16,2 \pm 1,9$ ум.од. при сприятливому, і $14,5 \pm 1,7$ ум.од. — при несприятливому перебігу ($p > 0,5$), при цьому в обох випадках даний показник достовірно ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно) відрізнявся від контрольного ($5,52 \pm 0,58$ ум.од.) — рис. 3.2.1.2.

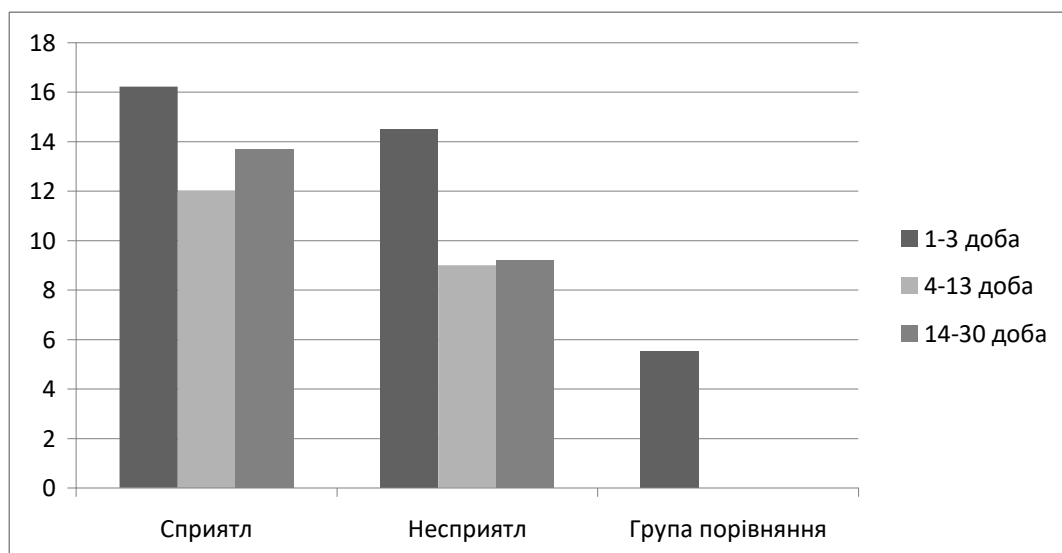


Рис 3.2.1.2. Рівень ПОБ1 при спектрофотометрії при довжині хвилі 356 нм залежно від перебігу захворювання.

Як видно з рис. 3.2.1.2, достовірна ($p < 0,05$) різниця утворення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ1 залежно від перебігу захворювання виявлена в терміни 4–13 доба (на піку вазоспазму), коли при сприятливому перебігу їх рівень становив $12,0 \pm 0,7$ ум.од., а при несприятливому — $9,0 \pm 0,3$ ум.од. і залишалися достовірно вищими від контролю ($p < 0,02$). На 14–30 добу відмічено подібні достовірні ($p < 0,02$) відмінності, коли при сприятливому перебігу бачимо рівень нейтральних альдегідних продуктів ПОБ1 $13,7 \pm 0,6$ ум.од., а при несприятливому – $9,2 \pm 0,2$ ум.од.

Рівень ПОБ2 на 1–3 добу склав при сприятливому перебігу $18,7 \pm 1,7$ ум.од., а при несприятливому — $16,2 \pm 3,1$ ум.од., різниця була недостовірна ($p > 0,5$). Від контрольного рівня ($5,62 \pm 0,62$ ум.од.) обидва показники відрізнялись достовірно ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). На 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень ПОБ2 склав $14,4 \pm 0,9$ ум.од., а при несприятливому — $12,3 \pm 0,5$ ум.од., не відрізняючись достовірно один від одного, і будучи достовірно вищими від контролю ($p < 0,01$ і $p < 0,02$ відповідно) — рис. 3.2.1.3.

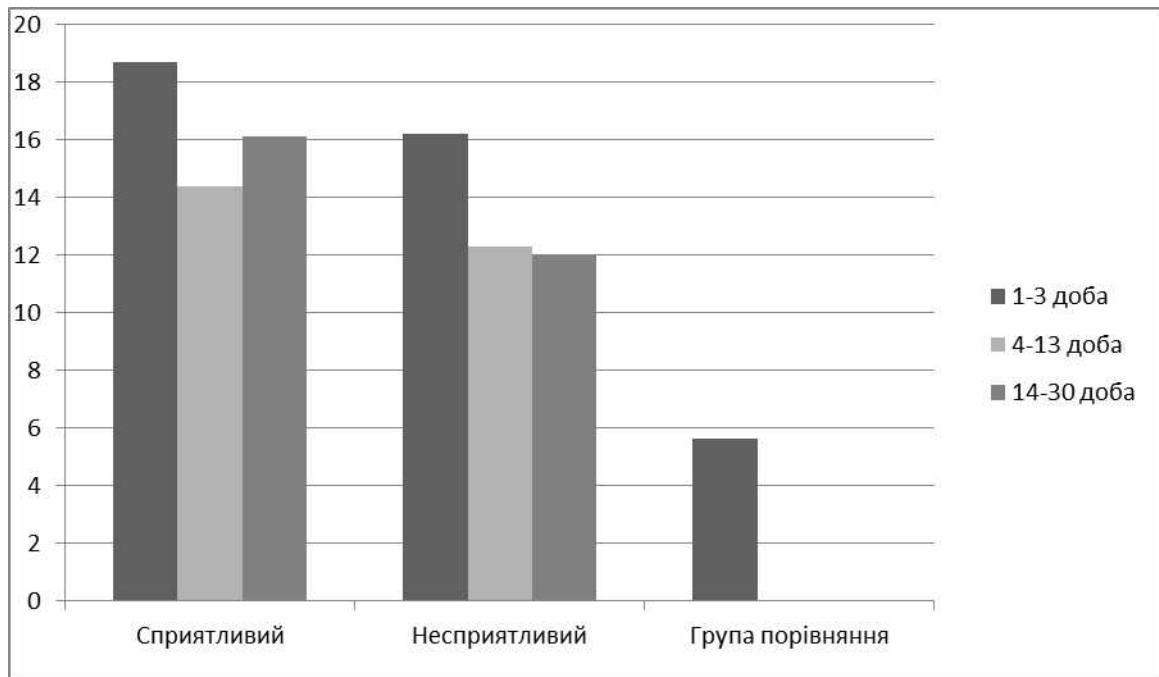


Рис 3.2.1.3. Показники ПОБ2 при спектрофотометрії при довжині хвилі 370 нм залежно від перебігу захворювання.

На рис. 3.2.1.3 видно, що в залежності від перебігу в терміни 1–3 і 4–13 доба достовірних відмінностей не відмічено. Спостерігалась значуща різниця активності процесів утворення нейтральних кетонних продуктів ПОБ у хворих із сприятливим та несприятливим перебігом на 14–30 добу, коли їх рівень в сироватці крові становив відповідно $16,1 \pm 0,9$ та $12,0 \pm 0,1$ ум.од. ($p < 0,05$).

Рівень основних альдегідних продуктів ПОБ3 в усі терміни був нижчим при несприятливому перебігу в 1,6–1,7 разів, ніж при сприятливому (рис. 3.2.1.4).

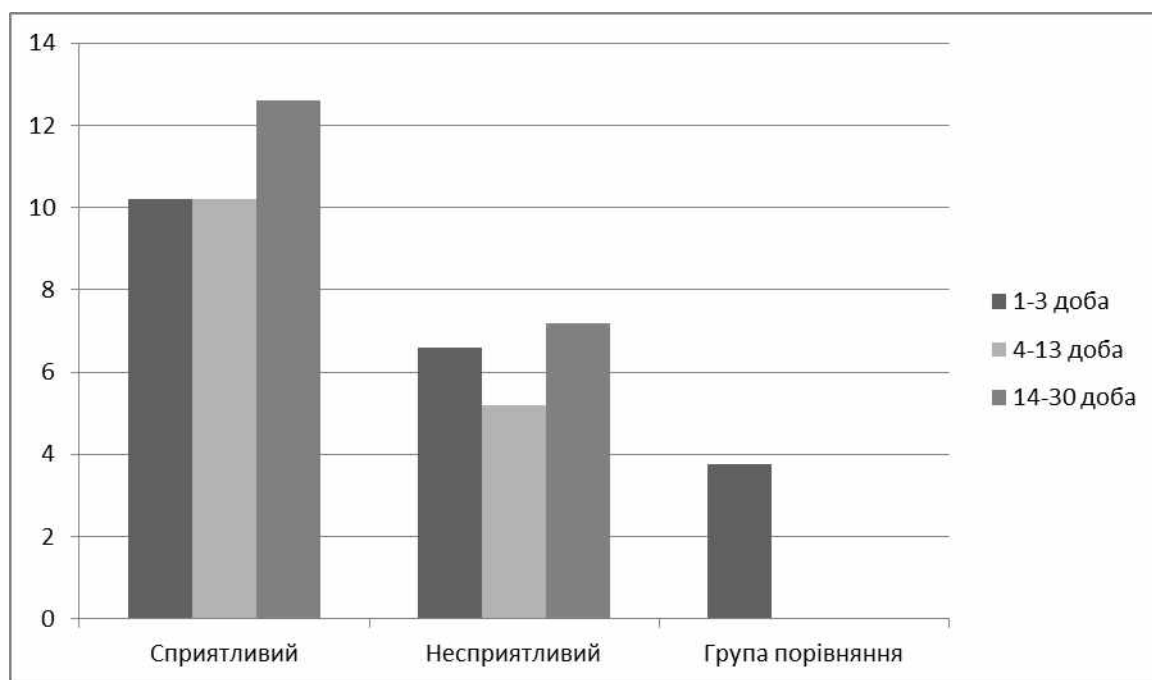


Рис 3.2.1.4. Показники ПОБЗ при спектрофотометрії при довжині хвилі 430 нм залежно від перебігу захворювання.

На 1–3 добу рівень ПОБЗ становив при сприятливому перебігу $10,2 \pm 0,5$ ум.од., а при несприятливому — $6,5 \pm 5,6$ ум.од., не відрізняючись достовірно ($p > 0,5$), а порівняно з контролем ($3,77 \pm 0,44$ ум.од.) показник сприятливого перебігу був достовірно вищим ($p < 0,01$), а несприятливого від контролю не відрізнявся ($p > 0,5$). На 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень основних альдегідних продуктів ПОБЗ становив $10,2 \pm 1,3$ ум.од., а при несприятливому — $5,2 \pm 2,2$ ум.од., $p < 0,1$, при цьому показник при сприятливому перебігу достовірно ($p = 0,01$) був підвищеним порівняно з контрольним. В 14–30 добу різниця з показниками при сприятливому перебігу була достовірною ($12,6 \pm 2,3$ ум.од. при сприятливому перебігу та $7,2 \pm 0,3$ ум.од. — при несприятливому, $p < 0,05$).

На 1–3 добу спостерігаються значні відмінності рівня ПОБ4 залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу він наближений до контролю і становить $1,63 \pm 0,32$ ум.од., а при несприятливому — $0,9 \pm 0,2$ ум.од., дана відмінність виказує тенденцію наближення до вірогідної ($p < 0,1$), при

цьому порівняно з контролем ($2,01 \pm 0,45$ ум.од.) дані відмінності були недостовірними ($p > 0,5$) — рис. 3.2.1.5.

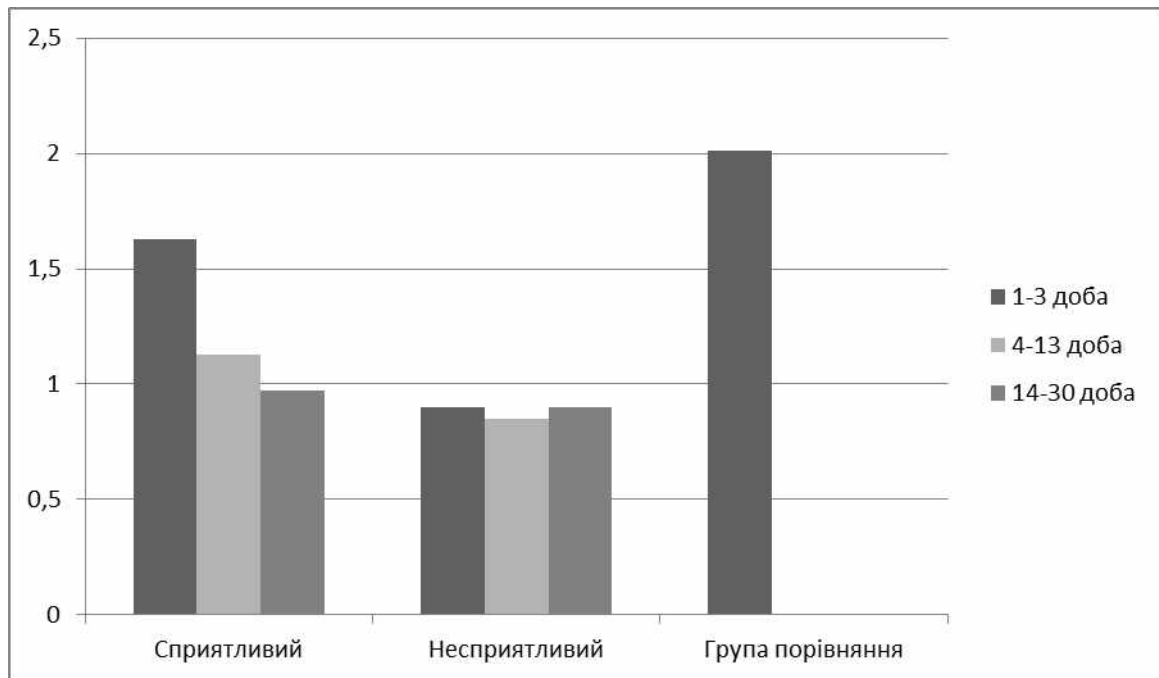


Рис 3.2.1.5. Показники ПОБ4 при спектрофотометрії при довжині хвилі 530 нм залежно від перебігу захворювання.

Як зображено на рис. 3.2.1.5, з 4-ї доби рівень ПОБ4 був недостовірно знижений ($p > 0,1-0,5$) порівняно з контролем незалежно від подальшого перебігу. На 4–13 добу рівень ПОБ становив $1,13 \pm 0,21$ ум.од. при сприятливому та $0,85 \pm 0,02$ ум.од. при несприятливому перебігові, $p > 0,1$. На 14–30 добу рівень ПОБ4 при довжині хвилі 530 при різному перебігу практично не відрізнявся, $p > 0,5$, становлячи $0,97 \pm 0,05$ ум.од. при сприятливому та $0,90 \pm 0,005$ ум.од. — при несприятливому перебігу.

3.2.2. Маркери нітрузуючого стресу та ендотеліної дисфункції

При сприятливому перебігу захворювання вміст NO на 1–3 добу становив ($1,2 \pm 0,4$) мкмоль/л, суттєво не відрізняючись ($p > 0,5$) від показника при несприятливому перебігу ($0,9 \pm 0,3$) мкмоль/л), а обидва показники не відрізнялися від контрольного ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л, $p > 0,5$). На 4–5 добу при

сприятливому перебігу рівень NO був підвищеним від контрольного недостовірно ($p>0,1$) і становив $(1,9\pm 0,6)$ мкмоль/л, а при несприятливому перебігу — $(0,9\pm 0,4)$ мкмоль/л і практично дорівнював контрольному показнику. На 6–10 добу достовірних відмінностей теж не відмічено, при сприятливому перебігу рівень нітроксіду становив $1,4\pm 0,2$ мкмоль/л, а при несприятливому — $1,0\pm 0,3$ мкмоль/л ($p>0,5$). На 11–13 добу рівень нітроксіду при сприятливому перебігу склав $1,3\pm 0,2$ мкмоль/л, а при несприятливому — $0,7\pm 0,2$ мкмоль/л ($p=0,05$), не відрізняючись при цьому від рівня контролю ($p>0,5$) — рис. 3.2.2.1.

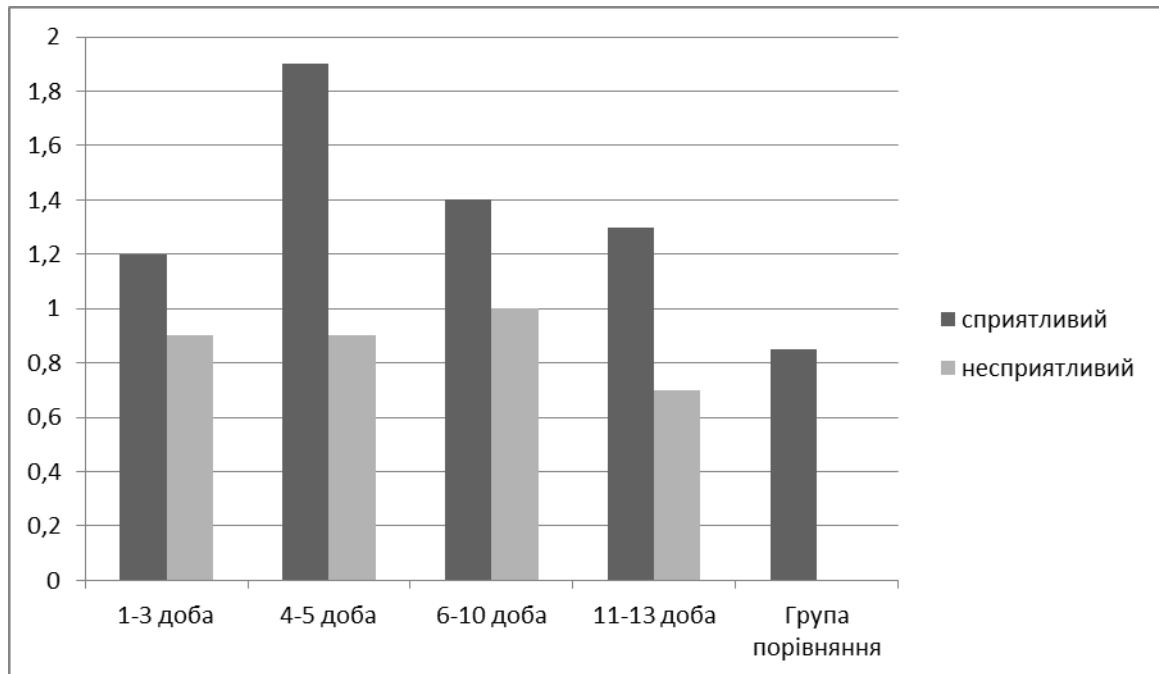


Рис. 3.2.2.1. Динаміка екскреції метаболітів NO з сечею (мкмоль/л) у пацієнтів з крововиливами при розривах АА залежно від перебігу захворювання.

Як видно з рис. 3.2.2.1, при сприятливому перебігу захворювання на 4–5 добу відбувалось зростання рівня метаболітів NO в сечі в 1,5 разів порівняно з 1–3 добою (з $1,2\pm 0,4$ до $1,9\pm 0,6$ мкмоль/л), чого не спостерігалось при несприятливому перебігу. Відмічено тенденцію до зниження рівня екскреції метаболітів NO при несприятливому перебігу САК, проте відмінності були недостовірними. Відсутність достовірних відмінностей рівня нітроксіду

залежно від перебігу пояснюється значними індивідуальними коливаннями: від 0,04 до 6,9 мкмоль/л.

Відмінностей рівня аргініну на 1–3 добу при різному перебігу не спостерігалось ($p > 0,5$), при сприятливому перебігу рівень аргініну становив $20,2 \pm 2,1$ мкг/мл, а при несприятливому — $23,2 \pm 3,6$ мкг/мл, незалежно від перебігу залишаючись близьким до контрольного ($19,8 \pm 0,4$ мкг/мл, $p > 0,5$). При сприятливому і несприятливому перебігу на 4–5 добу рівень аргініну був близьким до контрольного і становив $23,7 \pm 5,8$ мкг/мл і $23,7 \pm 2,4$ мкг/мл відповідно, $p > 0,5$. В терміни після 6 до 10 доби рівень аргініну при різному перебігу захворювання в обох групах практично не відрізнявся ($15,4 \pm 1,2$ мкг/мл при сприятливому та $17,6 \pm 1,9$ мкг/мл, $p > 0,5$ — при несприятливому перебігу). На 11–13 добу спостерігається тенденція до нормалізації рівня аргініну, коли він незалежно від перебігу захворювання стає практично рівним контрольному і становить $16,7 \pm 1,9$ та $19,4 \pm 1,9$ мкг/мл при сприятливому та несприятливому перебігу відповідно ($p > 0,5$). Наведені дані ілюстровані на діаграмі (рис. 3.2.2.2).

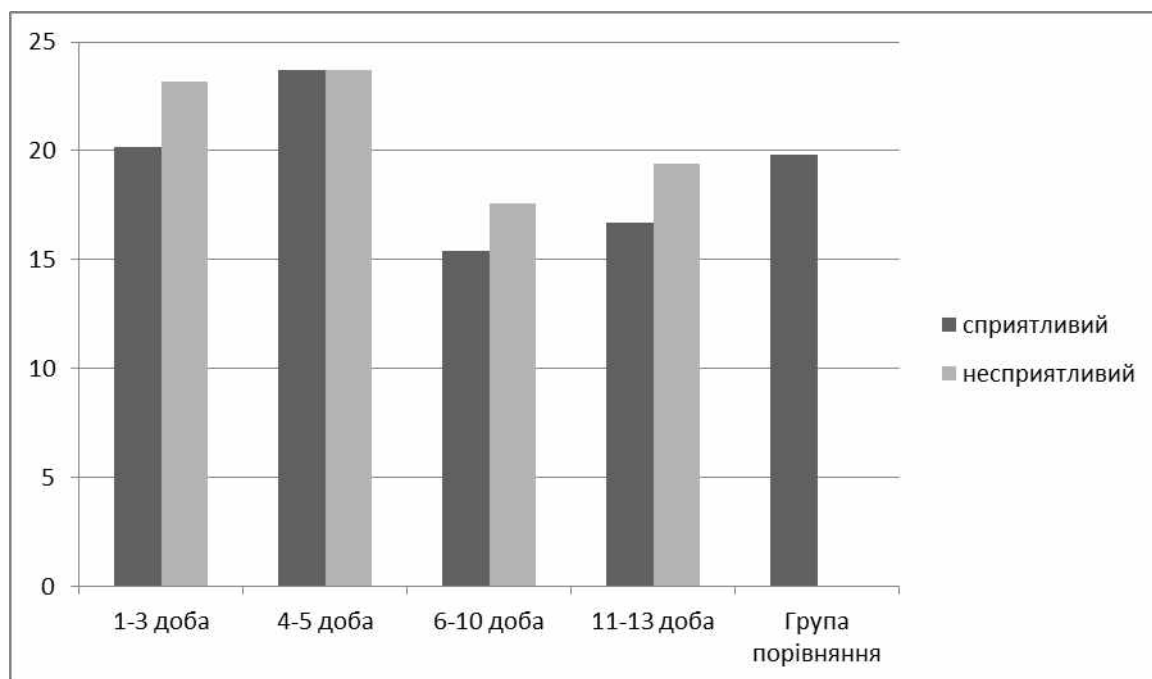


Рис. 3.2.2.2. Рівень аргініну (в мкг/мл) в різні терміни після САК в загальній вибірці та залежно від перебігу захворювання.

3.2.3. Маркери клітинної інтоксикації та нейронального пошкодження

При крововиливах в усі терміни спостерігається достовірно ($p < 0,001$) підвищення рівня МСМ порівняно з контролем ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.). Достовірних відмінностей залежно від перебігу захворювання не відмічено. На 1–3 добу рівень МСМ при сприятливому перебігу становить $1,29 \pm 0,15$ ум.од. на противагу $1,22 \pm 0,09$ ум.од. при несприятливому перебігу ($p > 0,5$). На 4–5 добу при несприятливому перебігу захворювання рівень МСМ становив $1,13 \pm 0,34$ ум.од. і не відрізнявся ($p > 0,5$) від групи із сприятливим перебігом, в якій він дорівнював в середньому $1,09 \pm 0,12$ ум.од. Подібні дані спостерігалися і на 6–10 добу, коли в групі несприятливого перебігу рівень МСМ в середньому становив $0,87 \pm 0,11$ ум.од., а при сприятливому — $0,83 \pm 0,16$ ум.од., дана різниця не була достовірною ($p > 0,5$). В період розрешення ускладнень на 11–13 добу рівень МСМ в групі сприятливого перебігу склав $1,01 \pm 0,13$ ум.од., а при несприятливому — $0,62 \pm 0,10$ ум.од. ($p = 0,05$), тобто був достовірно вищим при сприятливому перебігу — рис. 3.2.3.1.

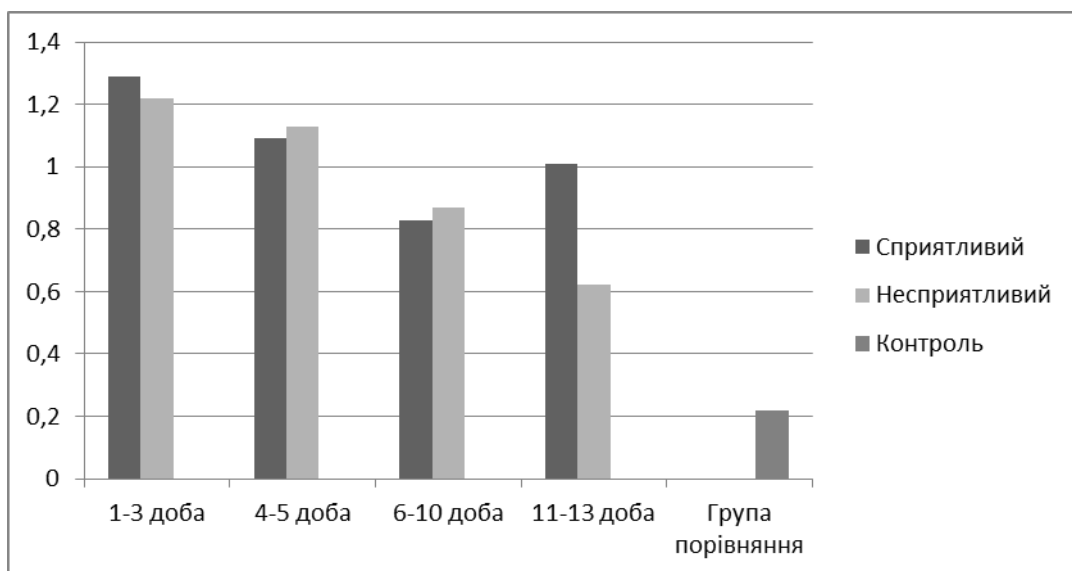


Рис. 3.2.3.1. Динаміка рівня МСМ сироватці крові (ум.од.) при розривах АА залежно від перебігу захворювання.

На 1–3 добу спостерігаються певні відмінності вмісту НСЕ залежно від перебігу. При сприятливому перебігу в цей термін рівень НСЕ був рівним контрольному ($8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$) і становив $8,7 \pm 1,8$ нг/мл, тоді як при перебігу несприятливому даний показник склав $12,3 \pm 2,0$ нг/мл ($p > 0,5$; $p_1 > 0,5$). На 4–13 добу не відмічено жодної ($p \geq 0,5$) різниці залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу рівень НСЕ становив $6,4 \pm 0,7$ нг/мл, і не відрізнявся ($p > 0,5$) від контрольного, як і при несприятливому перебігу, коли даний показник не відрізнявся достовірно ($p > 0,5$) від контролю, складав $8,4 \pm 1,9$ нг/мл, а від показника сприятливого перебігу був недостовірно вищим ($p > 0,5$) (див. рис.3.2.3.2). На 14–30 добу рівень НСЕ становив $6,0 \pm 0,8$ нг/мл, не відрізняючись від контрольного.

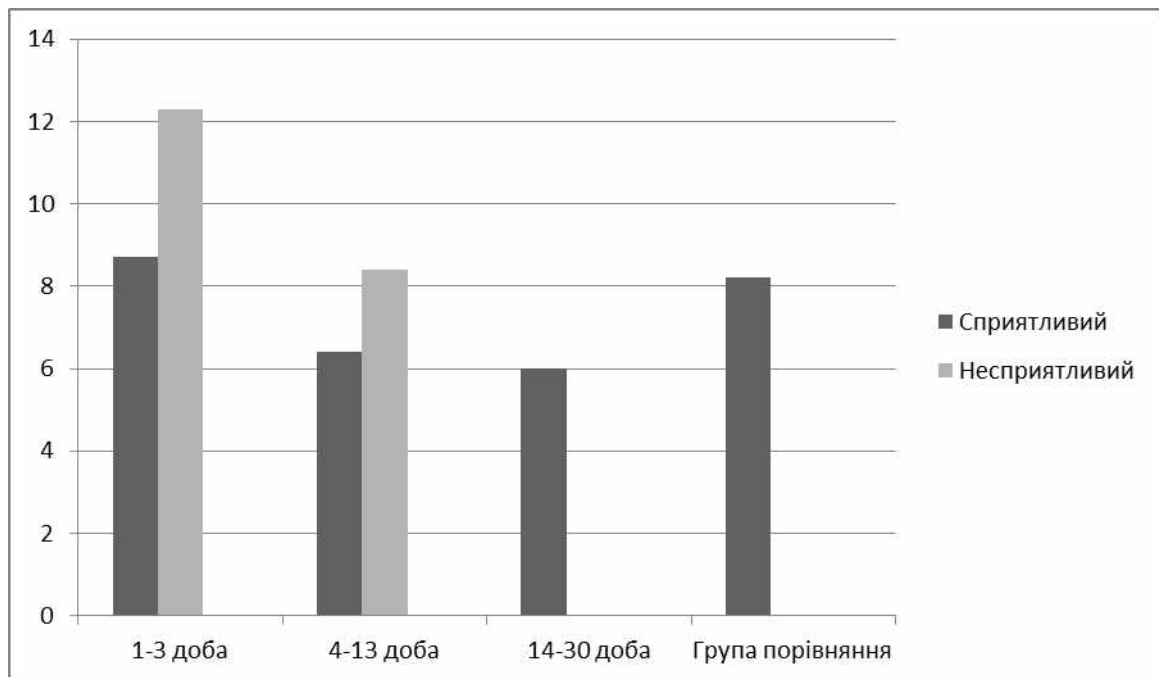


Рис. 3.2.3.2. Рівень НСЕ (в нг/мл) в різні терміни після крововиливу залежно від результатів лікування.

Як видно з рис. 3.2.3.2, несприятливий перебіг супроводжується тенденцією до підвищення рівня НСЕ на 1–3 і 4–13 добу порівняно із сприятливим перебігом.

3.2.4. Маркери імунзапальної відповіді

На 1–3 добу спостерігаються відмінності рівня ІЛ-6 залежно від перебігу. При сприятливому перебігу в цей термін рівень ІЛ-6 був недостовірно ($p > 0,5$) нижчим і становив $7,7 \pm 2,0$ пг/мл, тоді як при перебігу несприятливому даний показник склав $9,0 \pm 2,9$ пг/мл. На 4–13 добу відмічено достовірну ($p \leq 0,05$) різницю залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу рівень ІЛ-6 становив $8,8 \pm 1,3$ пг/мл, і був достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з контролем ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл), тоді як при несприятливому перебігу даний показник був достовірно ($p = 0,03$) вищим від контролю, складав $27,0 \pm 9,6$ пг/мл, а від показника сприятливого перебігу був достовірно вищим ($p < 0,05$) (рис. 3.2.4.1). На 14–30 добу рівень ІЛ-6 при несприятливому перебігу статистично достовірно визначити не вдалося через малу кількість спостережень, а при сприятливому він склав $7,7 \pm 2,2$ пг/мл.

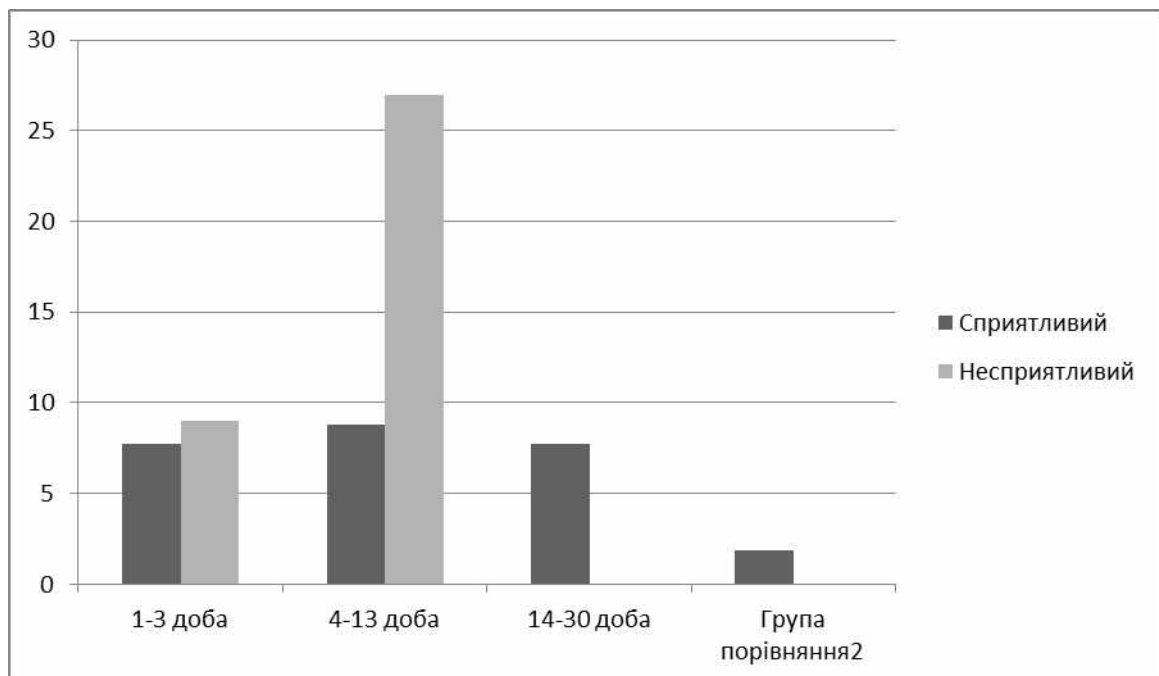


Рис. 3.2.4.1. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в різні терміни після крововиливу залежно від результатів лікування.

Як видно з рис. 3.2.4.1, несприятливий перебіг супроводжується достовірним ($p < 0,05$) підвищенням рівня ІЛ-6 на 4–13 добу порівняно з 1–3 добою, а сприятливий, навпроти, тенденцією ІЛ-6 до нормалізації в ці та в пізніші (14–30 доба) терміни.

На 1–3 добу спостерігаються певні відмінності вмісту СРБ залежно від перебігу. При сприятливому перебігу в цей термін рівень СРБ був достовірно вищим від контрольного ($8,0 \pm 2,2$ мг/л, $p = 0,05$) і становив $20,7 \pm 5,2$ мг/л, тоді як при несприятливому перебігу даний показник склав $15,4 \pm 3,8$ мг/л ($p > 0,5$, порівняно із сприятливим), і не відрізнявся достовірно від контрольного ($p > 0,1$). На 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень СРБ становив $19,0 \pm 4,0$ мг/л, і був достовірно вищим ($p < 0,05$) від контрольного, як і при несприятливому перебігу, коли даний показник достовірно вищий ($p < 0,05$) від контролю, складав $27,8 \pm 5,3$ мг/л, а від показника сприятливого перебігу був недостовірно вищим ($p = 0,2$) (рис. 3.2.4.2). На 14–30 добу рівень СРБ становив $10,6 \pm 3,0$ мг/л, не відрізняючись від контрольного.

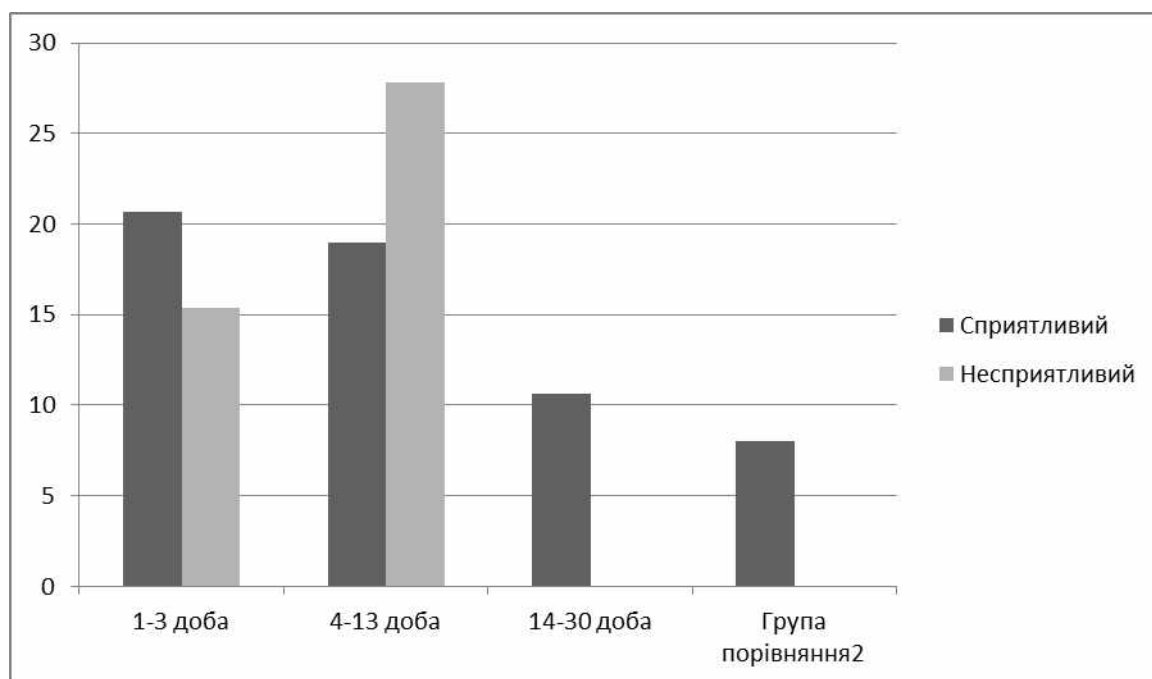


Рис. 3.2.4.2. Рівень СРБ (в мг/л) в різні терміни після крововиливу залежно від результатів лікування.

Як видно з рис. 3.2.4.2, несприятливий перебіг супроводжується тенденцією до недостовірного ($p=0,1$) підвищення в 1,8 рази рівня СРБ від 1–3 до 4–13 доби порівняно із сприятливим перебігом, коли його рівень не зазнає суттєвих змін.

Наведені в підрозділах 3.2.3 і 3.2.4 дані підсумовані в таблиці 3.2.4.1,

Таблиця 3.2.4.1

**Вміст ІЛ-6, НСЕ, СРБ в динаміці гострого періоду розриву АА
залежно від перебігу захворювання**

Термін	1–3 спр			4–13 спр			14–30 спр			1–3 неспр			4–13 неспр		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
М	7,7	8,7	20,7	8,8	6,4	19,0	10,0	6,0	10,6	9,0	12,3	15,3	27,0	8,4	27,8
n	36	36	16	40	42	24	15	15	6	18	20	20	18	18	14
$\pm m$	2,0	1,8	5,2	1,3	0,7	4,0	2,6	0,8	3,0	2,9	2,0	3,8	9,6	1,9	5,3

3.2.5. Біохімічні зміни в лікворі

Лікворологічне обстеження: проведено 101 комплексний аналіз спинномозкової рідини у 71 хворого із САК. Визначали рівень ІЛ-6, НСЕ, СРБ та нітратів (метаболітів NO). Згідно даних літератури, нормальні значення ІЛ-6 та НСЕ в лікворі становлять 10,5 пг/мл і 5 нг/мл відповідно [60], а рівень СРБ — $0,36 \pm 0,4$ мг/л [80].

В 1–3 добу рівень ІЛ-6 в лікворі становить $125,0 \pm 61,8$ пг/мл, рівень НСЕ — $7,7 \pm 2,8$ нг/мл.

На 4–13 добу рівень ІЛ-6 в лікворі становить $373,2 \pm 41,4$ пг/мл (порівняно з 1–3 добою — $125,0 \pm 61,8$ пг/мл — $p < 0,01$), рівень НСЕ — $11,4 \pm 2,0$ нг/мл ($7,7 \pm 2,8$ нг/мл, $p > 0,5$). Рівень СРБ становить $0,56 \pm 0,20$ мг/л. Достовірність: p — порівняно з 1–3 добою; p_1 — між 14–30 і 4–13 добою; p_2 — залежно від перебігу (табл. 3.2.5.1).

Таблиця 3.2.5.1

Рівень маркерів в лікворі на 4–13 добу захворювання

Маркер	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
М	373,2	11,4	0,56
n	29	29	11
±m	41,4	2,0	0,2

На 14–30 добу рівень ІЛ-6 в лікворі становить $352,7 \pm 108,8$ пг/мл і і порівняно з 1–3 добою є недостовірно вищим ($125,0 \pm 61,8$ пг/мл, $p=0,1$), а з 4–13 добою не відрізняється ($373,2 \pm 41,4$ пг/мл, $p1>0,5$). Рівень НСЕ на 14-30 добу дорівнює $10,0 \pm 2,4$ нг/мл, і не різниться з іншими термінами обстежень ($7,7 \pm 2,8$ нг/мл, $p>0,5$; $11,0 \pm 2,0$ нг/мл, $p1>0,5$). Рівень СРБ становить $0,9 \pm 0,6$, і не різниться з показником 4–13 діб ($0,56 \pm 0,20$ мг/л, $p1>0,5$) — табл. 3.2.5.2.

Таблиця 3.2.5.2

Рівень маркерів в лікворі на 14–30 добу захворювання

Маркери	ІЛ-6, пг/мл	НСЕ, нг/мл	СРБ, мг/л
М	352,7	10,0	0,9
n	16	16	6
±m	108,8	2,4	0,6

Залежно від перебігу захворювання відзначено наступні відмінності. При сприятливому перебігу на 4–13 добу рівень ІЛ-6 в лікворі становить $348,4 \pm 43,0$ пг/мл, рівень НСЕ — $10,0 \pm 1,6$ нг/мл, рівень СРБ — $0,5 \pm 0,2$ мг/л. На 14–30 добу при сприятливому перебігу на рівень ІЛ-6 в лікворі становить $260,4 \pm 105,1$ пг/мл (на 4–13 добу $348,4 \pm 43,0$ пг/мл, $p1>0,5$) рівень НСЕ — $7,5 \pm 2,2$ ($10,0 \pm 1,6$ нг/мл, $p1>0,5$), рівень СРБ — не визначався. При несприятливому перебігу на 4–13 добу рівень ІЛ-6 в лікворі становить $671,0 \pm 67,4$ пг/мл (при сприятливому

348,4±43,0 пг/мл, $p_2 < 0,01$), рівень НСЕ — 21,3±7,0 нг/мл (10,0±1,6 нг/мл, $p = 0,15$), рівень СРБ — 0,8±0,4 мг/л.

На 14–30 добу при несприятливому перебігу рівень ІЛ-6 в лікворі становить 496,5±165,6 пг/мл (260,4±105,1 пг/мл, $p_2 > 0,3$, на 4–13 добу 671,0±67,4 пг/мл, $p_1 > 0,5$), рівень НСЕ — 12,7±3,7 (7,5±2,2 нг/мл, $p_2 > 0,3$; 21,3±7,0 нг/мл, $p_1 > 0,3$), рівень СРБ — 1,4±0,8 мг/л.

Закономірності динаміки ІЛ-6, НСЕ і СРБ в лікворі відображені на рис. 3.2.5.1.

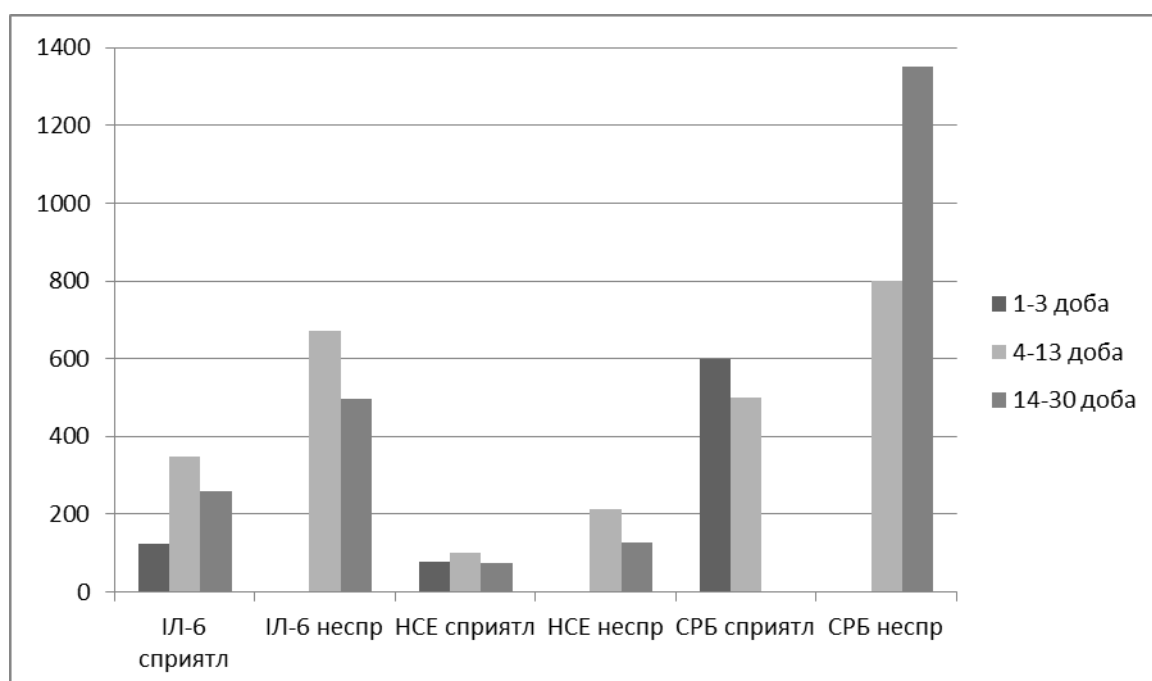


Рис. 3.2.5.1. Рівень біомаркерів в лікворі хворих залежно від перебігу захворювання. ІЛ-6 — пг/мл; НСЕ — $\times 10$ нг/мл; СРБ — $\times 1000$ мг/л.

На 1–3 добу не спостерігається відмінностей вмісту НСЕ в сироватці крові і в лікворі. В нормі вміст НСЕ в лікворі становить 5 нг/мл, а вмісту співвідношення НСЕ в СМР до вмісту в плазмі крові (СМР/плазма) становить 0,8733 [60]. При сприятливому перебігу в цей термін рівень НСЕ був рівним контрольному (8,2±1,6 пг/мл, $p > 0,5$) і становив 8,7±1,8 нг/мл, тоді як в лікворі він становив 7,7±2,8 нг/мл ($p_1 > 0,5$). На 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень НСЕ в сироватці крові становив 6,4±0,7 нг/мл, а в лікворі — 10,0±1,6

нг/мл ($p < 0,05$), а при несприятливому перебігу склав $8,4 \pm 1,9$ нг/мл, в лікворі — $21,3 \pm 7,0$ нг/мл ($p = 0,1$), тобто був суттєво (в 2,5 рази) вищий, як вищим від норми (0,87) було співвідношення СМР/кров, а саме 2,55. На 14–30 добу рівень НСЕ при сприятливому перебігу в сироватці крові становив $6,0 \pm 0,8$ нг/мл, не відрізняючись від контрольного, а в лікворі — $7,5 \pm 2,2$ нг/мл, $p > 0,5$, тобто не відрізнявся (рис. 3.2.5.2).

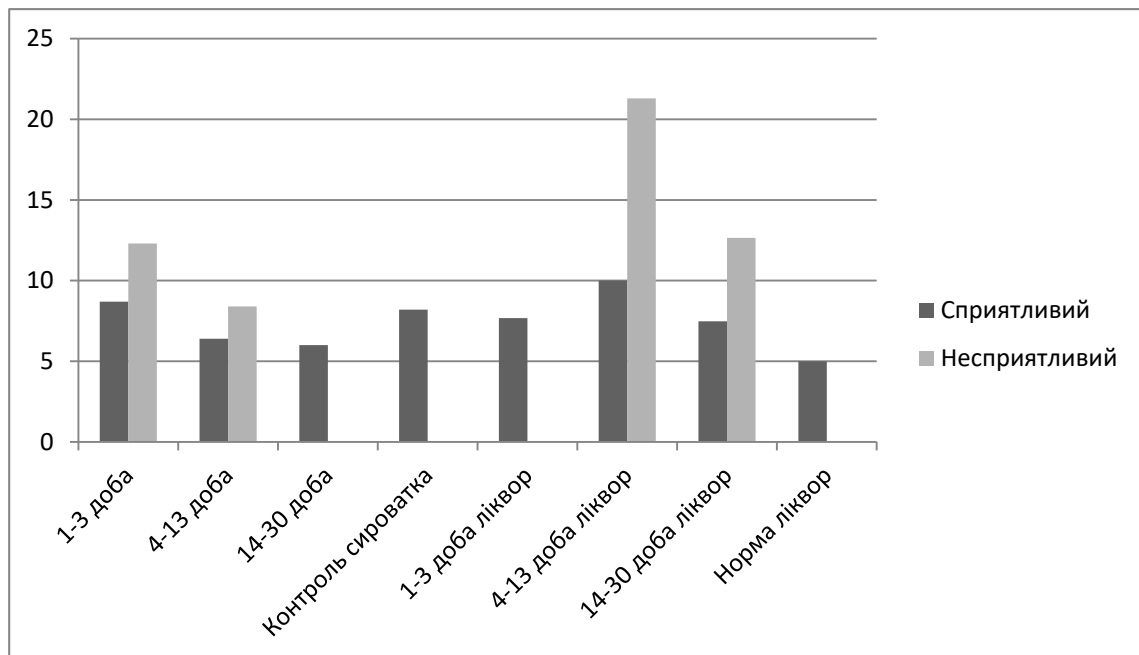


Рис. 3.2.5.2. Рівень НСЕ в крові і в лікворі хворих в різні терміни захворювання.

На 1–3 добу спостерігаються відмінності рівня ІЛ-6 в сироватці крові і в лікворі залежно від перебігу. В нормі вміст ІЛ-6 в лікворі становить 10,5 пг/мл, а співвідношення СМР/плазма для ІЛ-6 становить 0,88. При сприятливому перебігу в цей термін рівень ІЛ-6 в сироватці крові був недостовірно ($p > 0,5$) нижчим і становив $7,7 \pm 2,0$ пг/мл (в лікворі — $125,0 \pm 61,8$ пг/мл), тоді як при перебігу несприятливому даний показник в сироватці крові склав $9,0 \pm 2,9$ пг/мл. На 4–13 добу відмічено достовірну ($p < 0,05$) різницю залежно від перебігу захворювання. При сприятливому перебігу рівень ІЛ-6 в сироватці крові становив $8,8 \pm 1,3$ пг/мл, і був достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з

контролем ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл), а в лікворі рівень ІЛ-6 становив $348,4 \pm 43,0$ пг/мл, показуючи достовірне зростання порівняно з 1–3 добою ($p < 0,05$), тоді як при несприятливому перебігу даний показник в сироватці був достовірно ($p = 0,03$) вищим від контролю, складав $27,0 \pm 9,6$ пг/мл, а від показника спритливого перебігу був достовірно вищим ($p < 0,05$), а в лікворі становив $671,0 \pm 67,4$ пг/мл (при сприятливому $348,4 \pm 43,0$ пг/мл, $p_2 < 0,01$). Таким чином, несприятливий перебіг супроводжується достовірним підвищенням рівня ІЛ-6 на 4–13 добу порівняно з контролем, нормою та 1–3 добою як в сироватці крові, так і в лікворі. На 14–30 добу при сприятливому перебігу на рівень ІЛ-6 в лікворі становить $260,4 \pm 105,1$ пг/мл, а в крові — $7,7 \pm 2,2$ пг/мл, при несприятливому перебігу рівень ІЛ-6 в лікворі залишається підвищеним недостовірно майже вдвічі і становить $496,5 \pm 165,6$ пг/мл (рис. 3.2.5.3).

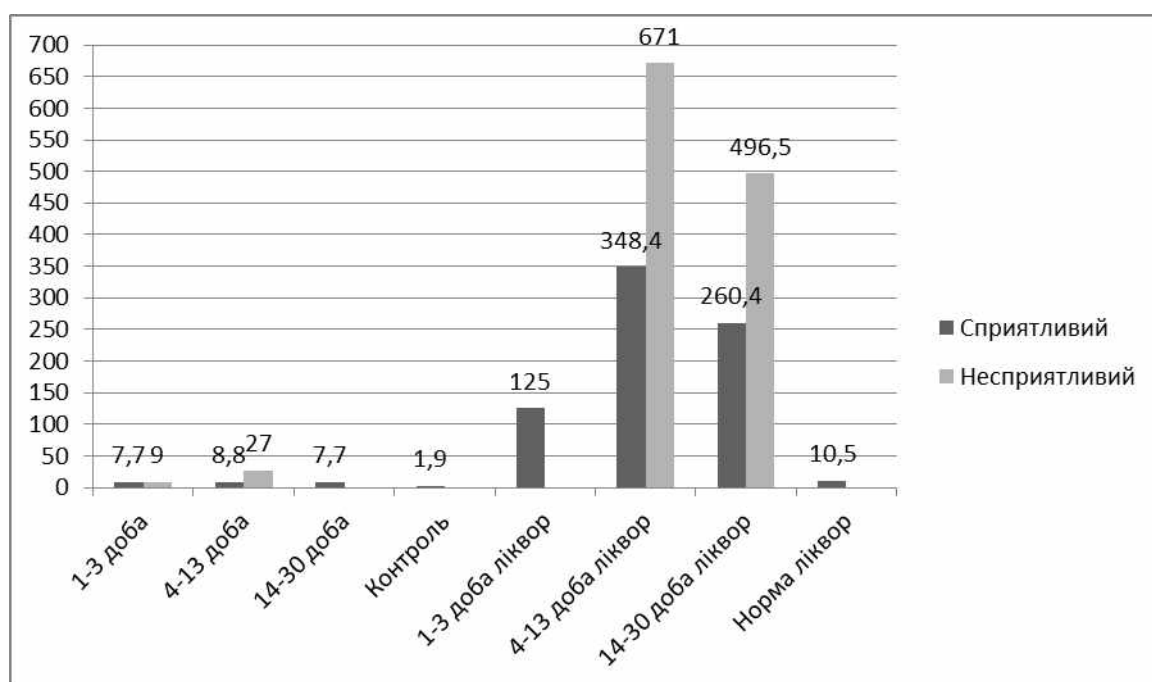


Рис. 3.2.5.3. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в крові і лікворі хворих залежно від перебігу захворювання.

На 4–13 добу спостерігаються певні достовірні відмінності залежно від перебігу вмісту СРБ в сироватці крові і в лікворі. При сприятливому перебігу в цей термін рівень СРБ в сироватці крові був достовірно вищим від

контрольного ($8,0 \pm 2,2$ мг/л, $p=0,05$) і становив $20,7 \pm 5,2$ мг/л, тоді як при несприятливому перебігу даний показник склав $15,4 \pm 3,8$ мг/л ($p1 > 0,5$, порівняно із сприятливим), і не відрізнявся достовірно від контрольного ($p > 0,1$). На 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень СРБ становив $19,0 \pm 4,0$ мг/л, і був достовірно вищим ($p < 0,05$) від контрольного, як і при несприятливому перебігу, коли даний показник достовірно вищий ($p < 0,05$) від контролю, складав $27,8 \pm 5,3$ мг/л, а від показника сприятливого перебігу був недостовірно вищим ($p > 0,5$). В лікворі в цей термін вміст СРБ складав відповідно $0,5 \pm 0,2$ мг/л і $0,8 \pm 0,4$ мг/л ($p1 > 0,5$), не відрізняючись від контрольного рівня — $0,36 \pm 0,4$ мг/л. На 14–30 добу рівень СРБ становив $10,6 \pm 3,0$ мг/л, не відрізняючись від контрольного, а в лікворі при несприятливому перебігу становив $1,4 \pm 0,8$ мг/л, будучи недостовірно підвищеним щодо контролю ($p=0,25$), тобто була тенденція до зростання СРБ і в пізніші терміни, тоді як при сприятливому перебігу СРБ в лікворі в цей термін не виявлявся (зважаючи на невелику кількість пунктованих в цей період — 2 особи — матеріалу для отримання достовірних даних недостатньо), а загальний вміст в лікворі в обох групах становив $0,9 \pm 0,6$ мг/л, і не різнився з показником 4–13 діб ($0,56 \pm 0,20$ мг/л, $p1 > 0,5$) — рис. 3.2.5.4.

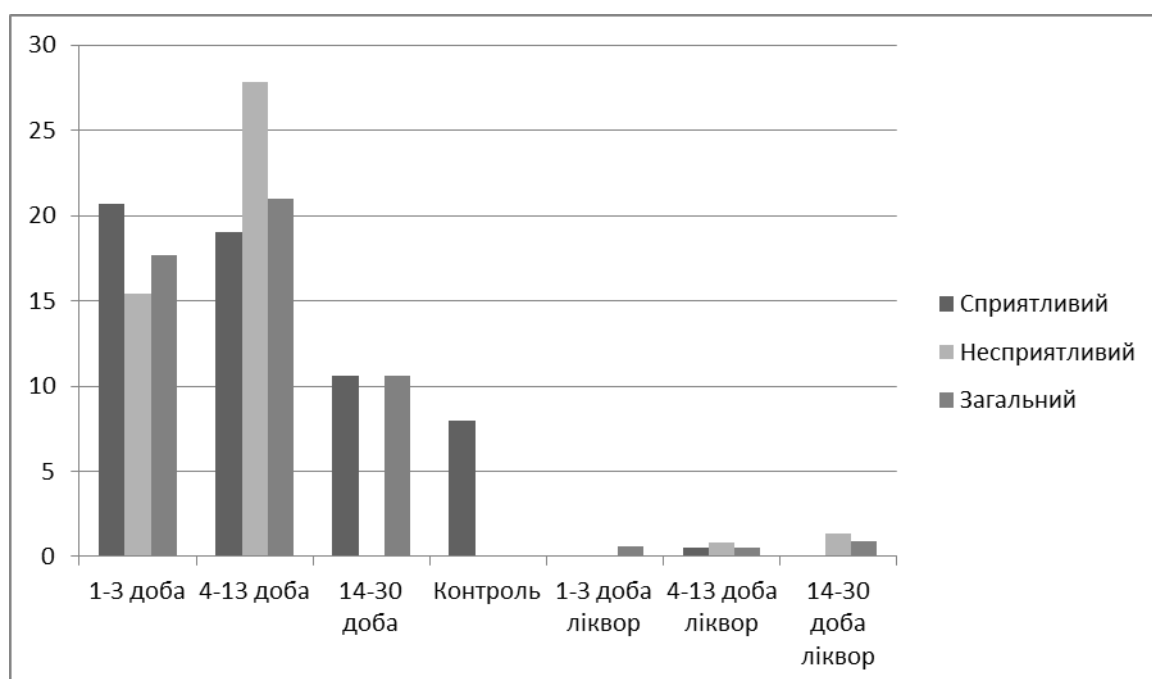


Рис. 3.2.5.4. Рівень СРБ в крові і лікворі в різні терміни захворювання залежно від термінів захворювання.

3.3. Інструментальні показники при розривах артеріальних аневризм та їх прогностичне значення

3.3.1. Ангіометричні показники, їх інтраопераційні зміни як прояв ангіоспазму та їх значення для прогнозу

Проведення ангіографії і ендovasкулярної операції супроводжувалось проведенням вимірювання діаметру магістральних артерій машинним методом.

На 1–3 добу до операції на стороні аневризми середній діаметр ВСА складав $3,2 \pm 0,1$ мм, діаметр СМА $2,40 \pm 0,07$ мм, а ПМА — $1,94 \pm 0,07$ мм. В 24% аневризма локалізувалась зліва. Діаметр протилежної ВСА становив в цей же час $2,95 \pm 0,09$ мм, СМА — $2,41 \pm 0,06$ мм, а ПМА — $1,71 \pm 0,07$ мм (рис. 21). При цьому достовірна асиметрія ($p < 0,05$) відмічена лише для ПМА, що свідчить, на нашу думку, про часту асиметрію будови ПМА (рис. 3.3.1.1).

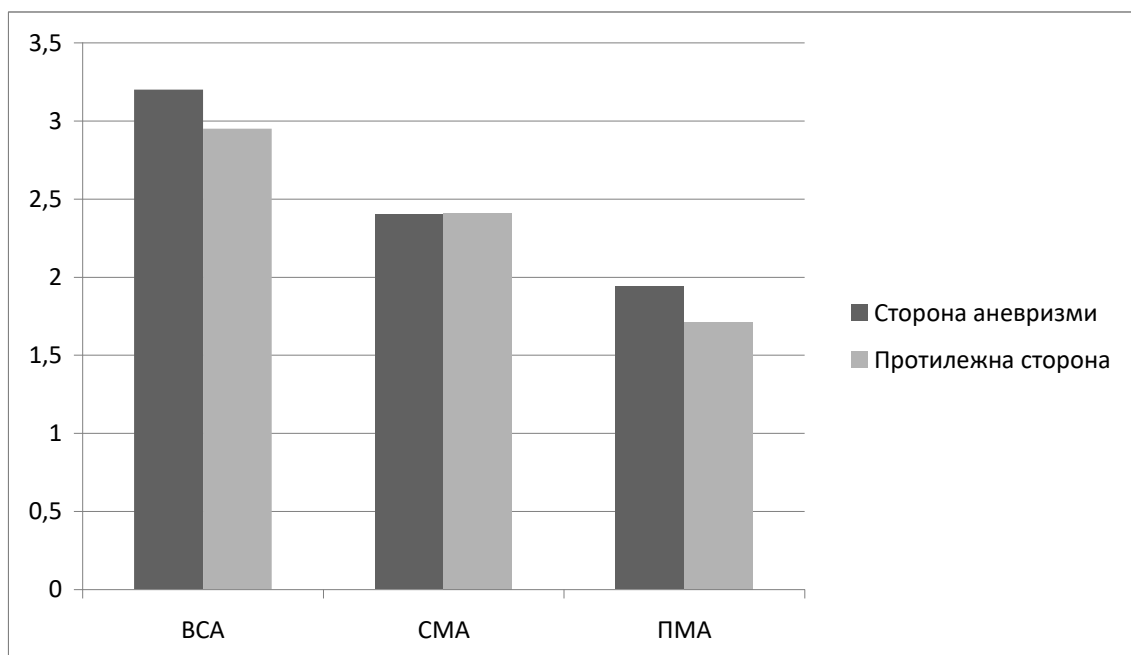


Рис. 3.3.1.1. Середній діаметр магістральних артерій в 1–3 добу захворювання до операції на стороні аневризми та на протилежній стороні.

При подальшому сприятливому перебігу діаметр ВСА в термін 1–3 доба становив на стороні аневризми до операції $3,47 \pm 0,15$ мм, а при несприятливому — $2,91 \pm 0,24$ мм ($p > 0,1$). З протилежної сторони діаметр ВСА становив відповідно $3,17 \pm 0,15$ і $2,56 \pm 0,40$ мм ($p > 0,5$). Діаметр СМА при сприятливому перебігу на стороні аневризми склав $2,42 \pm 0,10$ мм, а при несприятливому — $2,38 \pm 0,11$ мм ($p > 0,5$), а на протилежній стороні — $2,51 \pm 0,07$ і $2,23 \pm 0,42$ мм відповідно ($p > 0,5$). Діаметр ПМА при сприятливому перебігу на стороні аневризми складав $2,05 \pm 0,09$ мм, а при несприятливому — $1,74 \pm 0,11$ мм ($p > 0,05$), а на протилежній стороні — $1,73 \pm 0,11$ і $1,43 \pm 0,44$ мм ($p > 0,5$) — рис. 3.3.1.2.

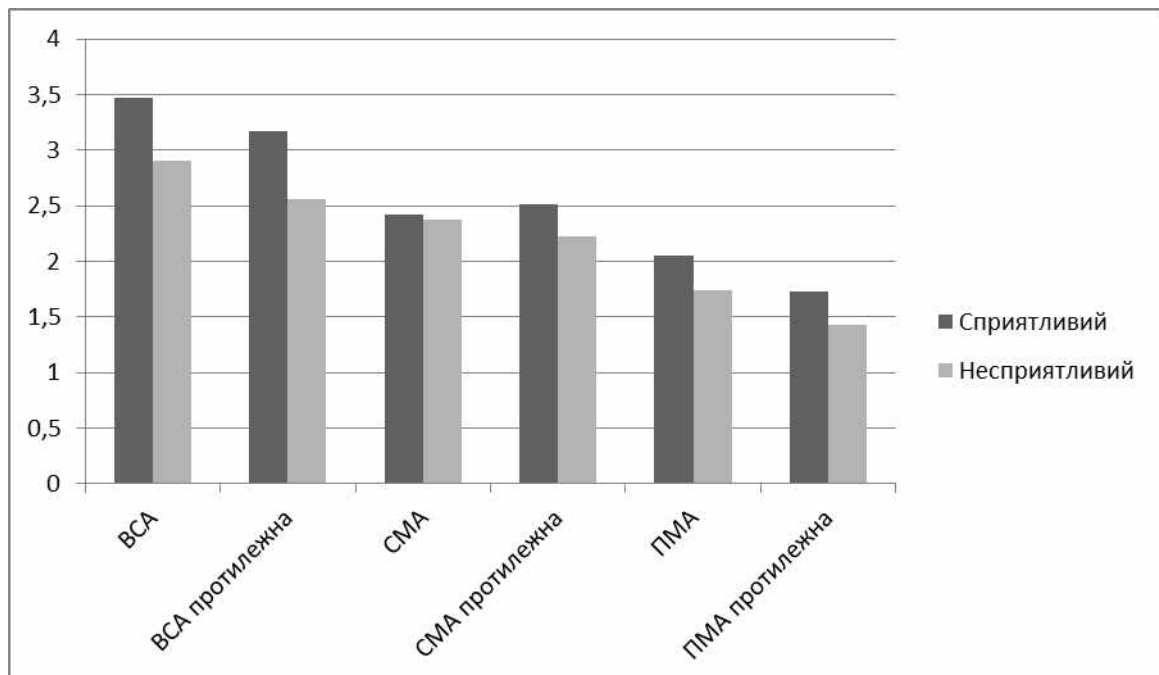


Рис. 3.3.1.2. Середній діаметр (мм) магістральних артерій в 1–3 добу захворювання до операції на стороні аневризми та на протилежній стороні залежно від перебігу.

Як бачимо з рис. 3.3.1.2, наявна певна асиметрія магістральних артерій незалежно від перебігу, проте вже на 1–3 добу від початку захворювання простежується тенденція до нижчого ($p > 0,05-0,1$) діаметру судин при несприятливому перебігу.

На 4–12 добу захворювання до операції на стороні аневризми середній діаметр ВСА складав $2,55 \pm 0,16$ мм ($p < 0,01$) порівняно із 1–3 добою — $3,2 \pm 0,1$ мм, діаметр СМА становив $1,88 \pm 0,15$ ($p < 0,01$, порівняно з терміном 1–3 доба — $2,40 \pm 0,07$ мм), а ПМА — $1,56 \pm 0,12$ ($p = 0,02$ порівняно з 1–3 добою — $1,94 \pm 0,07$ мм). Діаметр протилежної ВСА становив в цей же час $2,56 \pm 0,23$ мм (на 1–3 добу — $2,95 \pm 0,09$ мм, $p > 0,5$), СМА — $2,01 \pm 0,14$ мм (на 1–3 добу $2,41 \pm 0,06$ мм, $p = 0,02$), а ПМА — $1,44 \pm 0,08$ мм (на 1–3 добу — $1,71 \pm 0,07$ мм, $p = 0,04$) — рис. 3.3.1.3.

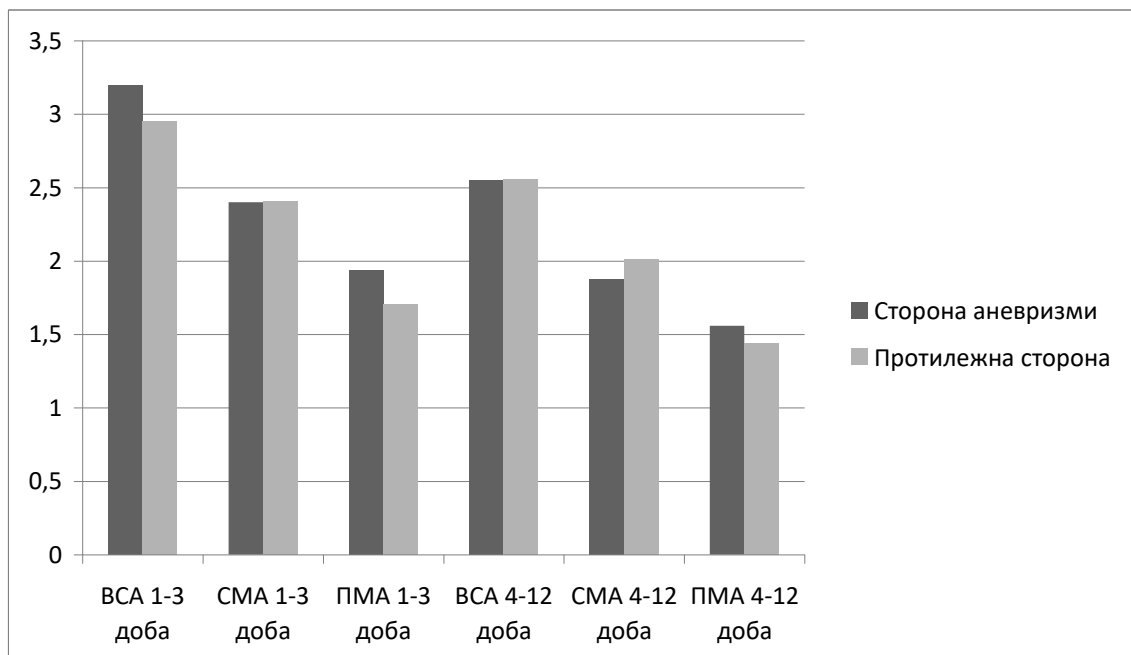


Рис. 3.3.1.3. Середній діаметр (мм) магістральних артерій на 1–3 і 4–12 добу захворювання до операції на стороні аневризми та на протилежній стороні.

При подальшому сприятливому перебігу діаметр ВСА в термін 4–12 доба становив на стороні аневризми до операції $2,67 \pm 0,26$ мм (на противагу $3,47 \pm 0,15$ мм на 1–3 добу, $p = 0,05$), а при несприятливому — $2,56 \pm 0,41$ мм

($2,91 \pm 0,24$ мм на 1–3 добу, $p > 0,5$). З протилежної сторони діаметр ВСА становив відповідно $2,47 \pm 0,26$ ($3,17 \pm 0,15$ мм на 1–3 добу, $p > 0,1$) і $2,92 \pm 0,52$ мм ($2,56 \pm 0,40$ мм на 1–3 добу, $p > 0,5$). Діаметр СМА на 4–12 добу при сприятливому перебігу на стороні аневризми склав $1,86 \pm 0,12$ мм ($2,42 \pm 0,10$ мм на 1–3 добу, $p = 0,04$), а при несприятливому — $2,23 \pm 0,42$ мм ($2,38 \pm 0,11$ мм на 1–3 добу, $p > 0,5$), а на протилежній стороні — $1,85 \pm 0,11$ мм ($2,51 \pm 0,07$ на 1–3 добу, $p < 0,01$) і $2,46 \pm 0,47$ мм ($2,23 \pm 0,42$ мм на 1–3 добу, $p > 0,5$) відповідно. Діаметр ПМА при сприятливому перебігу на стороні аневризми складав $1,59 \pm 0,14$ мм (на 1–3 добу — $2,05 \pm 0,09$ мм, $p = 0,05$), а при несприятливому — $1,43 \pm 0,44$ мм (на 1–3 добу $1,74 \pm 0,11$ мм, $p > 0,5$), а на протилежній стороні — $1,30 \pm 0,11$ мм ($1,73 \pm 0,11$ мм на 1–3 добу, $p > 0,1$) і $1,52 \pm 0,24$ мм (на 1–3 добу — $1,43 \pm 0,44$ мм, $p > 0,5$) — рис. 3.3.1.4.

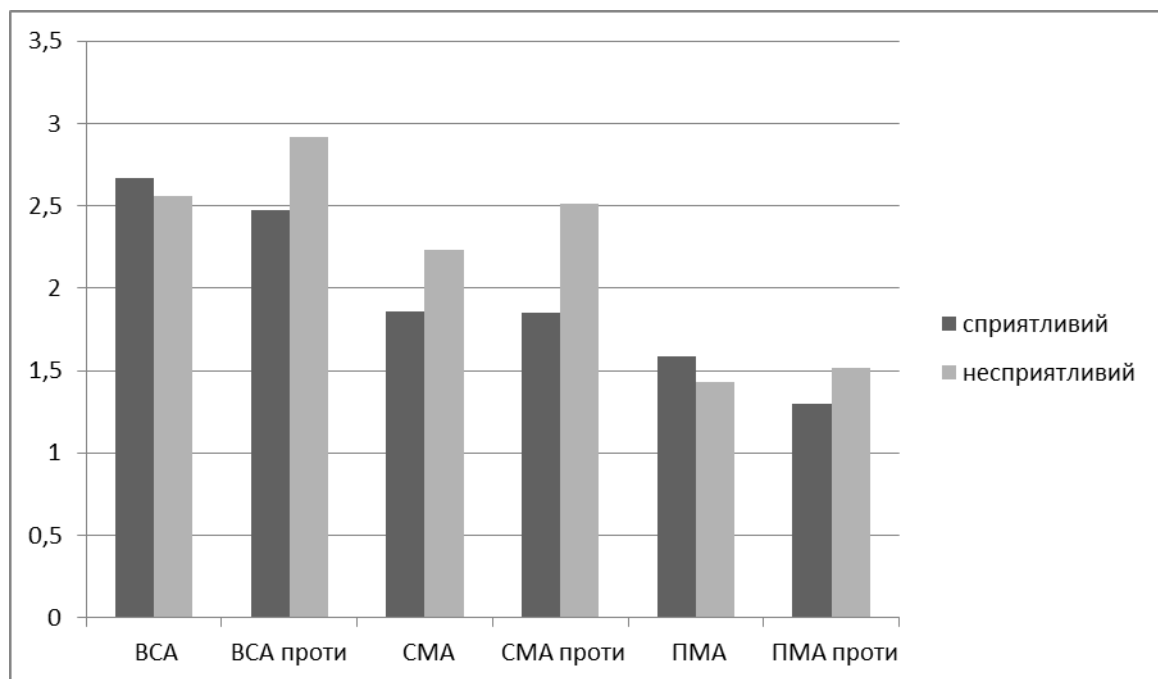


Рис. 3.3.1.4. Середній діаметр (мм) магістральних артерій на 4–12 добу захворювання до операції на стороні аневризми та на протилежній стороні залежно від перебігу.

З рис. 3.3.1.2, 3.3.1.4 бачимо, що для хворих із подальшим сприятливим перебігом в термін 4–12 доба є характерним більш виражене звуження магістральних артерій на стороні аневризми, зокрема порівняно із 1–3 добою,

що вказує на кращу реактивність судин мозку. На протилежній від аневризми стороні діаметр судин на 4–12 добу порівняно з 1–3 добою достовірно не змінювався. Така динаміка вказує також на те, що при несприятливому перебігу вже на 1–3 добу відбувається дифузне звуження артерій з обох сторін, а не лише на стороні аневризми, що є раннім проявом поширеного ангіоспазму.

Проведення ендovasкулярної операції на 1–3 добу в ряді випадків приводило до змін ангіометричних показників, визначених машинним способом на початку операції та в момент її завершення. Діаметр ВСА на стороні аневризми при сприятливому перебігу до операції становив в середньому $3,47 \pm 0,15$ мм, а на момент її завершення — $3,08 \pm 0,23$ мм ($p > 0,5$); діаметр СМА — $2,42 \pm 0,10$ мм до операції і $2,35 \pm 0,25$ мм ($p > 0,5$) після операції; діаметр ПМА $2,05 \pm 0,09$ мм до операції і $1,93 \pm 0,19$ ($p > 0,5$). У цій групі прогресування інтраопераційного вазоспазму становило менше 10% від діаметра артерії до операції.

При несприятливому перебігу діаметр ВСА склав до операції $2,91 \pm 0,24$ мм ($p_1 = 0,07$ порівняно із сприятливим перебігом), а після операції — $2,60 \pm 0,49$ мм ($p > 0,5$); діаметр СМА до операції становив $2,38 \pm 0,11$ ($p_1 > 0,5$) і $1,90 \pm 0,14$ ($p = 0,05$) після операції; діаметр ПМА до операції склав $1,74 \pm 0,11$ мм ($p_1 = 0,05$), а після операції — $1,48 \pm 0,45$ мм ($p > 0,5$) — рис. 3.3.1.5.

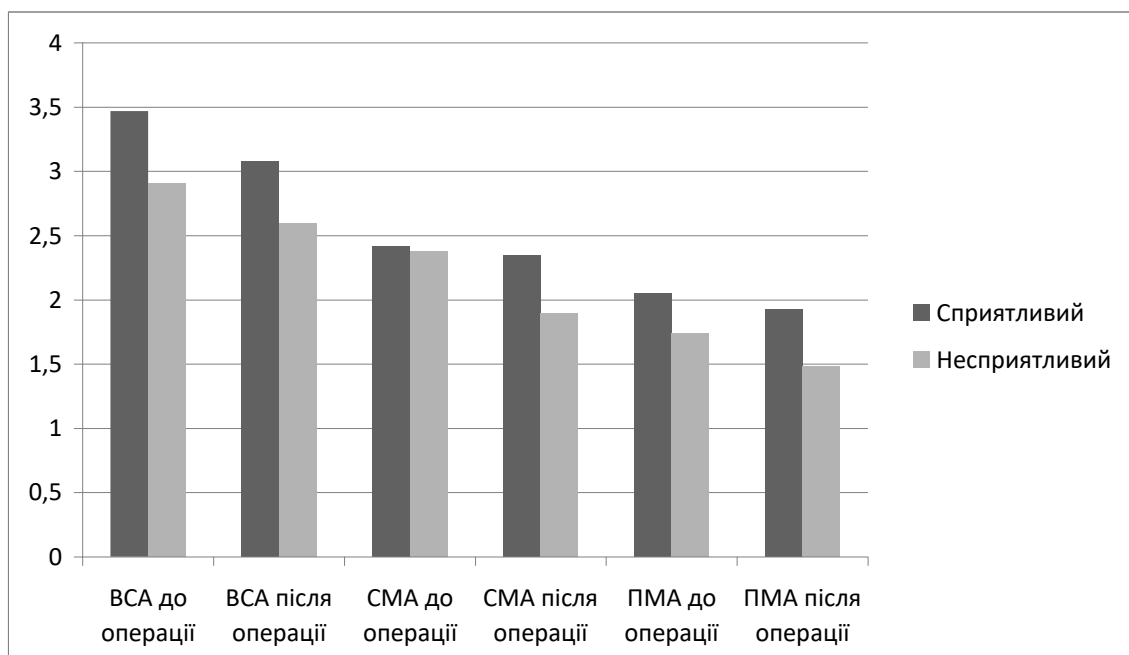


Рис. 3.3.1.5. Середній діаметр (мм) магістральних артерій на 1–3 добу захворювання до і після ендovasкулярної операції на стороні аневризми залежно від перебігу.

Як відмічено на рис. 3.3.1.5, вже на 1–3 добу існують тенденції до достовірності відмінностей діаметру артерій (зокрема ВСА, $p=0,07$) на момент операції, що визначає подальший перебіг захворювання. Відмічено також, що інтраопераційний ангіоспазм є одним з факторів несприятливого прогнозу, як бачимо, аналізуючи динаміку діаметру СМА, який при подальшому несприятливому перебігу достовірно ($p<0,05$) менший на момент завершення операції порівняно з його початком. За сприятливого перебігу різниця становить у середньому ($0,21\pm 0,15$) мм, тобто спостерігається недостовірне ($p>0,2$) звуження артерії після операції на 8,4% порівняно з вихідним середнім діаметром, а за несприятливого перебігу відзначено зменшення діаметра артерії з вазоспазмом у середньому на 30,1% ($p<0,05$).

3.3.2. Інвазивний моніторинг артеріального тиску, його діагностичне і прогностичне значення

Абсолютні значення тиску в магістральній артерії при вимірюванні через провідниковий катетер коливались від 114/67 до 200/92 мм рт.ст., знаходячись в прямій залежності від системного АТ. Під час емболізації аневризми проведено визначення систолічного і середнього АТ в магістральній артерії і в порожнині аневризми до та після її виповнення спіралями, що відділяються. Середній АТ в магістральній артерії до операції становив $95,9\pm 2,9$ мм рт.ст., після операції — $97,3\pm 2,8$ мм рт.ст., тобто середній АТ у ВСА протягом операції практично не змінювався. Середній АТ в порожнині аневризми на початку операції становив $83,5\pm 4,8$ мм рт.ст., а на момент завершення операції недостовірно ($p=0,28$) зменшувався до $75,8\pm 5,0$ мм рт.ст. Отримані дані підсумовано на діаграмі (рис. 3.3.2.1).

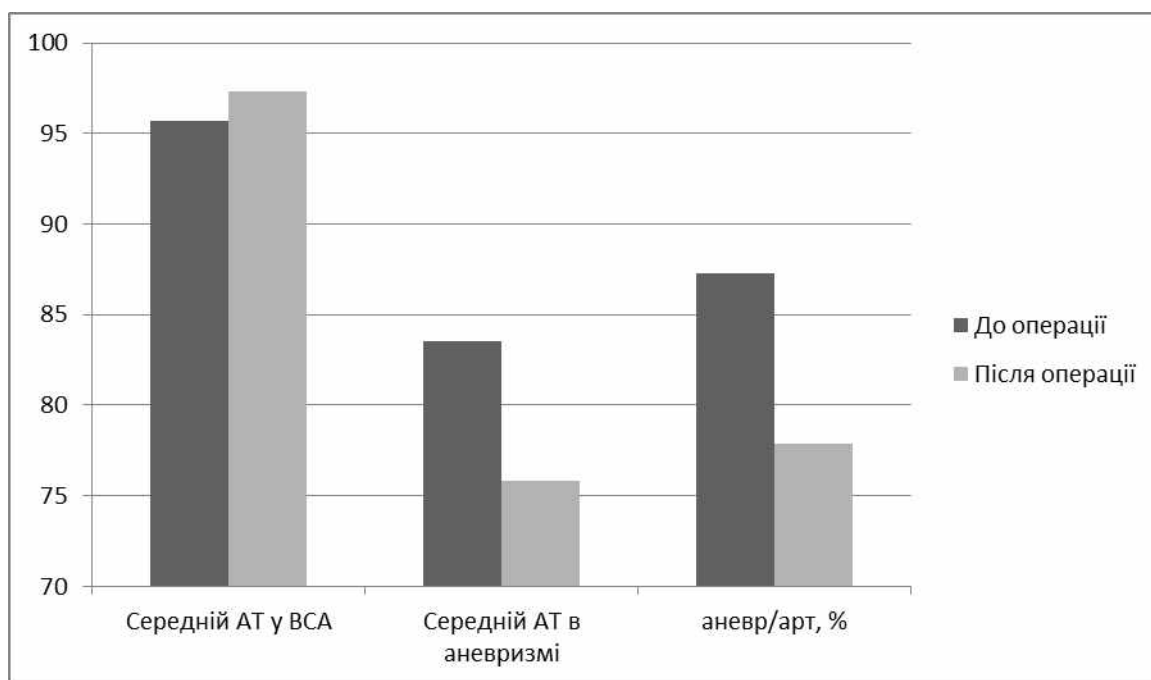


Рис. 3.3.2.1. Рівень середнього АТ (в мм рт.ст.) в магістральній артерії і в аневризмі до і після операції та співвідношення між ними (у %).

Як видно з рис. 3.3.2.1, середній АТ в порожнині аневризми на момент завершення процедури емболізації знижувався в середньому на 7,7 мм рт.ст., і таким чином зменшувалось співвідношення тиску в порожнині аневризми до тиску в ВСА з 87,3% до 77,9%. Це свідчить про те, що виконання емболізації аневризми з використанням спіралей, що відділяються, має безпосередній вплив на кровоплин в порожнині аневризми.

На проміжних етапах емболізації, коли при артеріографії спостерігається часткове виповнення аневризми, в її порожнині уже відбуваються зміни тиску. При проведеному нами аналізі видно (див. рис. 3.30), що у 43,2% випадків у пацієнтів на проміжних етапах операції систолічний АТ в аневризмі знижувався в середньому на $30,7 \pm 9,1$ мм рт. ст. (група 2), а в 56,8% операцій в цей момент спостерігалось зростання систолічного АТ в середньому на $27,6 \pm 4,7$ мм рт.ст. (група 1). Таким чином, на проміжному етапі емболізації майже в $\frac{2}{3}$ операцій систолічний АТ в аневризмі становить $105,8 \pm 7,5$ мм рт.ст. (рис. 3.3.2.3).

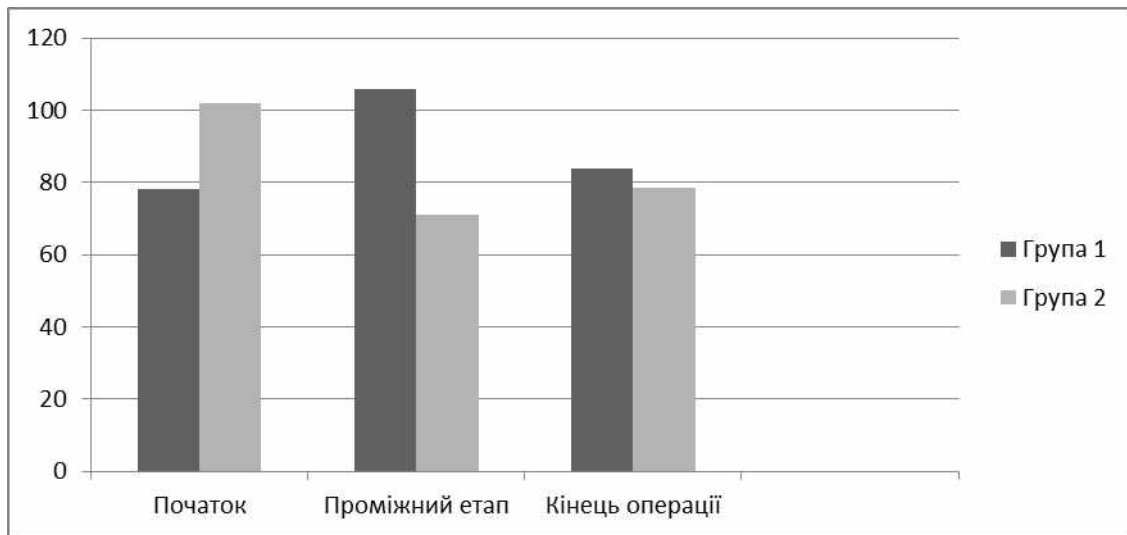


Рис. 3.3.2.3. Варіанти динаміки середнього АТ в порожнині аневризми (в мм рт. ст.) на різних етапах ендоваскулярної операції.

Підвищення тиску в аневризмі свідчить про зміни параметрів гемодинаміки в її порожнині, які можуть бути факторами інтраопераційного розриву. Для встановлення взаємозв'язку між змінами тиску в порожнині аневризми і ефективністю емболізації в подальший аналіз включені 17 пацієнтів, яким в терміни 6–12 місяців після операції проведений ангиографічний контроль та виділено 2 підгрупи хворих: підгрупа 1 — 9 осіб із ознаками стійкої (тотальної) емболізації, і підгрупа 2 — 8 осіб з ознаками часткової реканалізації аневризми, тобто нестійкої (субтотальної) емболізації. При проведеному нами аналізі видно (рис. 3.3.2.3), що у пацієнтів підгрупи 1 на проміжних етапах операції САТ в аневризмі знижувався, а в підгрупі 2 в цей момент спостерігалось зростання САТ (рис. 3.3.2.3).

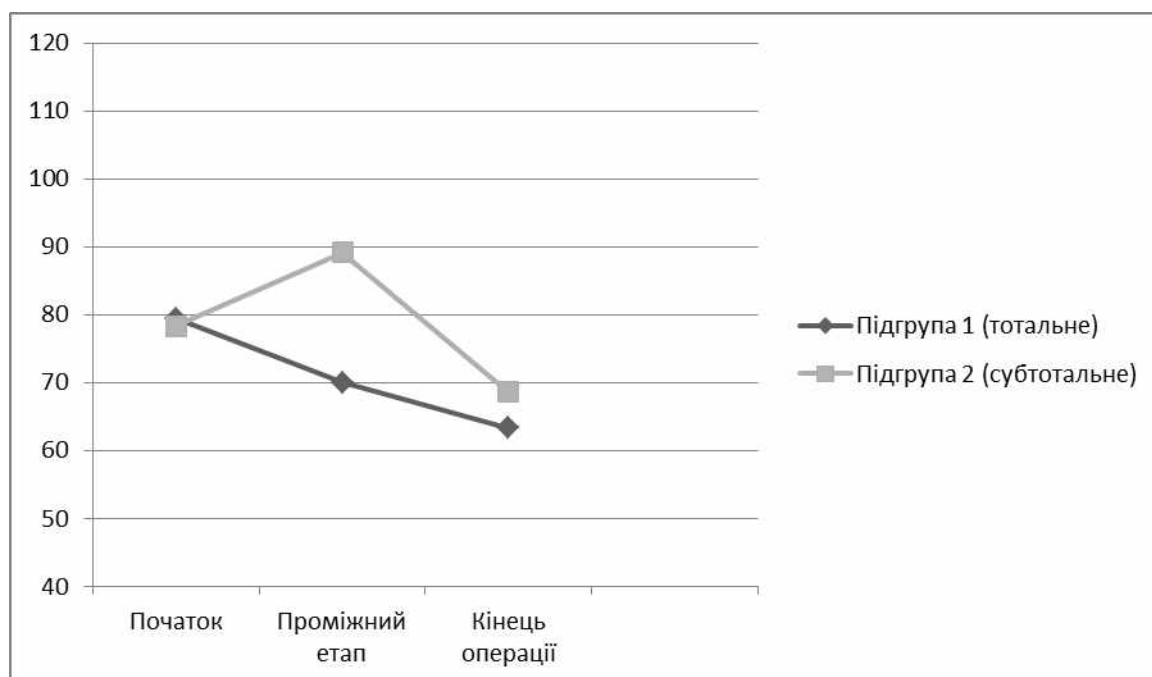


Рис. 3.3.2.3. Залежність віддалених результатів (тотальна чи субтотальна) емболізації від варіанту динаміки САТ в порожнині аневризми (в мм рт. ст.) на різних етапах ендovasкулярної операції.

Як видно на рис. 3.3.2.3 в підгрупі 1 на проміжному етапі емболізації інвазивно вимірний САТ в порожнині аневризми становив $70,0 \pm 11,9$ мм рт.ст., а в підгрупі 2 — $89,1 \pm 7,6$ мм рт. ст. ($p > 0,5$), що вказує на тенденцію до підвищеного ризику реканалізації аневризми у віддаленому періоді при зростанні тиску в порожнині аневризми на проміжних етапах емболізації в гострому постгеморагічному періоді.

При вимірюванні тиску в ВСА в порожнині черепа (сегмент С4) і за межами порожнини черепа (дистальні відділи С1 сегменту) встановлено певні відмінності. В порожнині черепа тиск в ВСА становив $91,2 \pm 9,6$ мм рт.ст., а за її межами — $102,4 \pm 6,3$ мм рт.ст. Різниця коливалася в межах від 1,7 до 25,0 мм рт.ст., в середньому становила $9,2 \pm 3,0$ мм рт.ст.

Для оцінки можливого впливу на рівень тиску в артерії зменшення її діаметру в дистальному напрямі, під час ангіографії нами проведено калібротрію ВСА у точках проведення інвазивного вимірювання АТ в С1 та в С4 сегментах відповідно. Отримані результати наведені в табл. 3.3.2.1.

Таблиця 3.3.2.1.

Середній діаметр ВСА в С1 і в С4 сегментах та їх середня різниця (n=15)

	Діаметр ВСА в С1 сегменті, мм	Діаметр ВСА в С4 сегменті, мм	Різниця, мм
М	4,11	4,17	0,19
±m	0,16	0,23	0,08

Як бачимо з табл.3.8, діаметр ВСА у С1 і С4 сегментах практично не відрізнявся, різниця склала в середньому $0,19 \pm 0,08$ мм, тому відмінність середнього АТ при вимірюванні тиску у ВСА за межами порожнини черепа та в порожнині черепа нами віднесено на рахунок впливу ВЧТ (рис. 3.3.2.4).

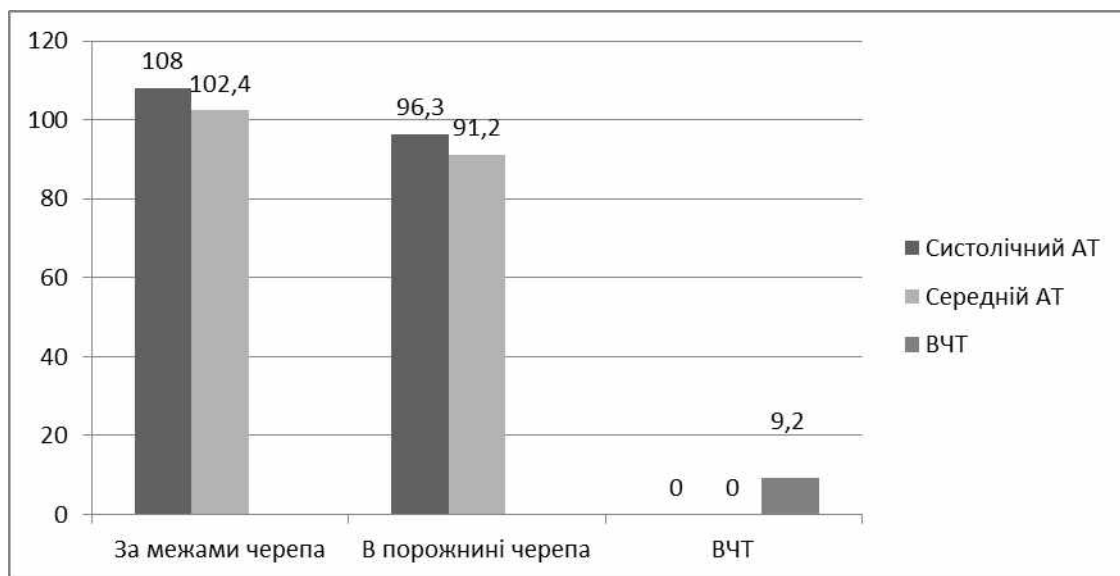


Рис. 3.3.2.4. Розподіл САТ у ВСА при вимірюванні в порожнині черепа і за її межами.

Різниця САТ, що виміряний манжетною, і тиску у ВСА (н/інв.-ВСА) в середньому становила $9,3 \pm 1,2$ мм рт. ст., а з тиском в інтракраніальних сегментах (н/інв.-ІК) — $25,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. Різниця САТ у ВСА та інтракраніальних сегментах (ВСА-ІК) — $22,7 \pm 2,8$ мм рт. ст. Різниця н/інв.-ВСА

в хворих із аневризмами басейну ПМА становила $29,4 \pm 3,5$ мм рт. ст., а в хворих із аневризмами басейну СМА — $20,8 \pm 3,3$ мм рт. ст.

САТ у ВСА в С1 сегменті хворих із аневризмами передньої мозкової-передньої сполучної артерії (ПМА-ПСПА) становив $92,1 \pm 4,9$ мм рт. ст., а в сегменті А1 ПМА при аневризмах ПМА-ПСПА — $68,7 \pm 4,4$ мм рт. ст. САТ, який вимірюють неінвазивно, становив в середньому $98,0 \pm 3,5$ мм рт. ст.

САТ у ВСА в С1 сегменті хворих з аневризмами СМА становив $108,4 \pm 4,6$ мм рт. ст., а в сегменті М1 СМА при аневризмах СМА — $90,6 \pm 7,5$ мм рт. ст. САТ, який вимірюють неінвазивно, становив в середньому $115,1 \pm 6,6$ мм рт. ст. (рис. 3.3.2.5).

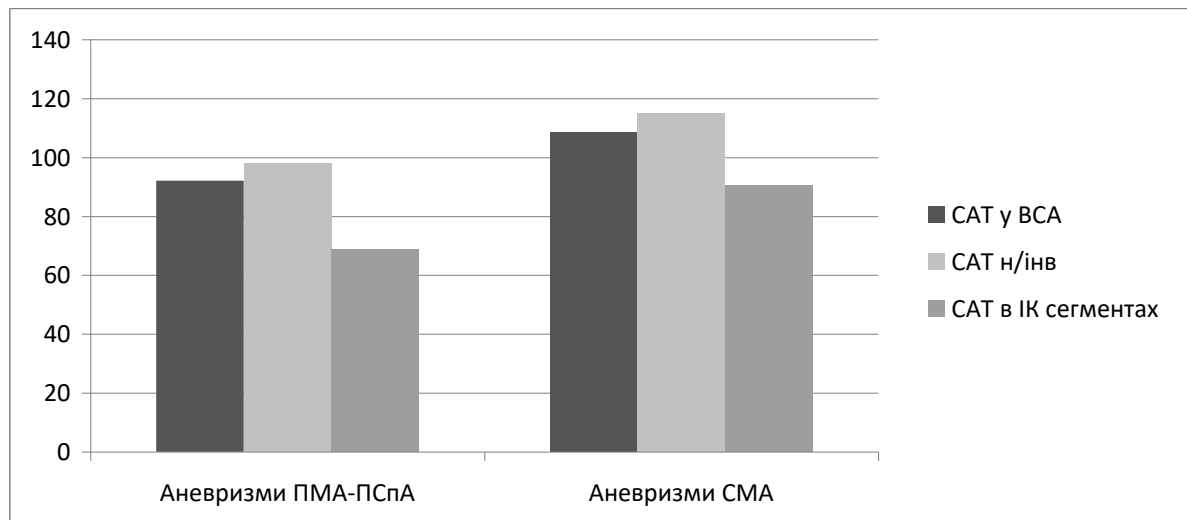


Рис 3.3.2.5. Дані інвазивних вимірювань САТ (в мм/рт.ст.) в інтракраніальних сегментах А1 та М1 (САТ в ІК), С1 сегменті ВСА (САТ у ВСА) і манжетою на плечовій артерії (САТ н/інв).

Різниця тиску у ВСА та в А1 сегменті (ВСА-ІК) становила в середньому $23,3 \pm 3,9$ мм рт. ст., а різниця тиску на плечовій артерії і в А1 сегменті (н/інв-ІК) становила $29,4 \pm 3,5$ мм рт. ст. Різниця тиску у ВСА та в М1 сегменті (ВСА-ІК) становила в середньому $21,8 \pm 4,2$ мм рт. ст. а різниця тиску на плечовій артерії і в М1 сегменті (н/інв-ІК) становила $20,8 \pm 3,3$ мм рт.ст. (рис. 3.3.2.6).

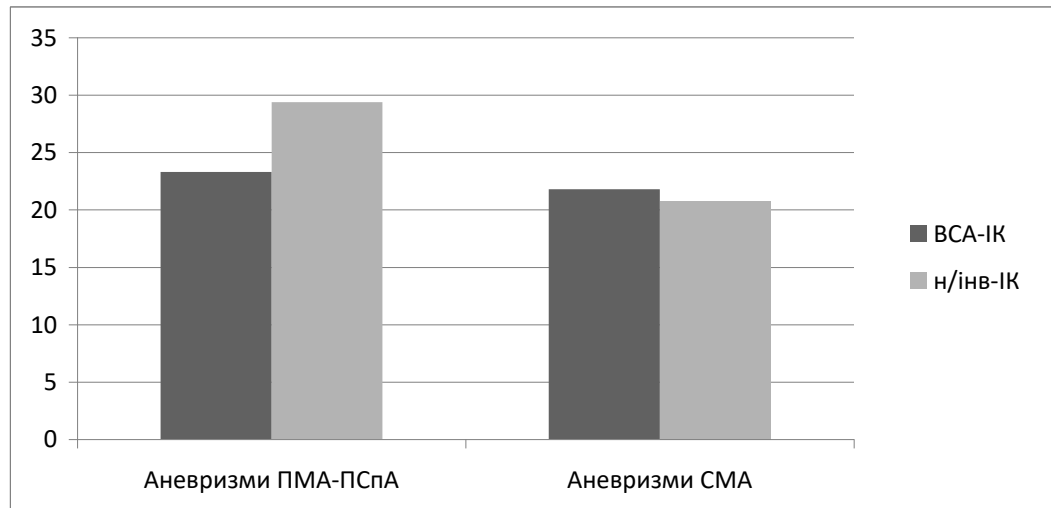


Рис. 3.3.2.6. Різниця САТ в різних відділах артеріального русла. ВСА-ІК — різниця тиску, виміряного в екстракраніальній частині ВСА і в інтракраніальному сегменті; н/інв-ІК — різниця тиску, виміряного манжеткою на плечовій артерії та в інтракраніальному сегменті.

Таким чином, бачимо, що різниця САТ, який виміряний інвазивно у ВСА та в інтракраніальних сегментах А1 і М1, не була вірогідно різною ($p > 0,5$) залежно від локалізації вимірювань в порожнині черепа. Не відмічено також відмінностей у залежності від сегменту вимірювання (А1 чи М1) в різниці тиску, що виміряний неінвазивно манжеткою на плечовій артерії та інвазивно — у ВСА (н/інв-ВСА) і в інтракраніальних сегментах (н/інв-ІК).

При сприятливому перебігу тиск в А1 сегменті склав $73,0 \pm 2,9$, а при несприятливому — $62,1 \pm 3,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$. В сегменті М1 при сприятливому перебігу САТ становив в середньому $91,2 \pm 11,0$, а при несприятливому — $88,2 \pm 6,6$ мм рт. ст., $p > 0,5$ (рис. 3.3.2.7).

Показник ВСА-ІК при аневризмах ПМА-ПСпА зростає до $28,5 \pm 5,1$ мм рт. ст. при несприятливому перебігу порівняно із $20,6 \pm 3,5$ мм рт. ст. при сприятливому перебігу, $p = 0,25$. Показник н/інв-ІК у відповідних групах становив $29,4 \pm 4,0$ і $29,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. відповідно, $p > 0,5$. Показник ВСА-ІК при аневризмах басейну СМА, навпроти знижується до $14,3 \pm 3,3$ мм рт. ст. при несприятливому перебігу порівняно із $34,8 \pm 8,4$ мм рт. ст. при сприятливому

перебігу, $p > 0,05$. Показник н/інв-ІК у відповідних групах становив $16,8 \pm 3,8$ і $25,6 \pm 5,5$ мм рт. ст. відповідно, $p > 0,25$ (рис. 3.3.2.7).

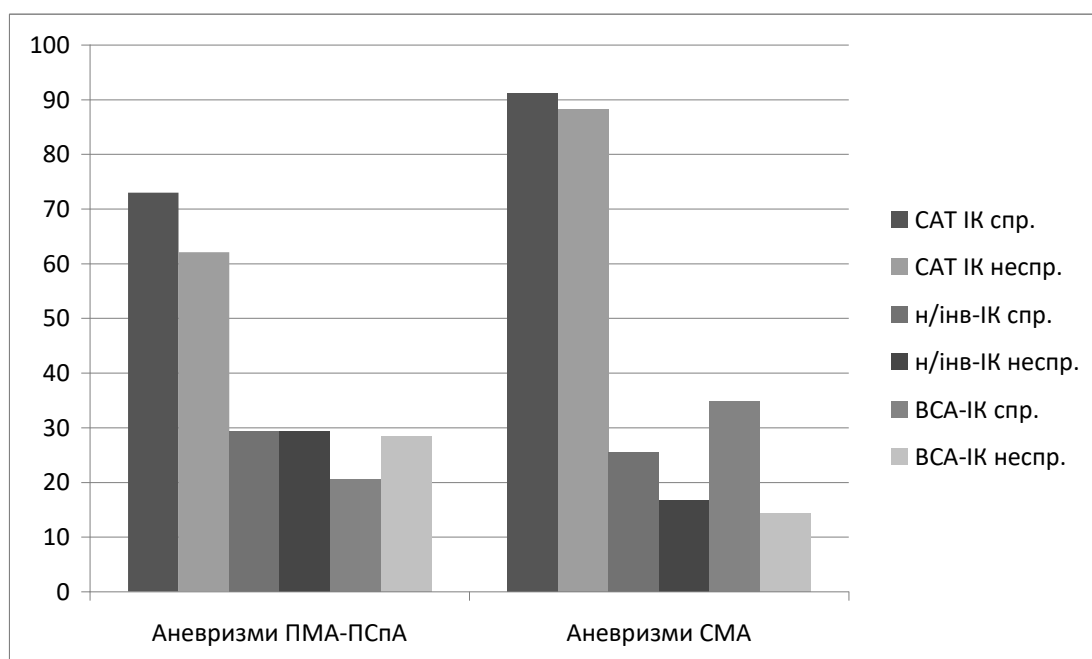


Рис. 3.3.2.7. Різниця САТ (в мм рт.ст.) в різних відділах артеріального русла залежно від перебігу: спр. – сприятливий; неспр. — несприятливий; VCA-ІК — різниця тиску, виміряного в екстракраніальній частині VCA і в інтракраніальному сегменті; н/інв-ІК - різниця тиску, виміряного манжетною на плечовій артерії і в інтракраніальному сегменті; * — $p < 0,05$.

3.3.3. Комп'ютерна томографія

Методом КТ обстежений 191 хворий з крововиливом на ґрунті розриву АА: САК — 138 +ВМК — 21, +ВШК — 25 хворих, +ВМК+ВШК — 5 хворих і +СДГ — 2 хворих. Середній ступінь за шкалою Fisher становив $2,7 \pm 0,1$. При поступленні середній ступінь за Hunt-Hess склав $2,36 \pm 0,08$, а за WFNS — $1,82 \pm 0,1$. Результат лікування, визначений за мШР, становив $2,89 \pm 0,15$ балів — табл. 3.3.3.1.

Таблиця 3.3.3.1

**Дані клінічних та інструментальних шкал у хворих з крововиливами на
грунті розривів АА при поступленні та виписці**

Термін визначення	При поступленні (n=191)			При виписці (n=191)
	Fisher	Hunt-Hess	WFNS	мШП
М	2,7	2,36	1,82	2,89
±m	0,1	0,08	0,1	0,15

При сприятливому перебігу за шкалою Fisher середній ступінь при поступленні складав $2,72 \pm 0,11$; клінічний стан за шкалою Hunt-Hess відповідав $2,31 \pm 0,09$, а за WFNS — $1,75 \pm 0,12$ ступеню. Результат лікування в групі сприятливого перебігу коливався від 1 до 3 балів за мШП, в середньому становив $2,34 \pm 0,09$ балів (табл. 3.3.3.2).

Таблиця 3.3.3.2

**Дані клінічних та інструментальних шкал у хворих з крововиливами на
грунті розривів АА при поступленні та виписці при подальшому
сприятливому перебігу**

Термін	При поступленні (n=160)			При виписці (n=160)
	Fisher	Hunt-Hess	WFNS	мШП
MEAN	2,72	2,31	1,75	2,34
±m	0,11	0,09	0,12	0,09

При несприятливому перебігу за шкалою Fisher середній ступінь при поступленні складав $2,64 \pm 0,15$, не відрізняючись залежно від перебігу ($2,70 \pm 0,11$, $p > 0,5$); клінічний стан за шкалою Hunt-Hess відповідав в середньому

2,52±0,15 (2,31±0,09 при сприятливому, $p>0,5$), а за WFNS — 2,10±0,23 ступеню (1,75±0,12 при сприятливому, $p>0,1$). Результат лікування в групі несприятливого перебігу коливався від 4 до 6 балів за мШП, в середньому становив 4,65±0,32 (2,34±0,09 балів при сприятливому перебігу, $p<0,01$) — табл. 3.3.3.4.

Таблиця 3.3.3.4.

Дані клінічних та інструментальних шкал в хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА при поступленні та виписці при подальшому несприятливому перебігу (n=31)

Термін	При поступленні			При виписці
	Fisher	Hunt-Hess	WFNS	мШП
MEAN	2,64	2,52	2,1	4,65
±m	0,15	0,15	0,23	0,32

Таким чином, згідно наших даних, прогноз перебігу захворювання не був пов'язаний з вихідним клінічним ступенем (Hunt-Hess, WFNS) та ступенем за шкалою Fisher.

3.3.4. Дані транскраніальної доплерографії у хворих з крововиливами на ґрунті розривів артеріальних аневризм

Сист. ЛШК в басейні лівої ВСА становила 83,4±4,4 см/с, в правій ВСА — 79,7±3,8 см/с. В басейні СМА сист. ЛШК становила відповідно 102,0±7,8 і 99,2±8,5 см/с, а в ПМА — 93,3±5,8 і 98,0±6,6 см/с (табл. 3.3.4.1). Індекс Ліндегарда становив в середньому 1,22 зліва і 1,24 справа.

Таблиця 3.3.4.1

Систолічна ЛШК у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в симетричних судинних басейнах, м/с (n=52)

Ділянка ТКДГ обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА
М	0,834	0,933	1,020	0,797	0,980	0,992
±m	0,044	0,058	0,078	0,038	0,066	0,085

Сист. ЛШК в басейні ВСА на стороні аневризми становила $78,4 \pm 3,5$ см/с, на протилежній ВСА — $84,1 \pm 4,8$ см/с. В басейні СМА сист.ЛШК становила відповідно $95,6,0 \pm 7,7$ і $106,9 \pm 9,4$ см/с, а в ПМА — $92,7 \pm 6,6$ і $98,7, \pm 6,4$ см/с (табл. 3.3.4.2).

Таблиця 3.3.4.2

Систолічна ЛШК в судинних басейнах у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА залежно від латералізації аневризми, м/с (n=52)

Локалізація обстеження	На стороні аневризми			На протилежній стороні		
	ВСА	ПМА	СМА	ВСА	ПМА	СМА
М	0,78	0,93	0,96	0,84	0,99	1,07
±m	0,035	0,066	0,077	0,048	0,064	0,094

Проведено визначення показників ЛШК в різних судинних басейнах залежно від локалізації аневризми.

При аневризмах басейну СМА сист.ЛШК по лівій ВСА становила $62,9 \pm 4,7$, а по правій — $63,1 \pm 4,1$ см/с, по СМА відповідно $72,5 \pm 12,8$ і $66,0 \pm 7,7$ см/с, по ПМА — $62,9 \pm 4,2$ і $70,7 \pm 8,8$ см/с. Найменші індивідуальні коливання відзначені для показників ЛШК у ВСА з обох сторін (40–80 см/с) на противагу ПМА (40–115) та СМА (30–120 см/с) - табл. 3.3.4.3.

Таблиця 3.3.4.3

Систолічна ЛШК при аневризмах басейну СМА у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в симетричних судинних басейнах, м/с (n=15)

Ділянка обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА
-----------------------	------	------	------	------	------	------

MEAN	0,63	0,63	0,73	0,63	0,71	0,66
±m	0,047	0,042	0,128	0,041	0,088	0,077

Наводимо показники по басейнах локалізації аневризми за наступною схемою: Сист. ЛШК ПМА (Сист. ЛШК СМА, р). При аневризмах басейну ПМА сист. ЛШК по лівій ВСА становила $91,3 \pm 6,6$ ($62,9 \pm 4,7$, $p=0,01$), а по правій — $85,5 \pm 5,1$ ($63,1 \pm 4,1$, $p=0,015$) см/с, по СМА відповідно $117,8 \pm 11,2$ ($72,5 \pm 12,8$, $p < 0,05$) і $113,7 \pm 12,3$ ($66,0 \pm 7,7$ см/с, $p=0,02$), по ПМА — $107,3 \pm 8,3$ ($62,9 \pm 4,2$, $p < 0,01$) і $109,3 \pm 9,1$ ($70,7 \pm 8,8$ см/с, $p=0,03$) — табл. 3.3.4.4.

Таблиця 3.3.4.4

Систолічна ЛШК при аневризмах басейну ПМА у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в симетричних судинних басейнах, м/с (n=24)

Ділянка обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА
М	0,913	1,073	1,178	0,855	1,093	1,137
±m	0,066	0,083	0,112	0,051	0,091	0,123

При цьому індивідуальні показники сист. ЛШК коливались в усіх басейнах у значно ширших межах, ніж при аневризмах басейну СМА, а саме: по ВСА — між 60 і 200 см/с, по ПМА — 47–200 см/с, по СМА — 34–290 см/с.

Надалі наводимо показники по басейнах локалізації аневризми за наступною схемою: Сист. ЛШК ВСА (Сист. ЛШК ПМА, p_1 ; Сист. ЛШК СМА, p_2). При аневризмах басейну ВСА сист. ЛШК по лівій ВСА становила $75,0 \pm 6,4$ ($91,3 \pm 6,6$, $p_1 > 0,1$; $62,9 \pm 4,7$, $p_2 > 0,5$), а по правій — $75,6 \pm 5,5$ ($85,5 \pm 5,1$, $p_1 > 0,5$; $63,1 \pm 4,1$, $p_2 = 0,1$) см/с, по СМА відповідно $84,8 \pm 10,9$ ($117,8 \pm 11,2$, $p_1 = 0,07$; $72,5 \pm 12,8$, $p > 0,5$) і $79,5 \pm 8,2$ ($113,7 \pm 12,3$, $p_1 = 0,05$; $66,0 \pm 7,7$ см/с, $p_2 > 0,5$), по ПМА — $79,0 \pm 8,0$ ($107,3 \pm 8,3$, $p_1 < 0,05$; $62,9 \pm 4,2$, $p > 0,1$) і $82,7 \pm 9,9$ ($109,3 \pm 9,1$, $p_1 > 0,05$; $70,7 \pm 8,8$ см/с, $p_2 > 0,5$) — табл. 3.3.4.5.

Таблиця 3.3.4.5

Систолічна ЛШК при аневризмах басейну ВСА у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в симетричних судинних басейнах, м/с (n=11)

Ділянка обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА
М	0,75	0,79	0,848	0,756	0,827	0,795
±m	6,4	8,0	10,9	5,5	9,9	8,2

При цьому індивідуальні показники сист. ЛШК коливались в усіх басейнах доволі рівномірно, а саме: по ВСА — між 54 і 105см/с, по ПМА — 60–122 см/с, по СМА — 50–109 см/с.

Таким чином, при аналізі сист. ЛШК у різних судинних басейнах залежно від басейну локалізації аневрими, бачимо достовірні відмінності параметрів гемодинаміки між аневризмами басейну ПМА і СМА, а саме, достовірно вищі цифри сист. ЛШК по усіх магістральних артеріях каротидного басейну при аневризмах локалізації в басейні ПМА, коли сист. ЛШК сягала меж постановки діагнозу тяжкого ангіоспазму (>200 см/с) а середні значення знаходились в діапазоні 107,3–117,8 см/с по ПМА і СМА з обох сторін. При аневризмах в басейні СМА показники сист. ЛШК по ПМА та СМА знаходились в діапазоні 62,9–72,5 см/с, а при аневризмах в басейні ВСА — 79,0–84,8 см/с. При аневризмах в басейні ВСА не спостерігалось достовірних відмінностей значення сист. ЛШК порівняно із хворими із аневризмами іншої локалізації, хоча відмічено тенденцію до вищої сист. ЛШК по СМА і ПМА при аневризмах в басейні ПМА.

Розрахунковий ЦПТ на підставі даних про САТ і ЛШК в хворих з крововиливами на ґрунті розриву АА. Проводили визначення ЦПТ в різних судинних басейнах з використанням даних неінвазивного вимірювання АТ і розрахунку САТ згідно відомої формули $САТ = (Сист.АТ - Діаст.АТ/3) + Діаст.АТ$ і подальшого обчислення згідно формули, запропонованої М. Czosnyka та співавторами (2012) [297], а саме:

$$\text{ЦПТ} = \text{САТ} \times \text{діаст. ЛШК} / \text{сер. ЛШК} + 14 \quad (3.3.4.1)$$

Згідно отриманих даних, ЦПТ в лівій ВСА становив в середньому $75,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., в правій — $76,5 \pm 2,2$ мм рт. ст., в басейні СМА зліва і справа відповідно $76,6 \pm 1,8$ і $77,2 \pm 2,0$ мм рт. ст., а в басейнах ПМА (А1 сегмент) — $77,4 \pm 1,9$ і $81,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. САТ становив на момент проведення ТКДГ в середньому $100,1 \pm 1,7$ мм рт. ст. (табл. 3.3.4.6).

Таблиця 3.3.4.6

Розрахунковий ЦПТ (в мм рт. ст.) у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в симетричних судинних басейнах (n=52)

Ділянка ТКДГ обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА	ЦПТ
М	75,3	77,4	76,6	76,5	81,6	77,3	100,1
$\pm m$	1,9	1,9	1,8	2,2	1,9	2,0	1,7

На стороні аневризми у ВСА (С4-С6 сегмент) ЦПТ становив $76,4 \pm 2,2$ мм рт. ст., у СМА $76,6 \pm 1,7$, у ПМА $79,4 \pm 1,7$ мм рт. ст. На протилежній від аневризми стороні ЦПТ у ВСА складав $75,1 \pm 2,1$, у СМА $77,4 \pm 2,1$, у ПМА — $79,5 \pm 2,2$ мм рт. ст. Достовірних відмінностей в розрахунковому рівні ЦПТ залежно від латералізації аневризми у різних сегментах артерій каротидного басейну нами не виявлено (табл. 3.3.4.7).

Таблиця 3.3.4.7

Розрахунковий ЦПТ (в мм рт. ст.) у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА залежно від латералізації АА (n=52)

Ділянка ТКДГ обстеження	На стороні аневризми			На протилежній стороні		
	ВСА	ПМА	СМА	ВСА	ПМА	СМА
М	76,4	79,4	76,6	75,1	79,5	77,4
$\pm m$	2,2	1,7	1,7	2,1	2,2	2,1

Проведено визначення параметрів ЦПТ в різних судинних басейнах залежно від локалізації аневризми.

При аневризмах басейну СМА ЦПТ у лівій ВСА становив $72,9 \pm 2,8$, а по правій — $75,1 \pm 3,0$ мм.рт. ст., по СМА відповідно $73,8 \pm 2,7$ і $76,3 \pm 3,3$ мм рт. ст., по ПМА — $76,1 \pm 1,7$ і $84,7 \pm 2,2$ мм рт. ст ($p=0,03$). Відзначається достовірна асиметрія рівня ЦПТ у А1-сегментах обох ПМА при латералізованих аневризмах басейну СМА. Незначні індивідуальні коливання відзначені для показників ЦПТ у ВСА з обох сторін ($59,0$ – $84,1$ мм рт. ст., $\max/\min=1,43$), ПМА ($70,5$ – $94,0$ мм рт. ст., $\max/\min=1,33$) та СМА ($59,0$ – $84,3$ мм рт. ст., $\max/\min=1,43$). САТ, підрахований на підставі неінвазивного вимірювання манжетою, в середньому в даної підгрупи хворих становив $97,6 \pm 3,2$ мм рт. ст. (табл. 3.3.4.8).

Таблиця 3.3.4.8

Розрахунковий ЦПТ (в мм рт. ст.) в симетричних судинних басейнах залежно від локалізації аневризми (СМА) і неінвазивний САТ (n=15)

ЦПТ СМА	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА	САТ
MEAN	72,9	76,1	73,8	75,1	84,7	76,3	97,6
$\pm m$	2,8	1,7	2,7	3,0	2,2	3,3	3,2

Наводимо показники та їх порівняння за басейнами локалізації аневризми за наступною схемою: ЦПТ ПМА (ЦПТ СМА, p). При аневризмах басейну ПМА ЦПТ у лівій ВСА становив $74,1 \pm 4,1$ ($72,9 \pm 2,8$ при аневризмах у СМА, $p > 0,5$), а по правій — $74,7 \pm 4,2$ ($75,1 \pm 3,0$, $p > 0,5$) мм.рт. ст., по СМА відповідно $74,8 \pm 2,5$ ($73,8 \pm 2,7$, $p > 0,5$) і $75,0 \pm 3,9$ ($76,3 \pm 3,3$, $p > 0,5$) мм рт. ст., по ПМА — $79,6 \pm 3,6$ ($76,1 \pm 1,7$, $p > 0,5$) і $78,0 \pm 4,1$ ($84,7 \pm 2,2$, $p > 0,5$) мм рт. ст. При цьому асиметрії рівня ЦПТ в А1-сегментах обох ПМА, на відміну від хворих з аневризмами басейну СМА, не відзначалося. Індивідуальні коливання, відзначені для показників ЦПТ у ВСА з обох сторін ($45,0$ – $109,6$ мм рт. ст., $\max/\min=2,44$), ПМА ($64,4$ – $119,4$ мм рт. ст., $\max/\min=1,85$) та СМА ($60,7$ – $120,0$

мм рт. ст., $\max/\min=1,98$), були суттєвішими, ніж при аневризмах басейну СМА. САТ, підрахований на підставі неінвазивного вимірювання манжетою, в середньому в даній підгрупі хворих становив $103,2\pm 2,0$ ($97,6\pm 3,2$, $p>0,5$) мм рт. ст. (табл. 3.3.4.9).

Таблиця 3.3.4.9

Розрахунковий ЦПТ (в мм рт. ст.) в симетричних судинних басейнах залежно від локалізації аневрими (ПМА) і неінвазивний САТ (n=24)

Ділянка обстеження	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА	САТ
MEAN	74,1	79,6	74,8	74,7	78,0	75,0	103,2
м	4,1	3,6	2,5	4,2	4,1	3,9	2,0

Надалі наводимо показники по басейнах локалізації аневрими за наступною схемою: ЦПТ аневризми ВСА (ЦПТ ПМА, p_1 ; ЦПТ СМА, p_2). При аневризмах басейну ВСА ЦПТ у лівій ВСА становив $77,8\pm 4,9$ ($74,1\pm 4,1$, $p_1>0,5$; $72,9\pm 2,8$ при аневризмах у СМА, $p_2>0,5$), а по правій — $76,1\pm 4,8$ ($74,7\pm 4,2$, $p_1>0,5$; $75,1\pm 3,0$, $p_2>0,5$) мм.рт. ст., по СМА відповідно $77,2\pm 5,3$ ($74,8\pm 2,5$, $p_1>0,5$; $73,8\pm 2,7$, $p_2>0,5$) і $77,7\pm 3,1$ ($75,0\pm 3,9$, $p_1>0,5$; $76,3\pm 3,3$, $p_2>0,5$) мм рт. ст., по ПМА — $74,9\pm 5,2$ ($79,6\pm 3,6$, $p_1>0,5$; $76,1\pm 1,7$, $p_2>0,5$) і $83,0\pm 3,9$ ($78,0\pm 4,1$, $p_1>0,5$; $84,7\pm 2,2$, $p_2>0,5$) мм рт. ст. Спостерігається незначна асиметрія рівня ЦПТ в А1-сегментах обох ПМА, недостовірна, на відміну від хворих з аневризмами басейну СМА. Індивідуальні коливання, відзначені для показників ЦПТ у ВСА з обох сторін ($55,0$ – $90,2$ мм рт. ст., $\max/\min=1,64$), ПМА ($59,0$ – $94,0$ мм рт. ст., $\max/\min=1,59$) та СМА ($60,0$ – $93,6$ мм рт. ст., $\max/\min=1,56$), були суттєвішими, ніж при аневризмах басейну СМА, проте поступалися коливанням у групі хворих з аневризмами басейну ПМА. САТ, підрахований на підставі неінвазивного вимірювання манжетою, в середньому в даній підгрупі хворих становив $95,7\pm 3,5$ ($103,2\pm 2,0$, $p_1=0,1$; $97,6\pm 3,2$, $p_2>0,5$) мм рт. ст. (табл. 3.3.4.10).

Таблиця 3.3.4.10

Розрахунковий ЦПТ (в мм рт. ст.) в симетричних судинних басейнах залежно від локалізації аневризми (ВСА) і неінвазивний САТ (n=11)

ЦПТ аневризм ВСА	ЛВСА	ЛПМА	ЛСМА	ПВСА	ППМА	ПСМА	САТ
MEAN	77,8	74,9	77,2	76,1	83,0	77,7	95,7
±m	4,9	5,2	5,3	4,8	3,9	3,1	3,5

Таким чином, достовірних відмінностей у рівні ЦПТ, визначеного розрахунковим способом за допомогою формули М. Czosnyka та співавторів (2012) [297] на основі даних неінвазивного вимірювання САТ і даних ТКДГ, нами не виявлено залежно від басейну обстеження і латералізації аневризми. Спостерігається, проте, достовірна асиметрія рівня ЦПТ у А1-сегментах ПМА при аневризмах у басейні СМА. Це, на наш погляд, зумовлено тим, що дані аневризми мають найбільш латералізований характер, тобто віддаль між аневризмами є максимальною, порівнюючи із аневризмами ВСА чи ПМА, що зумовлює латералізацію крововиливу та можливість розвитку різного ступеню судинних ангіоспастичних реакцій в анатомічно дзеркальних басейнах.

3.4. Клінічні і біохімічні показники пацієнтів, оперованих різними методами

3.4.1. Терміни операції та їх вплив на результати лікування

85 хворих з крововиливами при розривах АА прооперовані в терміни 1–13 доба, післяопераційна летальність склала 18,8%, а 91 хворий — в термін 14–30 доба, післяопераційна летальність — 7,7%. При цьому, серед хворих, оперованих мікrohrургічним методом в термін 1–13 доба, післяопераційна летальність склала 20,1% проти 17,5% в групі ендovasкулярного лікування. Серед прооперованих в «холодний» період в групі мікrohrургічного лікування

післяопераційна летальність склала 5,1%, а в групі ендovasкулярного — 8,8% (рис. 3.4.1.1.).

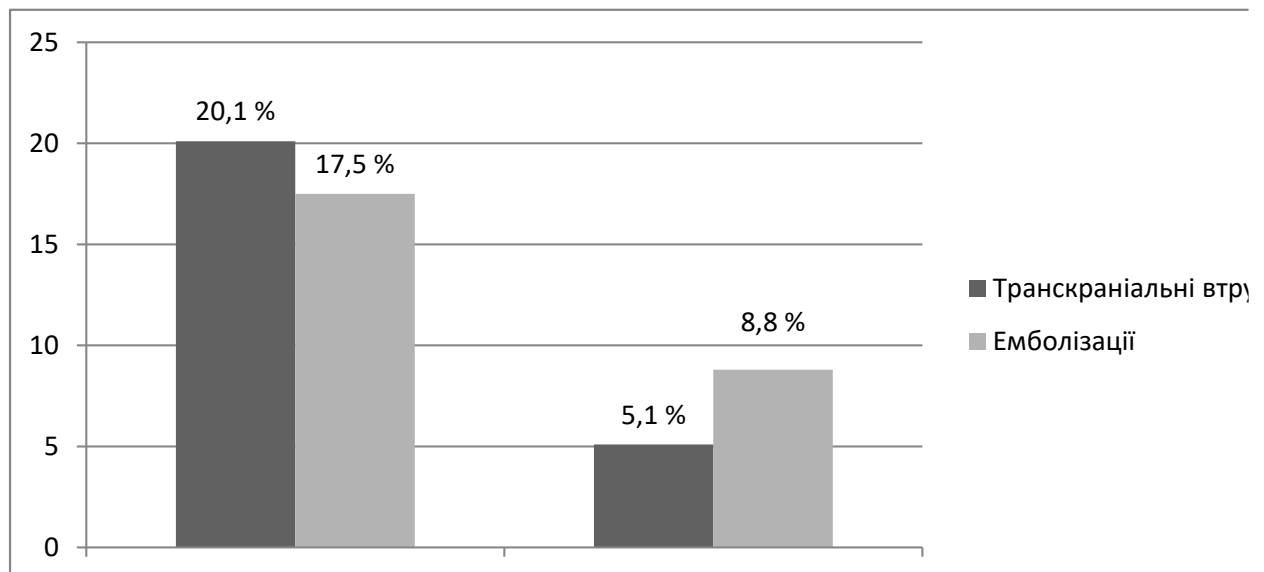


Рис. 3.4.1.1. Структура хірургічних втручань і післяопераційна летальність залежно від методу і термінів операції при розривах АА.

Помер 31 хворий, 30 з крововиливами, 1 — з нерозірваною АА. Після транскраніальних операцій з приводу розривів АА 11 хворих (післяопераційна летальність 16,2 %), 8 неоперованих (36,4% летальність, 2 з ішемічними ускладненнями, 5 — від повторного крововиливу, 1 — від першого крововиливу), 11 — після емболізації (післяопераційна летальність 10,2%). Причинами смерті були набряк-набування головного мозку, в 2-х випадках — внутрішньочерепні інфекційні ускладнення.

Визначали термін від крововиливу до госпіталізації (Т1) і термін від госпіталізації до операції (Т2), які склали в середньому $4,6 \pm 0,7$ діб і $6,2 \pm 0,6$ діб відповідно. Проведення хірургічного втручання в середньому терміні 11,5 діб і пізніше ($T1+T2=5,0 \pm 0,9 + 6,5 \pm 0,8$) поєднувалось із сприятливим перебігом, при цьому на момент операції ступінь за шкалою Hunt-Hess в середньому складав $2,14 \pm 0,07$, а за шкалою WFNS — $1,5 \pm 0,1$ ($2,31 \pm 0,09$, $p > 0,5$ і $1,75 \pm 0,12$, $p > 0,5$ при поступленні). Середній термін перебування склав $18,0 \pm 2,0$ доби (табл. 3.4.1.1).

Таблиця 3.4.1.1

**Клінічні, інструментальні і часові показники у хворих з крововиливами
на ґрунті розривів АА із сприятливим післяопераційним перебігом
(n=153)**

Показник	л/де- нь	Fisher	При поступленні		На день операції		Термін двері- операція (T2)	мШП	Термін інсульт- двері (T1)
			Hunt- Hess	WFNS	Hunt- Hess	WFNS			
М	18,0	2,70	2,31	1,75	2,15	1,50	6,5	2,34	5,0
±m	1,95	0,11	0,09	0,12	0,07	0,09	0,78	0,09	0,9

Проведення хірургічного втручання в середньому терміні 8,9 діб (T1+T2=3,3±0,7 + 5,6±1,0) поєднувалось із несприятливим перебігом, тоді як при сприятливому перебігу T1=5,0±0,9 (p>0,5), а T2=6,5±0,8 (p>0,5). При цьому на момент операції середній ступінь за шкалою Hunt-Hess складав 2,71±0,20, а за шкалою WFNS — 2,06±0,24 (при сприятливому перебігу: 2,15±0,07, p1<0,05, а за шкалою WFNS — 1,5±0,1, p1<0,05) (2,52±0,15, p>0,5 і 2,10±0,20, p>0,5 при поступленні). Середній ліжко-день склав 23,5±3,0 доби (при сприятливому перебігу 18,0±2,0 доби, p>0,5) — табл. 3.4.1.2.

Таблиця 3.4.1.2

**Клінічні, інструментальні і часові показники у хворих з крововиливами
на ґрунті розривів АА із несприятливим післяопераційним перебігом
(n=23)**

Показ- ник	л/день	Fisher	При поступленні		На день операції		Термін двері- операція	мШП	Термін інсульт- двері
			Hunt- Hess	WFNS	Hunt- Hess	WFNS			
М	23,5	2,64	2,52	2,1	2,71	2,06	5,6	4,4	3,3
±m	3,0	0,15	0,15	0,2	0,2	0,24	1,0	0,3	0,7

Окремо проведено аналіз вказаних показників у хворих, в котрих термін T1 і T2 не перевищували 1-ї доби. В даній групі ступінь за шкалою Fisher складав в середньому $3,8 \pm 0,13$, за шкалою Hunt-Hess при поступленні та на момент операції - $2,2 \pm 0,13$, а за шкалою WFNS при поступленні $1,6 \pm 0,16$, а на момент операції $1,2 \pm 0,13$. За мШР середній бал при виписці склав $2,2 \pm 0,1$, всі пацієнти вижили, середній ліжкодень склав 14 діб (табл. 3.4.1.3).

Таблиця 3.4.1.3

**Клінічні, інструментальні показники у хворих з кривовиливами на
грунті розривів АА, оперованих в 1-у добу (n=7)**

T1+T2=1	л/день	Fisher	При поступленні		На день операції		мШР
			Hunt-Hess	WFNS	Hunt-Hess	WFNS	
М	14,0	3,8	2,2	1,6	2,2	1,2	2,2
$\pm m$	2,6	0,13	0,13	0,16	0,13	0,13	0,13

Бачимо з табл. 3.4.1.3, що клінічний перебіг в даній групі хворих коливався згідно шкали Rankin між 2 і 3, становлячи в середньому $2,2 \pm 0,13$ балів, тобто спостерігався добрий результат лікування, хоча при поступленні середній ступінь за шкалою Fisher становив $3,8 \pm 0,13$. Клінічна тяжкість стану на момент поступлення і операції становила $2,2 \pm 0,13$ ступеня за шкалою Hunt-Hess. Якщо визначити в групі сприятливих результатів показник T1+T2 без хворих, у яких цей показник ≤ 2 , то в середньому пацієнти були оперовані в термін $6,9 \pm 0,8$ діб від поступлення, а госпіталізувались на $5,3 \pm 1,0$ добу, отже T1+T2=12,2 доби.

Проведення операцій в різні терміни супроводжувалось змінами кількості балів за мШР на момент виписки. Найкращими результати були (як видно на рис. 3.4.1.2) в термін 1–2 доба і 16–23 доба. Несприятливий перебіг відмічався в термін 3–15 доба і особливо — 25–27 доба.

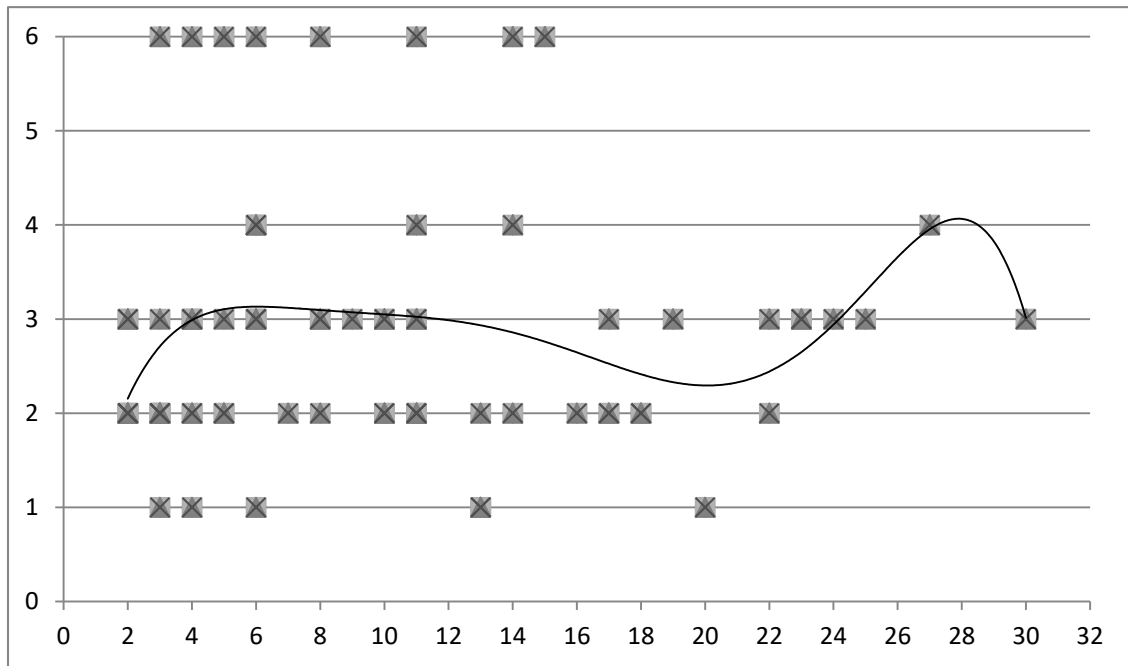


Рис. 3.4.1.2. Термін операції-результат лікування у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА за шкалою Rankin при виписці.

В хворих з несприятливим перебігом (ішемія середнього-тяжкого ступеня+смерть) бал за мШР коливався від 3 до 6-ти, при цьому ризик несприятливих подій був максимальним при проведенні операції на 3–6 та 10–16 добу після крововиливу (рис. 3.4.1.3).

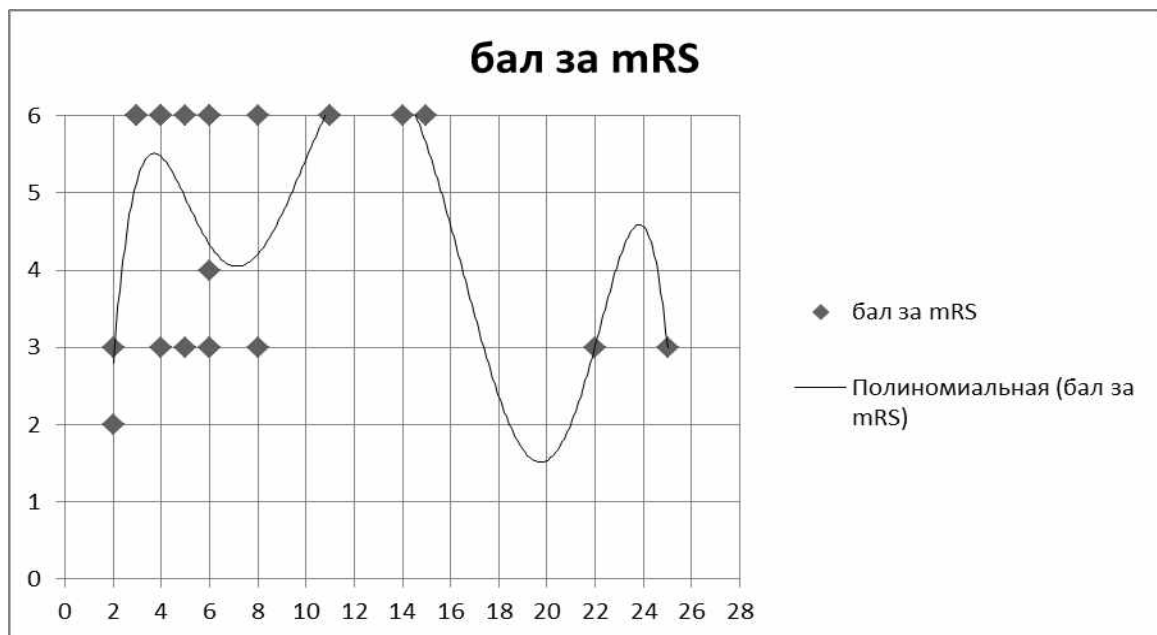


Рис. 3.4.1.3. Терміни операцій у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА при несприятливому перебігу.

При сприятливому перебігу (норма+спазм+лакунарна ішемія) бал за мШР коливався від 1 до 3-х, при цьому ризик несприятливих подій був мінімальним при проведенні операції на 1–3 та 14–20 доба після крововиливу (рис. 3.4.1.4).

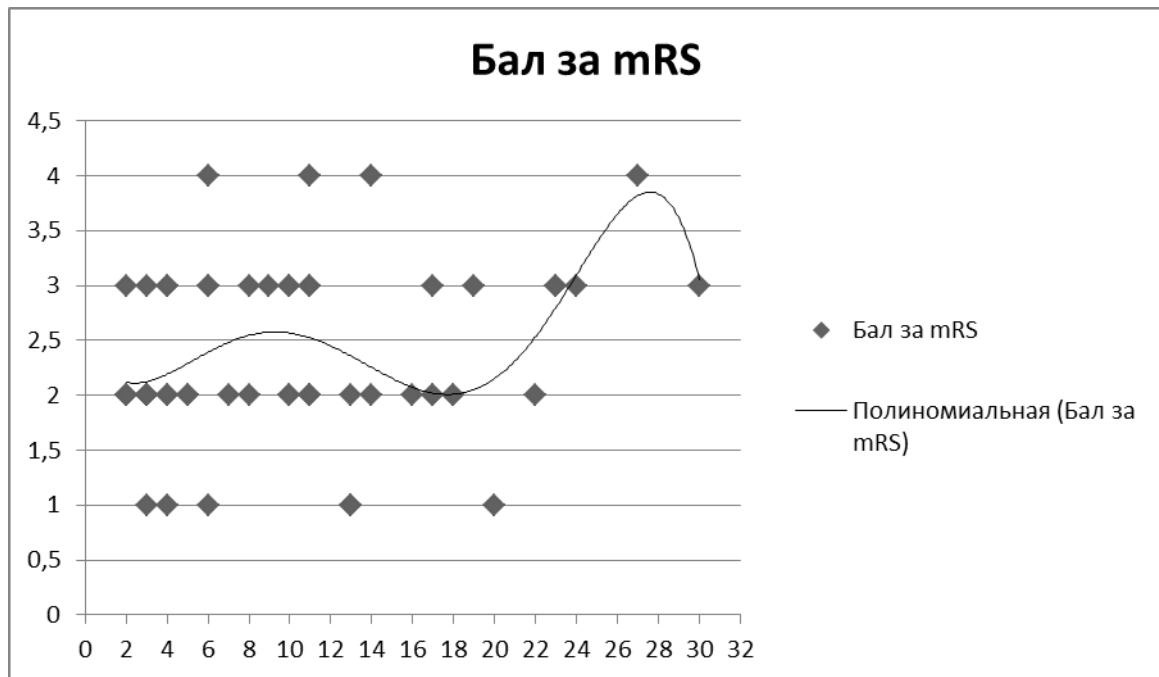


Рис. 3.4.1.4. Терміни операцій у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА при сприятливому перебігу.

Наші дані загалом корелюють із рекомендаціями [222], з іншої сторони, зустрічаємо роботи [29] з даними, що максимальний ризик ішемічних подій і ускладнень в хворих, оперованих на 1–3 добу (29,5%), тобто вищий, ніж в «несприятливий» період на 4–11 добу. Несприятливий перебіг післяопераційного періоду залежав від клінічного ступеню на момент операції. При несприятливому перебігу на момент операції середній ступінь за шкалою Hunt-Hess складав $2,71 \pm 0,20$, а за шкалою WFNS — $2,06 \pm 0,24$ (при сприятливому перебігу: за шкалою Hunt-Hess — $2,15 \pm 0,07$, $p < 0,05$, а за шкалою WFNS — $1,5 \pm 0,1$, $p < 0,05$). На момент госпіталізації відмінностей згідно даних шкал залежно від перебігу не відмічено: Hunt-Hess $2,52 \pm 0,15$ і

WFNS $2,10 \pm 0,20$ ступеню при несприятливому перебігу; Hunt-Hess $2,31 \pm 0,09$, $p > 0,5$ і WFNS $1,75 \pm 0,12$, $p > 0,5$ при сприятливому перебігу (рис. 3.4.1.5).

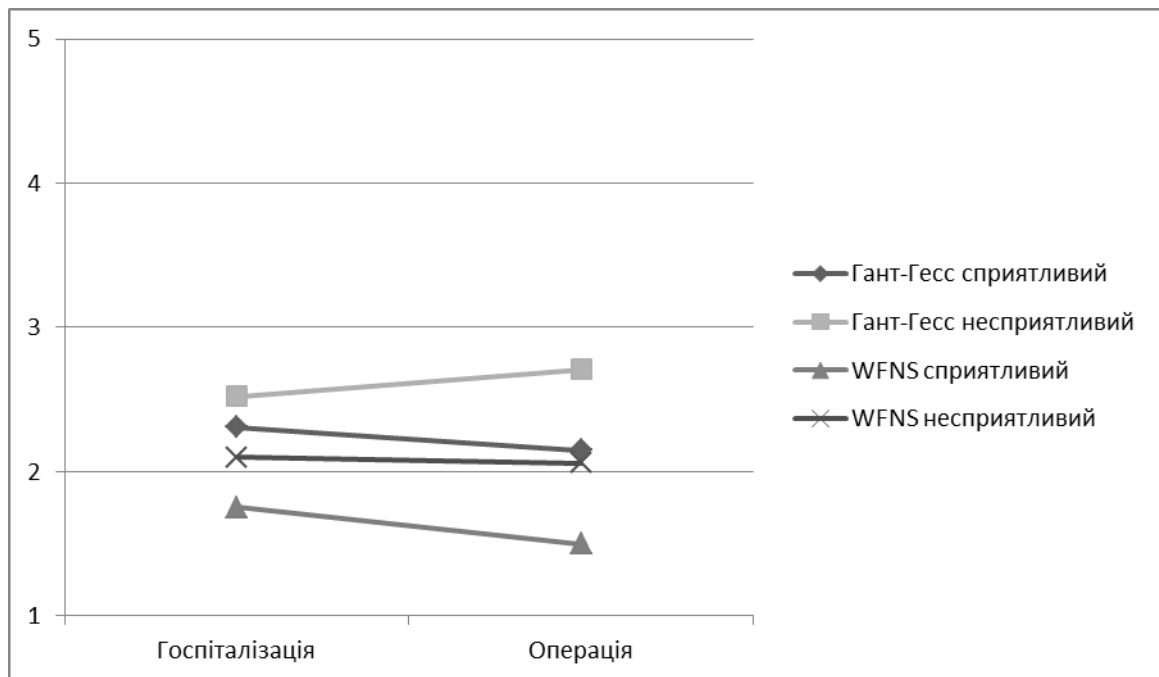


Рис. 3.4.1.5. Клінічні ступені (шкала Hunt-Hess і WFNS) у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА при поступленні і на момент операції.

3.4.2. Вибір методу операції як фактор прогнозу перебігу захворювання і профілактики ускладнень

В загальній вибірці тих хворих, котрим проведена мікрохірургічна операція (група МВ), середній ліжко-день склав $27,5 \pm 2,3$ діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,73 \pm 0,14$, за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,48 \pm 0,15$ і $2,10 \pm 0,18$, а на момент операції — $2,48 \pm 0,12$ і $1,81 \pm 0,16$. Термін Т1 становив $3,4 \pm 0,8$ доби, термін Т2 — $8,3 \pm 1,0$ діб. Середній бал за шкалою мШР коливався між 1 і 6 та становив $3,4 \pm 0,3$ (табл. 3.4.2.1).

Таблиця 3.4.2.1

**Клінічні, інструментальні показники і терміни операції у хворих з
крововиливами на ґрунті розривів АА в групі транскраніальних втручань
(n=68)**

Показник	Ліжко- -день	Fisher	H+N	WFNS	H+N операція	WFNS операція	Двері- операція	мШП 0-6	Інсульти- двері
М	27,5	2,73	2,48	2,10	2,48	1,81	8,3	3,4	3,4
±m	2,3	0,14	0,15	0,18	0,12	0,16	1,0	0,3	0,8

В хворих, котрим проведена ендovasкулярна операція (група ЕС), середній ліжко-день склав $19,5 \pm 1,7$ ($27,5 \pm 2,3$ в групі МВ, $p < 0,01$) діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,65 \pm 0,13$ ($2,73 \pm 0,14$), ступінь за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,22 \pm 0,11$ ($2,48 \pm 0,15$, $p > 0,15$) і $1,63 \pm 0,14$ ($2,10 \pm 0,18$, $p < 0,05$), а на момент операції — $2,15 \pm 0,08$ ($2,48 \pm 0,12$, $p < 0,05$) і $1,50 \pm 0,10$ ($1,81 \pm 0,16$, $p = 0,1$). Термін Т1 становив $5,7 \pm 1,3$ ($3,4 \pm 0,8$, $p > 0,1$) доби, термін Т2 – $4,8 \pm 0,8$ ($8,3 \pm 1,0$, $p < 0,01$) діб. При виписці середній бал за шкалою мШП становив $2,6 \pm 0,15$ ($3,4 \pm 0,3$, $p < 0,05$) — табл. 3.4.2.2.

Таблиця 3.4.2.2

**Клінічні, інструментальні показники і терміни операції у хворих з
крововиливами на ґрунті розривів АА в групі емболізацій (n=108)**

Показник	Ліжко- -день	Fisher	H+N	WFNS	H+N операція	WFNS операція	Двері- операція	мШП 0-6	Інсульти- двері
М	19,5	2,65	2,22	1,63	2,15	1,5	4,8	2,55	5,7
±m	1,7	0,13	0,11	0,14	0,08	0,1	0,8	0,15	1,25

Наведені результати пояснюють вищу післяопераційну летальність хворих з інсультом у групі МВ. Після операцій всього померли 22 хворих: 11 інсультних хворих після 68 транскраніальних операцій — (16,2% п/о летальність), а після 108 ендovasкулярних операцій при розірваних аневризмах — 11 хворих (п/о летальність 10,2%). Адже бачимо, що при госпіталізації

середній ступінь за WFNS був достовірно вищим у групі МВ, як і середній бал за шкалою Hunt-Hess на момент операції. Бачимо, що на момент госпіталізації точніший прогноз можна побудувати на базі ступеню за WFNS, яка враховує в першу чергу рівень свідомості, а на момент операції вища цінність шкали Hunt-Hess, котра базується на оцінці в першу чергу неврологічного дефіциту. Отже, порушення свідомості при госпіталізації та наявний вогнищевий дефіцит на момент операції є важливими факторами прогнозу перебігу післяопераційного періоду. При цьому серед хворих, які вижили (бал за мШП на момент виписки 1–5, різниці за функціональним результатом нами не виявлено: $2,4 \pm 0,12$ балів в групі ЕС і $2,6 \pm 0,15$ балів — в групі МВ ($p > 0,5$)).

Для диференційованої оцінки ефективності і безпеки хірургічного лікування залежно від методу було виокремлено підгрупу хворих із відмінним сприятливим результатом лікування (0–2 бали за мШП при виписці) і несприятливим результатом (3–5 балів за мШП при виписці або 6 балів). В хворих, котрим проведена мікрохірургічна операція (група МВ), при сприятливому перебігу післяопераційного періоду середній ліжко-день склав $25,9 \pm 2,6$ діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,58 \pm 0,23$, за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,33 \pm 0,26$ і $2,00 \pm 0,33$, а на момент операції — $2,25 \pm 0,22$ і $1,58 \pm 0,29$. Термін Т1 становив $1,8 \pm 0,3$ доби, термін Т2 — $10,6 \pm 1,6$ діб. При виписці середній бал за шкалою мШП становив $1,9 \pm 0,1$ (табл. 3.4.2.3).

Таблиця 3.4.2.3

Клінічні, інструментальні показники і терміни операції в хворих з кривовиливами на ґрунті розривів АА у групі транскраніальних втручань із сприятливим післяопераційним перебігом (n=57)

Показник	Ліжко-день	Fisher	H+N	WFNS	H+N операція	WFNS операція	Двері-операція	мШП	Інсульт-двері
М	25,9	2,58	2,33	2,00	2,25	1,58	10,58	1,91	1,83
±m	2,6	0,23	0,26	0,33	0,22	0,29	1,6	0,1	0,34

В хворих, котрим проведена ендovasкулярна операція (група ЕС), при сприятливому перебігу післяопераційного періоду середній ліжко-день склав $14,6 \pm 1,1$ (при МВ — $25,9 \pm 2,6$, $p < 0,01$) діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,74 \pm 0,18$ ($2,58 \pm 0,23$, $p > 0,5$), ступінь за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,19 \pm 0,18$ ($2,33 \pm 0,26$, $p > 0,5$) і $1,59 \pm 0,21$ ($2,00 \pm 0,33$, $p > 0,5$), а на момент операції — $1,96 \pm 0,12$ ($2,25 \pm 0,22$, $p > 0,5$) і $1,24 \pm 0,10$ ($1,58 \pm 0,29$, $p > 0,5$). Термін Т1 становив $6,3 \pm 2,0$ ($1,8 \pm 0,3$, $p < 0,05$) доби, термін Т2 — $4,0 \pm 0,8$ ($10,6 \pm 1,6$, $p < 0,01$) діб. При виписці середній бал за шкалою мШП становив $1,8 \pm 0,1$ ($1,9 \pm 0,1$, $p > 0,5$) — табл. 3.4.2.4.

Таблиця 3.4.2.4

Клінічні, інструментальні показники і терміни операції у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в групі емболізацій із сприятливим післяопераційним перебігом (n=97)

Показник	Ліжко-день	Fisher	H+N	WFNS	H+N операція	WFNS операція	Двері-операція	мШП	Інсульт-двері
М	14,6	2,74	2,19	1,60	1,96	1,24	4,0	1,8	6,3
±m	1,1	0,18	0,18	0,21	0,12	0,1	0,8	0,1	2,0

Таким чином, бачимо, що сприятливий перебіг при різному методі хірургічного втручання досягається у різні терміни госпіталізації хворого та проведення операції. У групі МВ рання госпіталізація в термін $1,8 \pm 0,3$ доби та наступна операція, проведена в «холодному» періоді (середнє значення Т1+Т2 коливається між 10,5 і 14,3 діб) були факторами, що визначали прогноз лікування. Протягом терміну доопераційного лікування в межах спеціалізованого стаціонару (Т2= $10,6 \pm 1,6$ діб) було досягнуто покращення клінічного стану хворих з $2,33 \pm 0,26$ до $2,25 \pm 0,22$ ступеню за шкалою Hunt-Hess і з $2,00 \pm 0,33$ до $1,58 \pm 0,29$ ступеню за WFNS (остання шкала чіткіше відображає динаміку стану і рівня свідомості хворих). У групі ЕС Т1= $6,3 \pm 2,0$ доби, будучи достовірно вищим від Т1 групи МВ, а Т2= $4,0 \pm 0,8$ доби, і був достовірно

коротшим від Т2 групи МВ із сприятливим перебігом. Термін проведення операції ЕС від моменту інсульту (Т1+Т2) коливався в середньому від 7,5 до 13,1 доби, тобто сприятливий перебіг відмічено при проведенні операції в дещо раніші терміни, ніж у хворих групи МВ. При поступленні дещо вищий ступінь за шкалою Fisher у групі ЕС поєднувався із нижчим ступенем при поступленні за шкалою Hunt-Hess і WFNS, що зумовлено, імовірно, пізнішими термінами госпіталізації, та нижчим ступенем за даними шкалами на момент операції.

В хворих, котрим проведена мікрохірургічна операція (група МВ), при несприятливому перебігу післяопераційного періоду середній ліжко-день склав $28,5 \pm 3,3$ (при сприятливому — $25,9 \pm 2,6$ діб, $p > 0,5$) діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,81 \pm 0,18$ ($2,58 \pm 0,23$, $p > 0,5$), ступінь за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,57 \pm 0,18$ ($2,33 \pm 0,26$) і $2,16 \pm 0,21$ ($2,00 \pm 0,33$), а на момент операції — $2,62 \pm 0,13$ ($2,25 \pm 0,22$, $p > 0,2$) і $1,95 \pm 0,18$ ($1,58 \pm 0,29$, $p > 0,5$). Термін Т1 становив $4,3 \pm 1,2$ ($1,8 \pm 0,3$, $p < 0,05$) доби, термін Т2 — $7,0 \pm 1,2$ ($10,6 \pm 1,6$, $p = 0,1$) діб. При виписці тих, що вижили (3–5 балів за мШР), середній бал становив $3,2 \pm 0,1$ ($1,9 \pm 0,1$, $p < 0,001$) — табл. 3.4.2.5.

Таблиця 3.4.2.5.

Клінічні, інструментальні показники і терміни операції у хворих з кривовиливами на ґрунті розривів АА в групі транскраніальних втручань із несприятливим післяопераційним перебігом (n=11)

Показник	Ліжко-день	Fisher	H+H	WFNS	H+H операція	WFNS операція	Двері-операція	мШР	Інсульт-двері
М	28,5	2,81	2,57	2,16	2,62	1,95	7,05	3,15	4,32
±m	3,3	0,18	0,18	0,21	0,13	0,18	1,2	0,11	1,2

В хворих, котрим проведена ендovasкулярна операція (група ЕС), при несприятливому перебігу післяопераційного періоду середній ліжко-день склав $26,0 \pm 3,1$ (при несприятливому в групі МВ — $28,5 \pm 3,3$ діб, $p > 0,5$) діб, при поступленні за шкалою Fisher на КТ ступінь в середньому становив $2,55 \pm 0,17$

($2,81 \pm 0,18$, $p > 0,5$), ступінь за Hunt-Hess і WFNS при поступленні відповідно $2,27 \pm 0,10$ ($2,57 \pm 0,18$, $p > 0,2$) і $1,67 \pm 0,16$ ($2,16 \pm 0,21$), а на момент операції — $2,36 \pm 0,10$ ($2,62 \pm 0,13$, $p > 0,2$) і $1,81 \pm 0,16$ ($1,95 \pm 0,18$, $p > 0,5$). Термін T1 становив $4,9 \pm 0,8$ ($4,3 \pm 1,2$, $p > 0,5$) доби, термін T2 — $5,9 \pm 1,4$ ($7,0 \pm 1,2$, $p > 0,5$) діб. При виписці тих, що вижили (3–5 балів за мШП), середній бал становив $3,2 \pm 0,1$ ($3,2 \pm 0,1$, $p > 0,5$) — табл. 3.4.2.6.

Таблиця 3.4.2.6

**Клінічні, інструментальні показники і терміни операції в хворих з
крововиливами на ґрунті розривів АА у групі емболізацій із
несприятливим післяопераційним перебігом (n=11)**

Показник	Ліжко- день	Fisher	H+H	WFNS	H+H операція	WFNS операція	Двері- операція	мШП	Інсульт -двері
М	26,1	2,55	2,27	1,67	2,36	1,81	5,86	3,2	4,9
$\pm m$	3,1	0,17	0,10	0,16	0,1	0,16	1,43	0,1	0,8

Попри практично ідентичний бал функціональної спроможності за мШП при виписці, достовірно коротшим був середній ліжко-день у хворих групи ЕС. Це зумовлено, в першу чергу, рутинною потребою в тривалішій курації хворих із післяопераційною раною незалежно від їх функціонального стану, а також достовірно вищим періодом T2, тобто періодом доопераційної підготовки в групі МВ, і тому, на наш погляд, не свідчить про медичні недоліки чи переваги кожного з методів, хоча і має певне медико-соціальне значення. Це також свідчить про потребу удосконалення роботи служб, залучених до надання допомоги даному контингенту хворих.

3.5. Біохімічні показники оперованих хворих з урахуванням методу нейрохірургічного втручання і результатів лікування

3.5.1. Ендотеліальна дисфункція

Рівень аргініну в групі ЕС на 1–3 добу при сприятливому перебігу становив $20,4 \pm 3,2$ мкг/мл, а при несприятливому — $15,8 \pm 2,5$ мкг/мл ($p=0,3$). Рівень метаболітів нітроксиду теж суттєво різнився — при сприятливому перебігу — $1,51 \pm 0,47$ мкмоль/л, а при несприятливому — $0,75 \pm 0,11$ ($p=0,15$). Від контрольних величин дані показники не відрізнялись (табл. 3.5.1.1)

Таблиця 3.5.1.1

Вміст аргініну (мкг/мл) і метаболітів NO в сечі (мкмоль/л) в 1–3 добу в хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА в групі емболізацій

Показник	Аргінін			Нітроксид		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
М	19,4	20,4	15,8	1,13	1,51	0,75
N	58	38	20	26	14	12
$\pm m$	2,6	3,2	2,5	0,25	0,47	0,11

В групі МВ рівень аргініну на 1–3 добу при сприятливому перебігу становив $14,0 \pm 1,7$ мкг/мл ($20,4 \pm 3,2$ мкг/мл в групі ЕС, $p=0,15$), а при несприятливому — $27,9 \pm 10,5$ мкг/мл ($15,8 \pm 2,5$ мкг/мл, $p > 0,3$; $p < 0,3$). Рівень метаболітів нітроксиду теж суттєво, проте недостовірно, різнився при сприятливому перебігу — $0,24$ мкмоль/л, а при несприятливому — $2,4$ мкмоль/л, проте достовірних відмінностей встановити через малу кількість спостережень встановити не вдалося, а загальний рівень нітроксиду в групі МВ становив $1,32 \pm 0,50$ мкмоль/л (в групі ЕС $1,13 \pm 0,25$, $p > 0,5$). Порівняно з контролем рівень аргініну порівняно з контролем ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) та нітроксиду ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л) достовірно не різнились (табл. 3.5.1.2).

Таблиця 3.5.1.2

Вміст аргініну (мкг/мл) і метаболітів NO в сечі (мкмоль/л) у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА на 1–3 добу в групі транскраніальних операцій

Показник	Аргінін			Нітроксид		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
Група хворих за перебігом						
М	20,9	14,0	27,9	1,32	0,24	2,4
N	13	9	4	6	3	3
±m	5,8	1,7	10,5	0,5	—	—

Рівень аргініну в групі ЕС на 4–13 добу становив $23,2 \pm 2,4$ мкг/мл, при сприятливому перебігу становив $25,2 \pm 4,6$ мкг/мл, а при несприятливому — $21,0 \pm 1,5$ мкг/мл ($p > 0,5$). Рівень метаболітів нітроксиду загалом становив $1,55 \pm 0,16$ мкмоль/л, залежно від перебігу достовірно різнився — при сприятливому перебігу — $1,71 \pm 0,19$ мкмоль/л, а при несприятливому — $1,01 \pm 0,25$ ($p = 0,04$). Порівняно з терміном 1–3 доба показники в даній групі ЕС суттєво не різнилися. Отже, при сприятливому перебігу в групі ЕС екскреція метаболітів NO була достовірно вищою щодо контролю ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л, $p < 0,001$) — табл. 3.5.1.3.

Таблиця 3.5.1.3

Вміст аргініну і метаболітів NO у хворих з крововиливами на ґрунті розривів АА на 4–13 добу в групі емболізацій

Показник	Аргінін			Нітроксид		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
Група хворих за перебігом						
М	23,2	25,2	21,0	1,55	1,71	1,01
n	32	16	16	38	28	10
±m	2,4	4,6	1,5	0,16	0,19	0,25

В термін 4–13 доба до операції рівень аргініну в групі ЕС загалом становив $21,4 \pm 4,3$ мкг/мл, при сприятливому перебігу $22,2 \pm 12,1$, і $21,0 \pm 2,6$ мкг/мл при несприятливому, $p > 0,5$. Після операції рівень аргініну недостовірно зростав до $24,2 \pm 3,0$ (порівняно з доопераційним $p > 0,5$). При сприятливому

перебігу післяопераційного періоду він склав $26,6 \pm 4,9$ мкг/мл, і $20,9 \pm 2,0$ — при несприятливому ($p > 0,3$) — табл. 3.5.1.4.

Таблиця 3.5.1.4

Вміст аргініну на 4–13 добу в групі ЕС до і після операції

Час обстеження	До оп емб			Пост оп емб		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
Група хворих						
MEAN	21,4	22,2	21,0	24,2	26,6	20,9
$\pm m$	4,3	12,1	2,6	3,0	4,9	2,0

В термін 4–13 доба до операції рівень нітрокису в групі ЕС загалом становив $2,33 \pm 0,57$ мкмоль/л, порівняно з 1–3 добою ($1,13 \pm 0,25$ мкмоль/л, $p = 0,06$) відзначено чітку тенденцію до зростання. При сприятливому перебігу рівень метаболітів нітрокису був суттєво вищим, ніж при несприятливому, і становив $2,88 \pm 0,75$, і $0,96 \pm 0,36$ мкмоль/л відповідно, $p = 0,05$. В післяопераційних хворих рівень нітрокису недостовірно нижчий і становить $1,33 \pm 0,12$ (порівняно з доопераційним $p = 0,1$). При сприятливому перебігу післяопераційного періоду він склав $1,40 \pm 0,12$ мкмоль/л, і $1,03 \pm 0,33$ — при несприятливому ($p = 0,3$) — табл. 3.5.1.5.

Таблиця 3.5.1.5.

**Вміст метаболітів NO на 4–13 добу в групі ЕС до і після операції,
мкмоль/л**

Час обстеження	До оп емб			Пост оп емб		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
Група хворих						
MEAN	2,33	2,88	0,96	1,33	1,40	1,03
m	0,57	0,75	0,36	0,12	0,12	0,33

Рівень аргініну на 4–13 добу в групі МВ був достовірно нижчим, ніж в групі ЕС, і становив $15,9 \pm 2,0$ ($23,2 \pm 2,4$ мкг/мл в групі ЕС, $p < 0,05$), при

сприятливому перебігу становив $18,1 \pm 2,6$ мкг/мл ($25,4 \pm 4,6$ мкг/мл, $p=0,2$), а при несприятливому — $12,5 \pm 3,1$ ($21,0 \pm 1,5$ мкг/мл, $p \leq 0,05$). Рівень метаболітів нітрокисиду загалом становив $1,09 \pm 0,14$ мкмоль/л ($1,55 \pm 0,16$ мкмоль/л в групі ЕС, $p=0,04$), залежно від перебігу суттєво різнився — при сприятливому перебігу — $1,21 \pm 0,23$ ($1,71 \pm 0,19$ мкмоль/л, $p > 0,1$), а при несприятливому — $0,96 \pm 0,14$ ($1,01 \pm 0,25$ $p > 0,5$; $p > 0,5$ порівняно із сприятливим). Порівняно з терміном 1–3 доба показники в даній групі МВ достовірно не різнилися (табл. 3.5.1.6).

Таблиця 3.5.1.6

Вміст аргініну (мкг/мл) і метаболітів NO (мкмоль/л) на 4–13 добу в групі МВ

Показник	Аргінін			Нітрокисид		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
MEAN	15,9	18,1	12,5	1,09	1,21	0,97
$\pm m$	2,0	2,6	3,1	0,14	0,23	0,14

В термін 4–13 доба до операції рівень аргініну в групі МВ загалом становив $17,3 \pm 3,0$ ($21,4 \pm 4,3$ мкг/мл в групі ЕС, $p > 0,5$). При сприятливому перебігу $17,7 \pm 4,4$ ($22,2 \pm 12,1$, $p > 0,5$), і $16,4 \pm 1,2$ ($21,0 \pm 2,6$ мкг/мл, $p=0,25$). Після операції рівень аргініну недостовірно знижувався до $14,6 \pm 2,8$ мкг/мл (порівняно з доопераційним $p > 0,5$; $24,2 \pm 3,0$ мкг/мл в групі ЕС, $p < 0,05$). При сприятливому перебігу післяопераційного періоду він склав $18,7 \pm 2,6$ ($26,6 \pm 4,9$ мкг/мл, $p=0,25$) і $10,5 \pm 4,4$ мкг/мл ($20,9 \pm 2,0$, $p=0,1$) — при несприятливому ($p=0,2$). Таким чином, в групі МВ доопераційний рівень аргініну був недостовірно нижчим, ніж в групі ЕС, при цьому відмінностей залежно від подальшого перебігу нами не відмічено. В післяопераційному періоді даний показник знижувався недостовірно і несуттєво, проте порівняно із аналогічним показником групи ЕС він є достовірно нижчим. При несприятливому перебігу післяопераційного періоду показник аргініну є в 1,8 разів нижчим, ніж при

сприятливому (табл. 3.5.1.7), і, що звертає увагу, є вдвічі нижчим, ніж у групі ЕС (табл. 3.5.1.5).

Таблиця 3.5.1.7

Вміст аргініну на 4–13 добу в групі МВ до і після операції, мкг/мл

Час обстеження	До оп відкр			Пост оп відкр		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
MEAN	17,3	17,7	16,4	14,6	18,7	10,5
±m	3,0	4,4	1,2	2,8	2,6	4,4

В термін 4–13 доба до операції рівень нітроксиду в групі МВ залишався вищим від контрольного ($0,85 \pm 0,08$, $p=0,05$) і загалом становив $1,38 \pm 0,21$ мкмоль/л, був в 1,7 разів нижчим, ніж в групі ЕС ($2,33 \pm 0,57$ мкмоль/л в групі ЕС, $p1 < 0,15$), порівняно з 1–3 добою ($1,32 \pm 0,50$ мкмоль/л, $p > 0,5$) змін не відмічено. При сприятливому перебігу рівень метаболітів нітроксиду був дещо вищим, ніж при несприятливому, і становив $1,61 \pm 0,32$ мкмоль/л ($2,88 \pm 0,75$, $p1 < 0,15$), і $1,09 \pm 0,23$ мкмоль/л ($0,96 \pm 0,36$ мкм/мл, $p1 > 0,5$) відповідно, $p=0,2$. В післяопераційних хворих на 4–13 добу рівень нітроксиду недостовірно нижчий від контролю ($p=0,15$) і становить $0,67 \pm 0,09$ мкмоль/л і є достовірно нижчим порівняно з аналогічним показником групи ЕС ($1,33 \pm 0,12$ мкмоль/л в групі ЕС, $p1 < 0,01$) і порівняно з доопераційним ($p < 0,01$). При сприятливому перебігу післяопераційного періоду він склав $0,53 \pm 0,15$ мкмоль/л ($1,40 \pm 0,12$ мкмоль/л, $p1 < 0,01$) і $0,80 \pm 0,08$ ($1,03 \pm 0,33$ мкмоль/л, $p1 > 0,5$) — при несприятливому ($p=0,15$) — табл. 3.5.1.8.

Таблиця 3.5.1.8

Вміст метаболітів NO на 4–13 добу в групі МВ до і після операції, мкмоль/л

Час обстеження	До оп відкр			Пост оп відкр		
	Заг	Спр	Неспр	Заг	Спр	Неспр
MEAN	1,38	1,61	1,09	0,67	0,53	0,80

$\pm m$	0,21	0,32	0,23	0,09	0,15	0,08
---------	------	------	------	------	------	------

Наведені для вмісту аргініну дані підсумовано на рис. 3.5.1.1

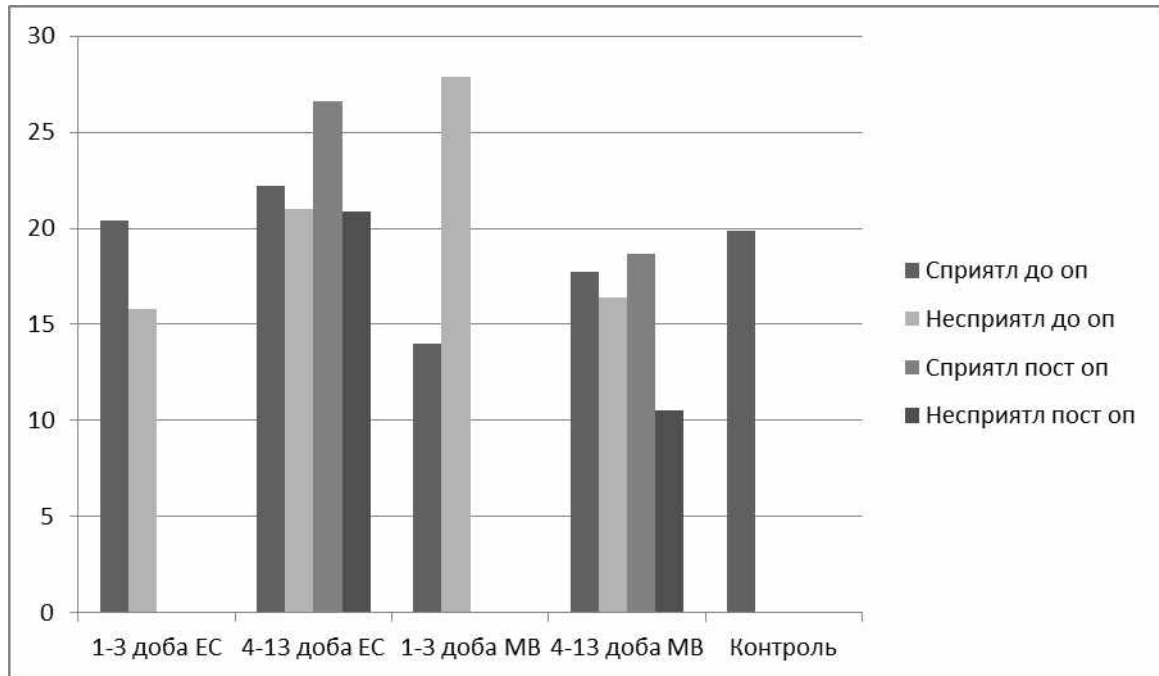


Рис. 3.5.1.1. Вміст аргініну (мкг/мл) в пацієнтів залежно від методу операції і результату лікування.

Наведені для вмісту метаболітів NO дані підсумовано на рис. 3.5.1.2.

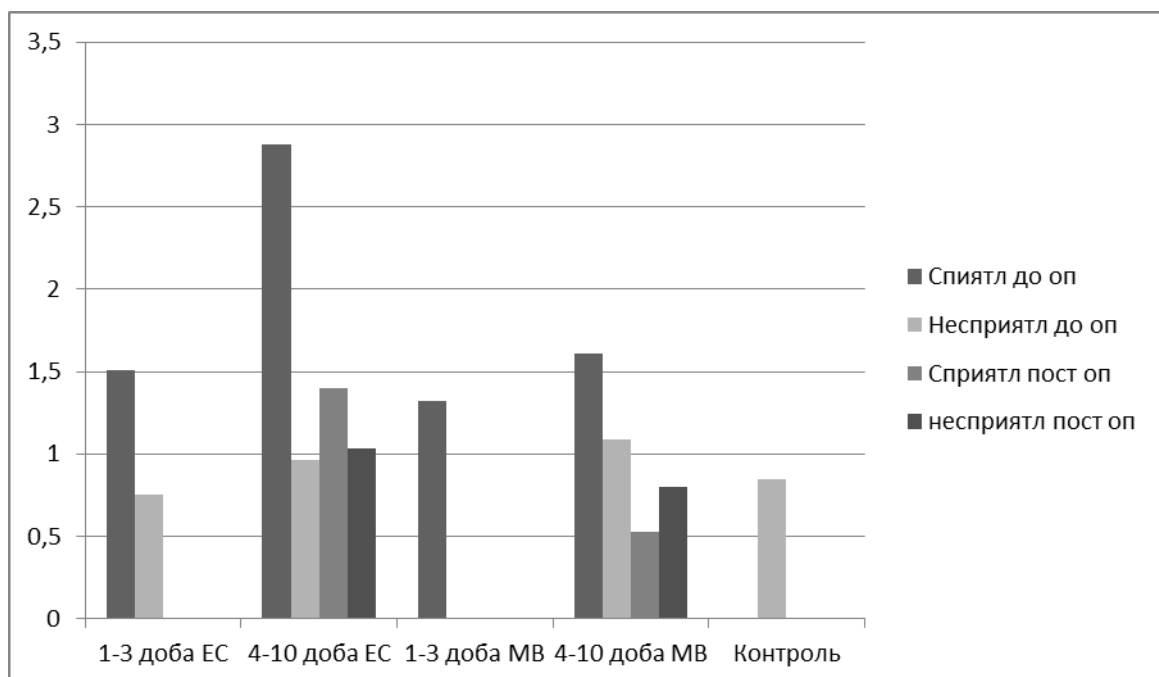


Рис. 3.5.1.2. Вміст метаболітів NO (в мкмоль/л) в пацієнтів залежно від методу операції і результату лікування.

3.5.2. Імунозапальна реакція, інтоксикація та нейрональне пошкодження

p – контроль p1 — ЕС/МВ; p2 — спр/неспр.; p3 — ЕС спр/МВ спр; p4 — х-х/1–3 доба, p5 — до оп/пост оп; p6 — 14–30/4–13.

На 1–3 добу в групі ЕС загальний рівень ІЛ-6 складав $7,1 \pm 1,4$ пг/мл (контроль $1,9 \pm 0,1$, $p < 0,01$) і був достовірно підвищеним порівняно з контролем. Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $10,2 \pm 2,0$ нг/мл (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), і не відрізнявся від контрольного. Вміст СРБ становив $20,0 \pm 4,0$ мг/л і був достовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p < 0,01$).

На 1–3 добу в групі МВ загальний рівень ІЛ-6 складав $10,3 \pm 2,6$ пг/мл був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($p < 0,01$) і не відрізнявся від показника групи ЕС ($p1 > 0,3$). Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $10,6 \pm 2,0$ нг/мл не відрізнявся від контрольного ($p > 0,5$) і від показника групи ЕС ($p1 > 0,5$). Вміст СРБ становив $24,7 \pm 5,6$ мг/л і був достовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p < 0,01$) та не різнився з групою ЕС (табл. 3.5.2.1).

Таблиця 3.5.2.1

Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групах МВ та ЕС на 1–3 добу

Група хворих	ЕС			МВ		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	7,1	10,2	20,0	10,3	10,6	24,7
$\pm m$	1,4	2,0	4,0	2,63	1,99	5,6

На 1–3 добу в групі ЕС залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $7,4 \pm 1,7$ пг/мл, а при несприятливому — $5,6 \pm 0,5$ пг/мл ($p2 > 0,5$). Рівень НСЕ залежно від

перебігу достовірно не різнився, і становив відповідно $9,7 \pm 2,3$ і $12,8 \pm 2,6$ нг/мл ($p_2 > 0,5$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $19,3 \pm 4,9$ мг/л, а при несприятливому — $21,3 \pm 4,2$ мг/л, $p_2 > 0,5$ (табл. 3.5.2.2).

Таблиця 3.5.2.2

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі ЕС
на 1–3 добу залежно від перебігу**

Група хворих	ЕС сприятл			ЕС несприятл		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	7,4	9,7	19,3	5,6	12,8	21,3
$\pm m$	1,7	2,3	4,9	0,48	2,58	4,21

Таким чином, в групі ЕС вдмінностей в результатах ІФА залежно від подальшого перебігу на 1–3 добу нами не виявлено.

На 1–3 добу в групі МВ залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $9,7 \pm 1,4$ (в групі ЕС $7,4 \pm 1,7$ пг/мл, $p_3 > 0,3$), а при несприятливому — $11,7 \pm 3,6$ пг/мл (в групі ЕС $5,6 \pm 0,5$ пг/мл, $p_3 > 0,1$), залежно від перебігу достовірних відмінностей не було ($p_2 > 0,5$). Рівень НСЕ залежно від перебігу достовірно не різнився ($p_2 > 0,5$), і становив відповідно $10,0 \pm 1,8$ нг/мл ($9,7 \pm 2,3$ нг/мл, $p_3 > 0,5$) і $11,5 \pm 0,8$ нг/мл ($12,8 \pm 2,6$ нг/мл в групі ЕС, $p_3 > 0,5$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $35,5 \pm 3,9$ мг/л (в групі ЕС $19,3 \pm 4,9$ мг/л, $p_3 < 0,05$), а при несприятливому — $14,0 \pm 1,6$ мг/л ($21,3 \pm 4,2$ мг/л, $p_3 > 0,1$), залежно від перебігу $p_2 < 0,01$ (табл. 3.5.2.3).

Таблиця 3.5.2.3

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групах МВ
на 1–3 добу залежно від перебігу**

Група хворих	МВ сприятл			МВ несприятл.		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
показник						

MEAN	9,7	10,0	35,5	11,7	11,5	14,0
±m	1,38	1,75	3,94	3,55	0,83	1,6

Таким чином, як бачимо з табл. 3.5.2.3, в групі МВ достовірних відмінностей в результатах ІФА в рівні ІЛ-6 залежно від подальшого перебігу на 1–3 добу нами не виявлено, відмічено значні індивідуальні коливання; порівняно з групою ЕС в групі МВ із несприятливим перебігом рівень ІЛ-6 був недостовірно, проте суттєво вищий — в 2,2 разів. В групі ЕС та МВ із несприятливим перебігом на 1–3 добу відмічено значне підвищення НСЕ порівняно з контролем ($8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,1$) до 12,8 та 11,5 відповідно на відміну від сприятливого перебігу, проте відмінності не були достовірними. Рівень СРБ суттєво зростає у хворих, в яких в подальшому спостерігався перебіг сприятливий, і був достовірно вищим, ніж в пацієнтів із несприятливим перебігом та в групі ЕС. При несприятливому перебігу відмінностей рівня СРБ між групами ЕС та МВ не відмічено.

На 4–13 добу в групі ЕС загальний рівень ІЛ-6 був достовірно підвищеним порівняно з контролем (контроль $1,9 \pm 0,1$, $p < 0,001$) і складав $13,5 \pm 2,2$ (на 1–3 добу $7,1 \pm 1,4$ пг/мл, $p = 0,03$). Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $8,2 \pm 1,1$ нг/мл (на 1–3 добу $10,2 \pm 2,0$ нг/мл, $p > 0,5$), і не відрізнявся від контрольного (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$). Вміст СРБ становив $21,1 \pm 2,7$ мг/л (на 1–3 добу $20,0 \pm 4,0$ мг/л, $p > 0,5$) і був достовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p < 0,001$).

На 4–13 добу в групі МВ загальний рівень ІЛ-6 складав $12,7 \pm 4,0$ пг/мл (на 1–3 добу $10,3 \pm 2,6$ пг/мл, $p > 0,5$), був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($p = 0,02$) і не відрізнявся від показника групи ЕС ($13,5 \pm 2,2$, $p = 0,25$). Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $16,4 \pm 8,6$ нг/мл, коливаючись в широких межах (1,6–169,0), будучи вдвічі, проте недостовірно, вищим від контрольного ($p > 0,5$) і від показника групи ЕС ($10,6 \pm 2,0$ нг/мл, $p > 0,5$). Вміст СРБ становив $26,0 \pm 4,0$ мг/л, був достовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$

мг/л, $p < 0,001$), порівняно з терміном 1–3 доба ($24,7 \pm 5,6$ мг/л, $p_4 > 0,5$) та з групою ЕС ($21,1 \pm 2,7$ мг/л, $p_3 > 0,5$) не різнився (табл. 3.5.2.4).

Таблиця 3.5.2.4

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групах МВ та ЕС
на 4–13 добу**

Група хворих	ЕС			МВ		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	13,5	8,2	21,1	12,7	16,4	26,0
$\pm m$	2,2	1,1	2,7	4,0	8,6	4,0

Таким чином, загальний рівень ІЛ-6 в групі ЕС достовірно зростає з 1–3 по 4–13 добу, а в групі МВ залишається практично незмінним, будучи достовірно вищим від контролю. Відмінностей рівня НСЕ і СРБ між групами ЕС і МВ в динаміці в загальній вибірці не виявлено, проте рівень СРБ, на відміну від НСЕ, постійно був достовірно підвищеним відносно контрольного. В групі МВ відмічено дуже значні індивідуальні перепади рівня НСЕ в післяопераційному періоді. Це пояснюється, на наш погляд, тим, що пряме втручання поєднується із додатковою (ретракційною) травмою мозку, що знаходить відображення у зростанні нейромаркерів при ускладненому перебігу післяопераційного періоду.

В групі ЕС до операції на 4–13 добу рівень ІЛ-6 склав $9,5 \pm 1,6$ пг/мл, а після втручання — $17,3 \pm 4,0$ пг/мл ($p_5 < 0,1$); вміст НСЕ до і після операції становив відповідно $8,6 \pm 2,0$ нг/мл та $8,0 \pm 0,9$ нг/мл ($p_5 > 0,5$); рівень СРБ — $20,2 \pm 3,8$ мг/л та $22,2 \pm 3,7$ ($p_5 > 0,5$) — табл. 3.5.2.5.

Таблиця 3.5.2.5

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі ЕС
на 4-13 добу до і після операції**

Час обстеження	ЕС до оп			ЕС пост оп		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
Показник	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ

MEAN	9,5	8,6	20,2	17,3	8,0	22,2
±m	1,6	2,0	3,8	4,0	0,9	3,7

В групі МВ до операції на 4–13 добу рівень ІЛ-6 склав $15,2 \pm 6,9$ пг/мл (в групі ЕС $9,5 \pm 1,6$ пг/мл, $p_2 > 0,5$, а після втручання — $9,2 \pm 1,6$ ($17,3 \pm 4,0$ пг/мл, $p_2 < 0,1$; $p_5 > 0,5$); вміст НСЕ до і після операції становив відповідно $8,4 \pm 2,8$ нг/мл ($8,6 \pm 2,0$ нг/мл, $p_2 > 0,5$) та $27,3 \pm 20,3$ ($8,0 \pm 0,9$ нг/мл, $p_2 > 0,5$), $p_5 > 0,5$; рівень СРБ — $21,4 \pm 4,7$ мг/л ($20,2 \pm 3,8$ мг/л, $p_2 > 0,5$) та $34,1 \pm 5,7$ ($22,2 \pm 3,7$, $p_2 = 0,15$, $p_5 > 0,15$) – табл. 3.5.2.6.

Таблиця 3.5.2.6

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі МВ
на 4-13 добу до і після операції**

Час обстеження	МВ до оп			МВ пост оп		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	15,2	8,4	21,4	9,2	27,3	34,1
±m	6,9	2,8	4,7	1,6	20,3	5,7

На 4–13 добу в групі ЕС залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $12,5 \pm 2,3$ пг/мл (на 1–3 добу $7,4 \pm 1,7$ пг/мл, $p_4 < 0,1$), а при несприятливому — $20,6 \pm 6,2$ ($5,6 \pm 0,5$ пг/мл, $p_4 < 0,05$), не відрізняючись достовірно залежно від перебігу ($p_2 = 0,25$). Рівень НСЕ залежно від перебігу достовірно не різнився, і становив відповідно $8,3 \pm 1,2$ (на 1–3 добу $9,7 \pm 2,3$ нг/мл, $p_4 > 0,5$) і $7,4 \pm 1,2$ ($12,8 \pm 2,6$ нг/мл, $p_4 < 0,1$), залежно від перебігу достовірно не різнився ($p_2 > 0,5$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $18,7 \pm 2,9$ (на 1–3 добу $19,3 \pm 4,9$ мг/л, $p_4 > 0,5$), а при несприятливому — $34,9 \pm 4,1$ ($21,3 \pm 4,2$ мг/л, $p_4 = 0,05$), залежно від перебігу $p_2 < 0,05$ (табл. 3.5.2.7).

Таблиця 3.5.2.7

Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі ЕС

на 4–13 добу залежно від перебігу

Група хворих	ЕС сприятл			ЕС несприятл.		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	12,5	8,3	18,7	20,6	7,4	34,9
±m	2,3	1,2	2,88	6,2	1,2	4,0

Таким чином, в групі ЕС на 4–13 добу при несприятливому перебігу спостерігається достовірне наростання рівня ІЛ-6, та СРБ, а рівень СРБ при несприятливому перебігу захворювання є достовірно вищим, ніж при сприятливому.

На 4–13 добу в групі МВ залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $8,7 \pm 1,6$ пг/мл (на 1–3 добу $9,7 \pm 1,4$, $p_4 > 0,5$; в групі ЕС $12,5 \pm 2,3$ пг/мл, $p_3 > 0,2$), а при несприятливому – $46,5 \pm 14,2$ пг/мл ($11,7 \pm 3,6$ пг/мл на 1–3 добу, $p_4 = 0,05$; в групі ЕС $20,6 \pm 6,2$ пг/мл, $p_3 > 0,15$), залежно від перебігу — при несприятливому рівень ІЛ-6 був достовірно вищим ($p_2 = 0,05$). Рівень НСЕ залежно від перебігу достовірно не різнився ($p_2 > 0,5$), і становив відповідно $16,3 \pm 9,6$ нг/мл (на 1–3 добу $10,0 \pm 1,8$ нг/мл, $p_4 > 0,5$; в групі ЕС $8,3 \pm 1,2$ нг/мл, $p_3 > 0,5$) і $17,0 \pm 6,9$ нг/мл (на 1–3 добу $11,5 \pm 0,8$ нг/мл, $p_4 > 0,5$; $7,4 \pm 1,2$ нг/мл в групі ЕС, $p_3 > 0,2$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $26,9 \pm 4,3$ мг/л (на 1–3 добу $35,5 \pm 3,9$ мг/л, $p_4 > 0,2$; в групі ЕС $18,7 \pm 2,9$ мг/л, $p_3 = 0,15$), (табл. 3.5.2.8).

Таблиця 3.5.2.8

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі МВ
на 4–13 добу залежно від перебігу**

Група хворих	МВ сприятл			МВ несприятл.	
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ
MEAN	8,7	16,3	26,9	46,5	17,0
±m	1,6	9,6	4,3	14,2	6,9

Таким чином, на 4–13 добу в групі МВ рівень ІЛ-6 при несприятливому перебігу зростав порівняно з 1–3 добою і був достовірно вищим, ніж при сприятливому перебігу. Рівень НСЕ залежно від перебігу не різнився, проте загалом був в 1,4–2,3 рази вищий, ніж на 1–3 добу і в аналогічний термін групи ЕС. Рівень СРБ при сприятливому перебігу недостовірно знижувався в 1,3 рази порівняно з 1–3 добою.

На 14–30 добу в групі ЕС становив $10,5 \pm 1,8$ пг/мл був достовірно підвищеним порівняно з контролем (контроль $1,9 \pm 0,1$, $p < 0,001$), не різнився достовірно з терміном 4–13 доба ($13,5 \pm 2,2$ пг/мл, $p > 0,5$). Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $7,2 \pm 1,0$ нг/мл (на 4–13 добу $8,2 \pm 1,1$ нг/мл, $p > 0,5$), і не відрізнявся від контрольного (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$). Вміст СРБ становив $18,2 \pm 7,2$ мг/л (на 4–13 добу $21,1 \pm 2,7$ мг/л, $p > 0,5$) і був суттєво (4,33 рази), проте недостовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p = 0,1$).

На 14–30 добу в групі МВ загальний рівень ІЛ-6 складав $27,5 \pm 8,1$ мг/л (на 4–13 добу $12,7 \pm 4,0$ пг/мл, $p > 0,1$), був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($p < 0,01$) і відрізнявся суттєво в 2,7 рази від показника групи ЕС ($10,5 \pm 1,8$, $p_1 < 0,05$). Вміст НСЕ в сироватці крові склав в цей термін $9,3 \pm 1,3$ нг/мл, (на 4–13 добу $16,4 \pm 8,6$ нг/мл, $p > 0,5$, виказуючи тенденцію до нормалізації (від контрольного $p > 0,5$), і не відрізняючись достовірно від показника групи ЕС ($7,2 \pm 1,0$ нг/мл, $p_1 > 0,5$). Вміст СРБ становив $32,6 \pm 6,0$ мг/л (на 4–13 добу $26,0 \pm 4,0$ мг/л, $p > 0,5$), був достовірно вищим від контрольного ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p = 0,02$), а з групою ЕС ($18,2 \pm 7,2$ мг/л, $p_1 > 0,2$) не різнився (табл. 3.5.2.9).

Таблиця 3.5.2.9

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групах ЕС та МВ
на 14–30 добу**

Група хворих	ЕС			МВ		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ	СРБ
MEAN	10,5	7,2	18,2	27,5	9,3	32,6
$\pm m$	1,8	1,0	7,2	8,1	1,3	6,0

На 14–30 добу в групі ЕС залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $8,6 \pm 2,3$ (на 4–13 добу $12,5 \pm 2,3$ пг/мл, $p_4 > 0,5$), а при несприятливому — $13,9 \pm 3,2$ (на 4–13 добу $20,6 \pm 6,2$, $p_4 > 0,5$), не відрізняючись достовірно залежно від перебігу ($p_2 > 0,2$). Рівень НСЕ залежно від перебігу достовірно не різнився, і становив відповідно $5,8 \pm 0,8$ (на 4–13 добу $8,3 \pm 1,2$, $p_6 = 0,1$; порівняно з контролем $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p = 0,2$) і $10,0 \pm 4,0$ нг/мл (на 4–13 добу — $7,4 \pm 1,2$, $p_6 > 0,5$), залежно від перебігу достовірно не різнився ($p_2 > 0,5$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $13,0 \pm 6,9$ мг/л (на 4–13 добу $18,7 \pm 2,9$, $p_6 > 0,5$), а при несприятливому — не визначався (табл. 3.5.2.10).

Таблиця 3.5.2.10

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі ЕС
на 14-30 добу залежно від перебігу**

Перебіг	ЕС сприятл			ЕС несприятл.	
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ	ІЛ-6	НСЕ
MEAN	8,6	5,8	13,0	13,9	10,0
$\pm m$	2,3	0,8	6,9	3,2	4,0

Таким чином, при сприятливому перебігу відмічено тенденцію до нормалізації рівня ІЛ-6 на 14–30 добу на рівні $8,6 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,01$), а при несприятливому він був суттєво підвищеним і становив $13,9 \pm 3,2$ ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл, $p < 0,01$). Подібна тенденція в групі сприятливого перебігу спостерігається до зниження рівня НСЕ та нормалізації СРБ.

На 14–30 добу в групі МВ залежно від подальшого перебігу спостерігаються наступні відмінності. При сприятливому перебігу вміст ІЛ-6 становив $12,4 \pm 4,8$ пг/мл (на 4-13 добу $8,7 \pm 1,6$ пг/м, $p_6 > 0,5$; в групі ЕС $8,6 \pm 2,3$ пг/мл, $p_3 > 0,5$), а при несприятливому — $38,6 \pm 13,3$ пг/мл (на 4–13 добу $46,5 \pm 14,2$ пг/мл, $p_6 > 0,5$; в групі ЕС $13,9 \pm 3,2$ пг/мл, $p_3 \leq 0,05$), залежно від перебігу — при несприятливому рівень ІЛ-6 був суттєво (в 3,1 разів), проте

недостовірно вищим ($p_2 < 0,1$). Рівень НСЕ залежно від перебігу різнився достовірно ($p_2 \leq 0,05$), і становив відповідно $7,4 \pm 0,4$ нг/мл (на 4–13 добу $16,3 \pm 9,6$ нг/мл, $p_6 > 0,5$; в групі ЕС $5,8 \pm 0,8$ нг/мл, $p_3 = 0,11$) і $10,9 \pm 1,5$ нг/мл (на 4–13 добу $17,0 \pm 6,9$ нг/мл, $p_6 > 0,5$; $10,0 \pm 4,0$ нг/мл в групі ЕС, $p_3 > 0,5$). Рівень СРБ становив при сприятливому перебігу $26,4 \pm 2,3$ мг/л (на 4–13 добу $26,9 \pm 4,3$ мг/л, $p_6 > 0,5$; в групі ЕС $13,0 \pm 6,9$ мг/л, $p_3 = 0,1$), а при несприятливому — $45,2 \pm 1,1$ мг/л (на 4–13 добу та в групі ЕС на 14–30 добу — не визначався) і був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($4,2 \pm 1,7$ мг/л, $p < 0,001$) (табл. 3.5.2.11).

Таблиця 3.5.2.11

**Рівень ІЛ-6 (пг/мл), НСЕ (нг/мл) та СРБ (мг/л) в групі МВ
на 14–30 добу залежно від перебігу**

Перебіг	МВ сприятл			МВ несприятл.		
	ІЛ-6	НСЕ	СРБ x3	ІЛ-6	НСЕ	СРБ x3
MEAN	12,4	7,4	26,4	38,6	10,9	45,2
$\pm m$	4,8	0,4	2,3	13,3	1,5	1,1

Таким чином, в групі МВ рівень ІЛ-6 при несприятливому перебігу залишався достовірно вищим від показника групі ЕС. Рівень НСЕ при несприятливому перебігу в групі МВ був достовірно вищим, ніж при сприятливому, тоді як в групі ЕС рівень НСЕ достовірно залежно від перебігу не різнився. Вміст СРБ при несприятливому перебігу був значно підвищеним (в 11 разів вищим, ніж контрольний), хоча і в при сприятливому перебігу залишався достовірно вищим від контрольного ($p < 0,01$). Отже, в групі МВ і у пізні терміни гострого періоду захворювання утримуються вищими показники нейронального пошкодження і інтоксикаційно-запальних реакцій, ніж в групі ЕС, що пов'язано, імовірно, з пізнішим терміном операції в групі МВ та з додатковою хірургічною травмою.

3.5.3. Перекисне окиснення ліпідів в групах ендovasкулярних емболізацій і транскраніальних втручань

В групі ЕС рівень ПОЛ на 1–3 добу становив $0,16 \pm 0,02$ ум.од., будучи достовірно підвищеним порівняно з контролем ($0,07 \pm 0,01$, $p < 0,01$), а в групі МВ недостовірно вищий відносно контролю ($0,14 \pm 0,04$ ум.од., $p < 0,15$, і порівняно з групою ЕС ($p > 0,5$). При сприятливому перебігу захворювання на 1–3 добу в групі ЕС рівень ПОЛ становив $0,19 \pm 0,02$ ум. од., був достовірно вищим, ніж контрольний рівень ($p < 0,001$) та відповідний показник в групі МВ ($0,09 \pm 0,02$, $p < 0,05$; порівняно з контролем $p > 0,5$). Несприятливий перебіг захворювання в групі ЕС супроводжувався, навпроти, близьким до контрольного вмістом продуктів ПОЛ — $0,09 \pm 0,01$ ($p > 0,5$), який був недостовірно нижчим, ніж аналогічний показник в групі МВ ($0,22 \pm 0,07$ ум.од., $p > 0,1$), який показував тенденцію до підвищення порівняно з контролем ($p < 0,1$) — табл. 3.5.3.1.

Таблиця 3.5.3.1

**Активність ПОЛ (ум.од.) в групах ЕС і МВ
на 1–3 добу захворювання залежно від перебігу**

Група хворих	ЕС			МВ		
	Заг	спр	неспр	Заг	спр	неспр
MEAN	0,16	0,19	0,09	0,14	0,09	0,22
$\pm m$	0,02	0,02	0,01	0,04	0,02	0,07

На 4–13 добу в групі ЕС рівень ПОЛ становив $0,14 \pm 0,02$ ум.од. (на 1–3 добу $0,16 \pm 0,02$ ум.од., $p > 0,5$), будучи достовірно підвищеним порівняно з контролем ($0,07 \pm 0,01$, $p < 0,001$), а в групі МВ становив $0,17 \pm 0,02$ ум.од., був достовірно вищий відносно контролю ($p < 0,01$), не відрізнявся від терміну 1–3 доба ($0,14 \pm 0,04$ ум.од., $p > 0,5$), і порівняно з групою ЕС ($p > 0,5$). При сприятливому перебігу захворювання на 4–13 добу в групі ЕС рівень ПОЛ становив $0,15 \pm 0,02$ ум.од. (порівняно з терміном 1–3 доба $0,19 \pm 0,02$ ум. од., $p > 0,5$), був достовірно вищим, ніж контрольний рівень ($p < 0,001$) та не різнився від відповідного показника в групі МВ ($0,16 \pm 0,03$, $p > 0,5$), який, в свою чергу, був достовірно вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$) і недостовірно вищим порівняно з терміном 1–3 доба ($0,09 \pm 0,02$ ум.од., $p > 0,5$). Несприятливий

перебіг захворювання в групі ЕС супроводжувався недостовірно підвищеним вмістом продуктів ПОЛ відносно контрольного рівня ($0,13 \pm 0,03$ ум.од., $p > 0,05$), терміну 1–3 доба $0,09 \pm 0,01$ ($p > 0,2$), та був недостовірно нижчим, ніж аналогічний показник в групі МВ ($0,17 \pm 0,03$ ум.од., $p > 0,5$), який був на 1–3 добу недостовірно вищим ($0,22 \pm 0,07$ ум.од., $p > 0,5$), та достовірно підвищеним порівняно з контролем ($p = 0,02$) — табл. 3.5.3.2.

Таблиця 3.5.3.2

**Активність ПОЛ (ум.од.) в групах ЕС і МВ
на 4–13 добу захворювання залежно від перебігу**

Групи хворих	ЕС			МВ		
	Заг	Спр	неспр	Заг	спр	неспр
MEAN	0,14	0,15	0,13	0,17	0,16	0,18
$\pm m$	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03	0,03

Таким чином, на 1–3 добу спостерігається достовірно вищий рівень продуктів ПОЛ в групі ЕС, особливо із сприятливим перебігом. Несприятливий перебіг в групі ЕС на 4–13 добу супроводжується наростанням активності ПОЛ на противагу сприятливому, коли в цей термін відмічено нормалізацію активності ПОЛ. В групі МВ рівень ПОЛ на 4–13 добу зростав порівняно з 1–3 добою, при несприятливому перебігу в ранні терміни рівень ПОЛ був втричі вищим від контролю, демонструючи значні індивідуальні коливання ($0,09-0,4$ ум.од., знижуючись в подальші терміни, а при сприятливому перебігу на 4–13 добу недостовірно зростав. В групі МВ активність процесів ПОЛ була дещо вищою, ніж в групі ЕС незалежно від перебігу. На 4–13 добу відмінності залежно від перебігу нівелювались, в той час, як на 1–3 добу в обох групах бачимо різну динаміку процесів ПОЛ, а рівень їх в групі ЕС при сприятливому перебігу є достовірно вищим, ніж в групі МВ (рис. 3.5.3.1).

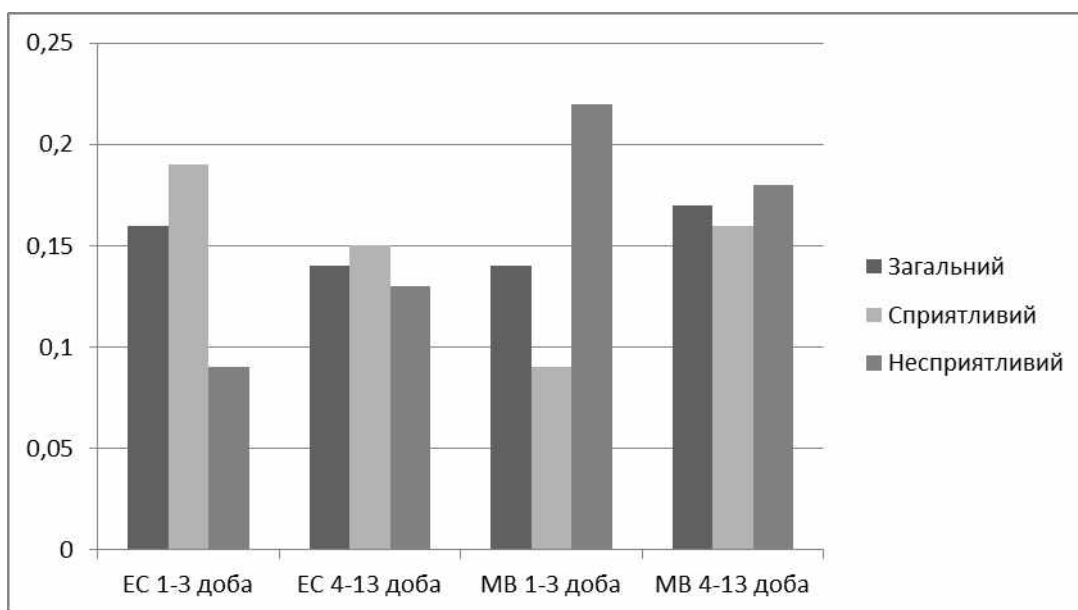


Рис. 3.5.3.1. Активність ПОЛ (ум.од.) в групах ЕС і МВ на 1–3 і 4–13 добу захворювання залежно від перебігу.

3.6. Ускладнення крововиливу і внутрішньочерепна гіпертензія

3.6.1. Вентрикулодилатація і гідроцефалія

У хворих із САК і САК+ВШК з розвитком ВД при сприятливому в подальшому перебігу рівень продуктів ПОЛ є достовірно підвищеним ($p=0,03$, норма $0,07\pm 0,01$ ум.од) і становить $0,19\pm 0,04$ ум.од. Спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (спектрофотометрія при довжині хвилі 356 нм) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $13,2\pm 1,3$ ум.од. ($p=0,015$) при контрольному рівні $5,52\pm 0,58$ ум.од. При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 спостерігались подібні зміни — достовірно ($p<0,001$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ вже на 1–3 добу до $16,1\pm 1,4$ ум.од. при контрольному рівні $5,62\pm 0,62$ ум.од. При довжині хвилі 430 нм дані спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ: достовірно ($p<0,002$) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $10,4\pm 0,7$ ум.од., при контрольному рівні $3,77\pm 0,44$ ум.од.

Спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, виявила недостовірне зниження активності основних кетонних продуктів ПОБ4 в усі терміни обстеження, на 1–3 добу їх рівень становив $1,00 \pm 0,09$ ум.од. ($p=0,07$), при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. Рівень МСМ при сприятливому перебігу ВШК з розвитком ВД становив на 1–3 добу $1,24 \pm 0,19$ ум.од ($p=0,001$), будучи достовірно вищим від контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.). Рівень аргініну на 1–3 добу був близьким до контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $17,9 \pm 2,1$ мкг/мл ($p>0,5$) – табл. 3.6.1.1.

Таблиця 3.6.1.1

**Біохімічні показники на 1–3 добу після ВШК із розвитком ВД і
сприятливим перебігом**

Показник	ПОЛ	Арг	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,19	17,9	--	13,2	16,1	10,4	1,0	1,24
$\pm m$	0,04	2,1	--	1,3	1,4	0,7	0,09	0,19

При САК+ВШК з розвитком ВД із несприятливим перебігом на 1–3 добу рівень продуктів ПОЛ не відрізняється від контрольного ($p>0,5$, норма $0,07 \pm 0,01$ ум.од) і становить $0,09 \pm 0,03$ ум.од. ($0,19 \pm 0,04$ ум.од. при сприятливому перебігу, $p_2=0,05$). Спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (спектрофотометрія при довжині хвилі 356 нм) на 1-3 добу, коли їх рівень становив $14,0 \pm 1,8$ ум.од. ($13,2 \pm 1,3$ ум.од., $p_2>0,5$) при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од ($p=0,04$). При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 спостерігались подібні зміни — достовірне ($p<0,01$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ вже на 1–3 добу до $16,2 \pm 2,1$ ум.од. ($16,1 \pm 1,4$ ум.од., $p_2>0,5$) при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од. При довжині хвилі 430 нм дані спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ: достовірне ($p<0,04$) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $11,4 \pm 1,6$ ум.од. ($10,4 \pm 0,7$ ум.од., $p_2>0,5$), при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од.

Спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, виявила недостовірне зниження активності основних кетонних продуктів ПОБ, на 1–3 добу їх рівень становив $1,00 \pm 0,07$ ум.од. ($1,00 \pm 0,09$ ум.од., $p_2 > 0,5$), при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. ($p = 0,17$). Рівень МСМ при несприятливому перебігу САК і САК+ВШК з розвитком ВД становив на 1–3 добу $1,24 \pm 0,35$ ум.од ($1,24 \pm 0,19$ ум.од., $p_2 > 0,5$), будучи недостовірно вищим від контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од., $p = 0,1$). Рівень аргініну на 1–3 добу був близьким до контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл, $p > 0,5$) і становив $21,9 \pm 5,9$ мкг/мл ($17,9 \pm 2,1$ мкг/мл, $p_2 > 0,5$). Рівень екскреції метаболітів нітрокису в цей період мав тенденцію до зниження і становив $0,44 \pm 0,32$ ммоль/л, не відрізняючись достовірно від контрольного ($0,85 \pm 0,08$ ммоль/л, $p > 0,2$) — табл. 3.6.1.2.

Таблиця. 3.6.1.2

Біохімічні показники на 1–3 добу після ВШК із розвитком ВД і несприятливим перебігом

Показник	ПОЛ	Арг	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,09	21,9	0,44	14,0	16,2	11,4	1,00	1,24
$\pm m$	0,03	5,9	0,32	1,8	2,1	1,6	0,07	0,35

При САК і САК+ВШК з сприятливим перебігом без ВД на 1–3 добу рівень продуктів ПОЛ є достовірно вищим від контрольного ($p = 0,004$, норма $0,07 \pm 0,01$ ум.од) і становить $0,19 \pm 0,03$ ум.од. ($0,19 \pm 0,04$ ум.од. при наявності ВД, $p_1 > 0,5$). Спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (спектрофотометрія при довжині хвилі 356 нм) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $16,6 \pm 1,4$ ум.од. ($p < 0,001$) при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од. ($13,2 \pm 1,3$ ум.од. при ВД, $p_1 = 0,15$). При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 спостерігались подібні зміни — достовірно ($p < 0,001$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ вже на 1–3 добу до $19,5 \pm 2,0$ ум.од. ($p < 0,001$) при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од ($16,1 \pm 1,4$ ум.од., $p_1 = 0,2$). При довжині хвилі 430 нм дані

спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ: достовірне ($p < 0,01$) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $14,1 \pm 1,8$ ум.од., при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од. ($10,4 \pm 0,7$, $p_1 = 0,07$). Спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, не виявила змін активності основних кетонних продуктів ПОБ, на 1–3 добу їх рівень становив $1,70 \pm 0,35$ ум.од. ($p > 0,5$), при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. ($1,00 \pm 0,09$ ум.од., $p_1 = 0,07$). Рівень МСМ при сприятливому перебігу САК без розвитку ВД становив на 1–3 добу $1,28 \pm 0,24$ ум.од. ($p = 0,0015$), будучи достовірно вищим від контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.) ($1,24 \pm 0,19$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень аргініну на 1–3 добу був недостовірно підвищеним порівняно із контрольним ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $27,0 \pm 4,1$ мкг/мл ($p = 0,12$) ($17,9 \pm 2,1$ мкг/мл, $p_1 < 0,1$). Рівень екскреції метаболітів нітрокисиду в цей період мав тенденцію до зростання і становив $0,98 \pm 0,41$ ммоль/л, не відрізняючись достовірно від контрольного ($0,85 \pm 0,08$ ммоль/л, $p > 0,5$) – табл. 3.6.1.3

Таблиця. 3.6.1.3

Біохімічні показники на 1-3 добу після САК без розвитку ВД і сприятливим перебігом

Показник	ПОЛ	Арг	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,19	27,0	0,98	16,6	19,5	14,1	1,7	1,28
$\pm m$	0,03	4,12	0,41	1,4	1,97	1,76	0,35	0,24

При САК і САК+ВШК з несприятливим перебігом із розвитком ангіоспазму та ішемії без ВД на 1–3 добу рівень продуктів ПОЛ є недостовірно вищим від контрольного ($p = 0,13$, норма $0,07 \pm 0,01$ ум.од) і становить $0,14 \pm 0,04$ ум.од. ($0,09 \pm 0,03$ ум.од., $p_1 > 0,5$ порівняно із ВД, $0,19 \pm 0,03$ ум.од., $p_2 > 0,5$ при сприятливому перебігу). Спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (спектрофотометрія при довжині хвилі 356 нм) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $12,0 \pm 2,0$ ум.од. ($p < 0,035$) при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од. ($14,0 \pm 1,8$ ум.од., $p_1 > 0,5$; $16,6 \pm 1,4$ ум.од., $p_2 = 0,1$). При

проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 спостерігались подібні зміни — достовірне ($p=0,04$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ вже на 1–3 добу до $14,6\pm 3,1$ ум.од. ($16,2\pm 2,1$ ум.од., $p>0,5$; $19,5\pm 2,0$ ум.од., $p_2>0,5$) при контрольному рівні $5,62\pm 0,62$ ум.од. При довжині хвилі 430 нм дані спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ: достовірне ($p=0,03$) на 1–3 добу, коли їх рівень становив $11,8\pm 2,5$ ум.од. ($11,4\pm 1,6$ ум.од., $p_1>0,5$; $14,1\pm 1,8$ ум.од., $p_2>0,5$), при контрольному рівні $3,77\pm 0,44$ ум.од. Спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, не виявила змін активності основних кетонних продуктів ПОБ, на 1–3 добу їх рівень становив $0,94\pm 0,07$ ум.од. ($1,00\pm 0,07$ ум.од., $p_1>0,5$; $1,70\pm 0,35$ ум.од., $p_2=0,05$), при контрольному рівні $2,01\pm 0,45$ ум.од. ($p=0,08$). Рівень МСМ при несприятливому перебігу САК без розвитку ВД становив на 1–3 добу $1,26\pm 0,18$ ум.од. ($1,24\pm 0,35$ ум.од., $p_1>0,5$; $1,28\pm 0,24$ ум.од., $p_2>0,5$), будучи достовірно вищим від контролю ($0,22\pm 0,01$ ум.од., $p<0,001$). Рівень аргініну на 1–3 добу був недостовірно підвищеним порівняно із контрольним ($19,84\pm 0,44$ мкг/мл, $p>0,5$) і становив $20,4\pm 3,4$ мкг/мл ($21,9\pm 5,9$ мкг/мл, $p_1>0,5$; $27,0\pm 4,1$ мкг/мл, $p_2=0,3$). Рівень екскреції метаболітів нітрокисиду в цей період мав тенденцію до зниження і становив $0,50\pm 0,19$ ммоль/л ($0,44\pm 0,32$ ммоль/л, $p_1>0,5$; $0,98\pm 0,41$ ммоль/л, $p_2=0,4$), не відрізняючись достовірно від контрольного ($0,85\pm 0,08$ ммоль/л, $p>0,5$) — табл. 3.6.1.4.

Таблиця. 3.6.1.4

**Біохімічні показники на 1–3 добу після САК без розвитку ВД і
несприятливим перебігом**

Показник	ПОЛ	Арг	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,14	20,4	0,50	11,98	14,6	11,8	0,94	1,26
$\pm m$	0,04	3,4	0,19	1,94	3,1	2,5	0,07	0,18

Таким чином, виникнення ВД у хворих незалежно від терміну розвитку, подальшого перебігу не впливало в найгострішому періоді на досліджувані

біохімічні показники, тому їх прогностична цінність щодо даного ускладнення, згідно наших даних, відсутня.

3.6.2. Інструментальні методи і критерії діагностики гідроцефалії з метою прогнозу

У 50 хворих, котрим на КТ було встановлено діагноз ВД, проводилось визначення індексу Еванса (шлуночковий індекс) — відношення максимальної відстані між зовнішніми стінками передніх рогів бічних шлуночків (A) і максимальним бітемпоральним діаметром черепа (D) та індексу Шлатенбрандта — Нюренбергера (індекс III шлуночка) — відношення максимального поперечного діаметру черепа (D) до ширини III шлуночка (L) (рис. 3.6.2.1).

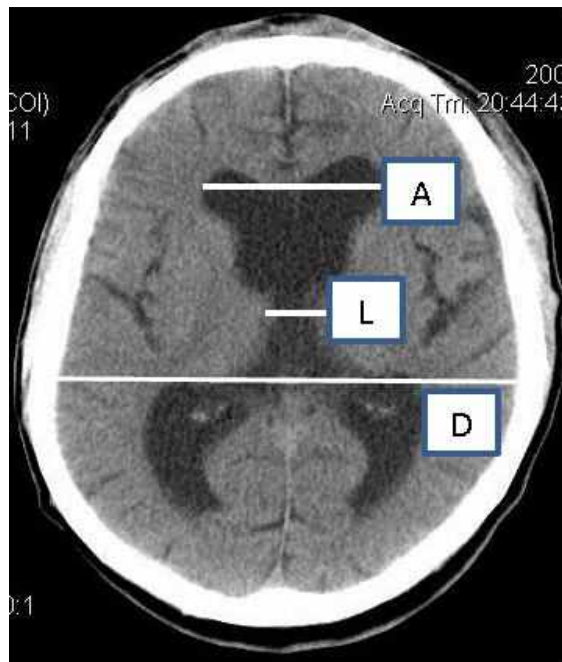


Рис. 3.6.2.1. Орієнтири для визначення індексу Еванса та індексу Шлатенбрандта — Нюренбергера: A — відношення максимальної відстані між зовнішніми стінками передніх рогів бічних шлуночків; D — максимальний бітемпоральний діаметр черепа; L — ширина III шлуночка.

В нормі індекс Еванса становить 24–30%, помірна гідроцефалія діагностується при його значенні 30–42%, а виражена: більше 42%. Індекс Шлатенбрандта — Нюренбергера в нормі становить 30–50, а при помірній гідроцефалії — менше 20 [99, 322].

В хворих із розривами аневризми і розвитком САК і САК+ВШК ВЧГ клінічно виявляється вже на ранніх стадіях ВД, імовірно, за рахунок розвитку ангіоспазму із зниженням церебральної перфузії. При САК відмічено переважне помірне розширення бічних шлуночків та порівняно суттєве розширення III-го шлуночка, а вентрикулометричні показники перебувають на межі постановки діагнозу гідроцефалія (індекс Еванса $26,4 \pm 1,6\%$, Шлатенбрандта — $17,8 \pm 2,5$). Переважне розширення III-го шлуночка пояснюється частково близькістю базальних цистерн та раннім попаданням згортків крові при прориві кінцевої пластинки.

При супутніх вентрикулярних крововиливах ВД носить рівномірний характер, що проявляється у односкерованих змінах обох індексів з появою ознак гідроцефалії на КТ та її клінічних проявів (індекс Еванса $29,1 \pm 2,0\%$, Шлатенбрандта — $22,7 \pm 7,3$). ВЧГ при цьому є закономірним наслідком збільшення об'єму ліквору в порожнині черепа.

В групі САК+ВШК летальність склала 13,8% (4 хворих). З 29 хворих із САК+ВШК 6 мали ускладнення: ішемія — у 4 хворих, ангіоспазм — у 2 хворих. Серед 142 хворих із САК померли 22 (15,5%). У 33 пацієнтів перебіг був ускладненим, а саме: клінічний вазоспазм — у 8, ішемія — у 25 хворих. Загалом стійкі ішемічні ускладнення мали місце у 14 хворих, які привели до загибелі хворих у 9 випадках (рис. 3.6.2.2). Повторний розрив трапився у 4-х пацієнтів із САК.

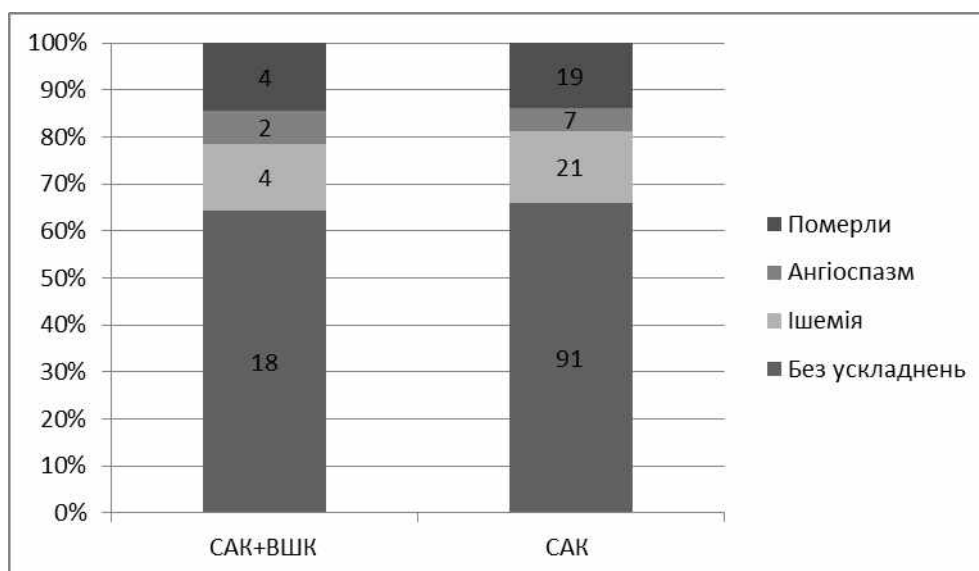


Рис. 3.6.2.2. Розподіл хворих (у абсолютних величинах і у %) з геморагічним інсультом залежно від розвитку ускладнень.

При відсутності ВД у хворих з крововиливом (142 хворих) ішемічні ускладнення мали місце у 29 (20,4%) випадках, а серед 49 хворих із ВД ішемічні ускладнення розвинулись у 17 (34,7%). Таким чином, спостерігається вищий рівень ішемічних ускладнень у хворих, яким при КТ встановлено діагноз ВД (рис. 3.6.2.3).

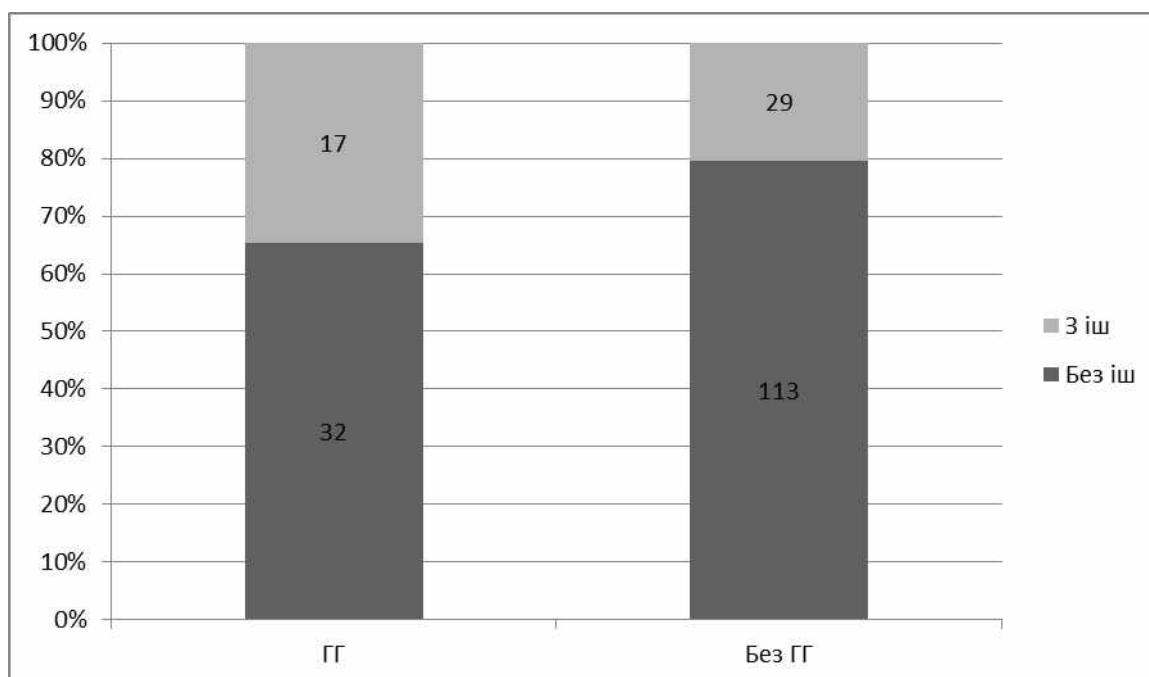


Рис. 3.6.2.3. Розподіл хворих з геморагічним інсультом залежно від розвитку ішемії залежно від наявності ВД.

3.6.3. Ангіографічний (субклінічний) ангіоспазм, клінічний ангіоспазм та вторинний ішемічний інсульт різного ступеня тяжкості

На 1–3 добу у хворих, у котрих в подальшому розвинувся ангіографічний ангіоспазм (підгрупа 1, 24 хворих), відмічено близький до контрольного ($0,07 \pm 0,01$ ум.од.) рівень продуктів ПОЛ — $0,09 \pm 0,02$ ум.од., екскреція нітратів в з сечею була недостовірно нижчою ($p > 0,5$) від контрольного рівня ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л), становлячи $0,59 \pm 0,22$ мкмоль/л. Рівень аргініну в сироватці крові був близьким до контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $17,6 \pm 1,5$ мкг/мл, $p > 0,5$. У вказаний термін відмічена вірогідна ($p < 0,05$) активація окиснювальної модифікації білків, що проявляється достовірним зростанням рівня в сироватці крові рівня фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3, і становили $14,7 \pm 2,7$ (контроль $5,52 \pm 0,58$), $17,2 \pm 2,4$ (контроль $5,62 \pm 0,62$) та $14,1 \pm 2,7$ (контроль $3,78 \pm 0,44$) ум.од. Рівень фракції ПОБ4 був близьким до контрольного ($1,42 \pm 0,22$ ум.од.) і становив $1,44 \pm 0,44$ ум.од. Рівень ІЛ-6 становив $5,89 \pm 1,65$ пг/мл, і був при цьому достовірно вищим від контрольного (контроль $1,9 \pm 0,1$ пг/мл), $p < 0,05$. Рівень НСЕ становив $9,4 \pm 3,1$ нг/мл (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), не відрізняючись від контролю ($8,0 \pm 2,2$ мг/л). Рівень СРБ був недостовірно підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л) і становив $22,9 \pm 7,5$ мг/л, $p = 0,08$. Рівень МСМ становив $0,94 \pm 0,22$ ум.од. (контроль — $0,22 \pm 0,01$ ум.од.), і був при цьому достовірно вищим від контрольного ($p < 0,02$).

На 1–3 добу у хворих, у котрих в подальшому розвинулась ішемія (підгрупа 2, 39 хворих), відмічено достовірно вищий від контрольного ($0,07 \pm 0,01$ ум.од.) рівень продуктів ПОЛ — $0,16 \pm 0,02$ ум.од., $p < 0,01$, екскреція нітратів в з сечею була недостовірно вищою ($p > 0,5$) від контрольного рівня ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л), становлячи $1,05 \pm 0,17$ мкмоль/л, при цьому і порівняно з групою 1 ($0,59 \pm 0,22$ мкмоль/л, різниця не була достовірною ($p > 0,1$)). Рівень аргініну в сироватці крові був достовірно нижчим від контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $15,2 \pm 1,1$ мкг/мл, $p < 0,01$, і не відрізнявся при цьому від

показника групи 1. У вказаний термін відмічена вірогідна ($p < 0,05$) активація окиснювальної модифікації білків, що проявляється достовірним зростанням рівня в сироватці крові рівня фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3, і становили $11,8 \pm 0,6$ (контроль $5,52 \pm 0,58$), $14,6 \pm 0,7$ (контроль $5,62 \pm 0,62$) та $10,4 \pm 0,8$ (контроль $3,78 \pm 0,44$) ум.од. Рівень фракції ПОБ4 був достовірно нижчим від контрольного ($1,42 \pm 0,22$ ум.од.) і становив $0,85 \pm 0,05$ ум.од., $p = 0,02$, і був також недостовірно нижчим від показника групи 1 ($1,44 \pm 0,44$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ІЛ-6 становив $5,43 \pm 1,10$ пг/мл, і був при цьому достовірно вищим від контрольного (контроль $1,9 \pm 0,1$ пг/мл), $p = 0,01$. Рівень НСЕ становив $8,5 \pm 1,8$ нг/мл (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), не відрізняючим від контролю. Рівень СРБ був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л) і становив $20,9 \pm 5,6$ мг/л, $p = 0,06$. Рівень МСМ становив $0,93 \pm 0,11$ ум.од. (контроль — $0,22 \pm 0,01$ ум.од.), і був при цьому достовірно вищим від контрольного ($p < 0,001$), не відрізняючись від групи 1.

На 4–6 добу у хворих, у котрих в подальшому розвинувся субклінічний ангіоспазм (підгрупа 1, 24 хворих), відмічено достовірно вищий від контрольного ($0,07 \pm 0,01$ ум.од.) рівень продуктів ПОЛ — $0,11 \pm 0,01$ ум.од., $p = 0,015$, екскреція нітратів в з сечею була недостовірно вищою ($p > 0,5$) від контрольного рівня ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л), становлячи $0,99 \pm 0,06$ мкмоль/л, при цьому порівняно з групою 2 ($1,16 \pm 0,45$ мкмоль/л) різниця не була достовірною ($p > 0,1$). Рівень аргініну в сироватці крові був достовірно нижчим від контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $10,2 \pm 1,4$ мкг/мл, $p < 0,001$, і достовірно відрізнявся при цьому від показника групи 2 ($19,8 \pm 3,2$ мкг/мл, $p = 0,03$) і в термін 1–3 доба ($p < 0,01$). У вказаний термін відмічена вірогідна ($p < 0,05$) активація окиснювальної модифікації білків, що проявляється достовірним зростанням рівня в сироватці крові рівня фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3, і становили $9,9 \pm 0,8$ (контроль $5,52 \pm 0,58$), $11,5 \pm 1,0$ (контроль $5,62 \pm 0,62$) та $9,2 \pm 0,9$ (контроль $3,78 \pm 0,44$) ум.од. Рівень фракції ПОБ4 був достовірно нижчим від контрольного ($1,42 \pm 0,22$ ум.од.) і становив $0,76 \pm 0,05$ ум.од., $p = 0,02$, і був також недостовірно нижчим від показника групи 2 ($0,88 \pm 0,05$ ум.од.,

$p > 0,5$). Рівень ІЛ-6 становив $8,99 \pm 2,24$ пг/мл, широко коливаючись між 0,2 і 26,8 пг/мл, і був при цьому достовірно вищим від контрольного (контроль $1,9 \pm 0,1$ пг/мл), $p = 0,01$. Рівень НСЕ становив $6,2 \pm 1,2$ нг/мл (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), не відрізняючим від контролю. Рівень СРБ був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л) і становив $25,3 \pm 6,5$ мг/л, $p = 0,03$. Рівень МСМ становив $0,76 \pm 0,05$ ум.од. (контроль — $0,22 \pm 0,01$ ум.од.), і був при цьому достовірно вищим від контрольного ($p < 0,001$).

На 4–6 добу у хворих, у котрих в подальшому розвинулась ішемія (підгрупа 2, 39 хворих), відмічено достовірно вищий від контрольного ($0,07 \pm 0,01$ ум.од.) рівень продуктів ПОЛ — $0,10 \pm 0,04$ ум.од., $p > 0,5$, екскреція нітратів в з сечею була недостовірно вищою ($p > 0,5$) від контрольного рівня ($0,85 \pm 0,08$ мкмоль/л), становлячи $1,16 \pm 0,45$ мкмоль/л, при цьому тенденція до підвищення екскреції нітритів була чіткою. Рівень аргініну в сироватці крові не відрізнявся від контрольного ($19,84 \pm 0,44$ мкг/мл) і становив $19,8 \pm 3,2$ мкг/мл, $p > 0,5$ і, як вказано вище, був достовірно вищим від показника групи 1 ($p = 0,03$). У вказаний термін відмічена вірогідна ($p < 0,05$) активація окиснювальної модифікації білків, що проявляється достовірним зростанням рівня в сироватці крові рівня фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3, і становили $13,8 \pm 1,4$ ум.од. ($9,9 \pm 0,8$ ум.од. у групі 1, $p_1 \leq 0,05$; контроль $5,52 \pm 0,58$), $15,9 \pm 1,3$ ум.од. ($11,5 \pm 1,0$ ум.од. у групі 1, $p_1 = 0,03$; контроль $5,62 \pm 0,62$) та $12,9 \pm 1,3$ ум.од., ($9,2 \pm 0,9$ ум.од. в групі 1, $p_1 = 0,05$; контроль $3,78 \pm 0,44$) ум.од. Рівень фракції ПОБ4 був достовірно нижчим від контрольного ($1,42 \pm 0,22$ ум.од.) і становив $0,88 \pm 0,05$ ум.од., $p < 0,05$. Рівень ІЛ-6 вказував на чітку тенденцію до підвищення, становив $27,30 \pm 12,40 / 18,45 \pm 10,20$ (без 80,4) пг/мл, широко коливаючись між 1,6 і 80,4/1,6 і 64,4 пг/мл, і хоча був при цьому недостовірно вищим від контрольного (контроль $1,9 \pm 0,1$ пг/мл), $p = 0,08$, проте верхня квадратиль знаходилась в діапазоні значень 64,4/31,4 пг/мл і вище, а середній діапазон значень становив 2,9-64,4 / 2,9-31,4 пг/мл. Рівень НСЕ становив $10,3 \pm 3,9$ нг/мл ($6,2 \pm 1,2$ нг/мл в групі 1, $p_1 > 0,5$; контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), не відрізняючим від контролю. Рівень СРБ був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л) і становив

20,6±4,2 мг/л, $p=0,04$. Рівень МСМ становив 1,24±0,22 ум.од. (контроль — 0,22±0,01 ум.од.), був достовірно вищим від контрольного ($p<0,001$), достовірно відрізняючись від групи 1 (0,76±0,05 ум.од.) — $p<0,05$ (рис. 3.6.3.1).

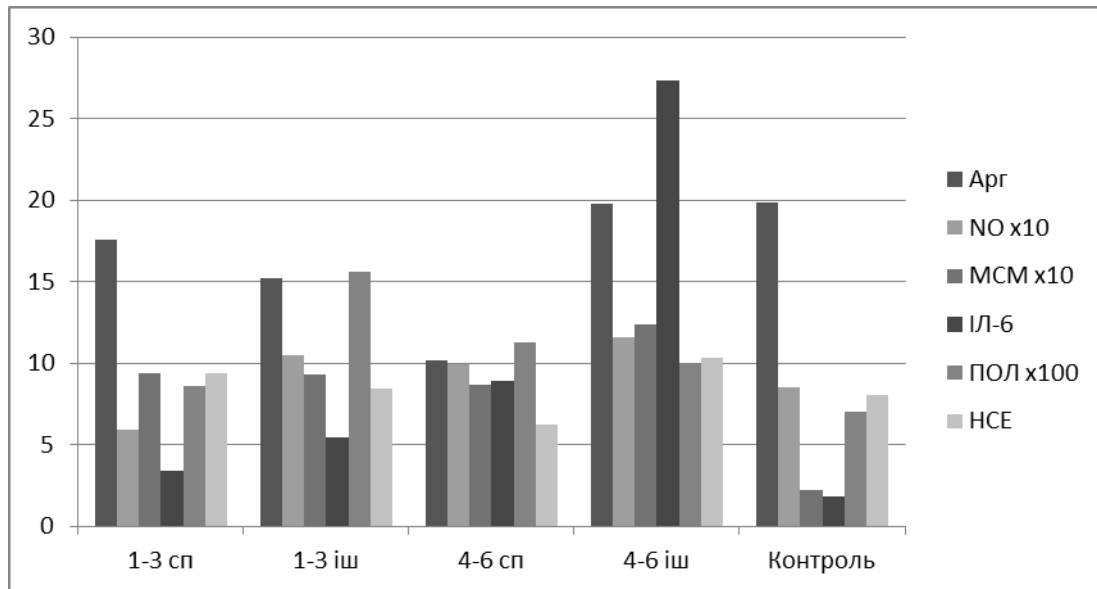


Рис. 3.6.3.1. Рівень біохімічних показників у хворих в терміни формування ангіоспазму та ішемічних ускладнень в ранньому геморагічному періоді (1–6 доба).

На 7–10 добу у хворих, у котрих в подальшому розвинувся субклінічний ангіоспазм (підгрупа 1, 24 хворих), відмічено достовірно вищий від контрольного (0,07±0,01 ум.од.) рівень продуктів ПОЛ — 0,13±0,02 ум.од., $p=0,02$, екскреція нітратів в з сечею була недостовірно вищою ($p>0,5$) від контрольного рівня (0,85±0,08 мкмоль/л), становлячи 1,53±0,42 мкмоль/л, при цьому порівняно з групою 2 (0,80±0,20 мкмоль/л) спостерігається тенденція до підвищення екскреції продуктів обміну нітрокисиду, хоча різниця не була достовірною ($p>0,1$). Рівень аргініну в сироватці крові був достовірно нижчим від контрольного (19,84±0,44 мкг/мл) і становив 14,6±1,4 мкг/мл, $p<0,01$, і достовірно не відрізнявся при цьому від показника групи 2 (14,5±2,1 мкг/мл, $p>0,5$). У вказаний термін відмічена вірогідна ($p<0,05$) активація окиснювальної модифікації білків, що проявляється достовірним зростанням

рівня в сироватці крові рівня фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3, які становили $12,2 \pm 0,8$ (контроль $5,52 \pm 0,58$), $15,0 \pm 0,8$ (контроль $5,62 \pm 0,62$) та $11,6 \pm 0,8$ (контроль $3,78 \pm 0,44$) ум.од. Рівень фракції ПОБ4 був достовірно не відрізнявся від контрольного ($1,42 \pm 0,22$ ум.од.) і становив $1,11 \pm 0,19$ ум.од., $p > 0,5$, і був також недостовірно вищим від показника групи 2 ($0,88 \pm 0,05$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ІЛ-6 становив $20,11 \pm 7,80$ пг/мл, широко коливаючись між 3,1 і 114,5 пг/мл, і був при цьому достовірно вищим від контрольного (контроль $1,9 \pm 0,1$ пг/мл), $p = 0,04$. Рівень НСЕ становив $8,3 \pm 1,6$ нг/мл (контроль $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p > 0,5$), не відрізняючим від контролю. Рівень СРБ був достовірно підвищеним порівняно з контролем ($8,0 \pm 2,2$ мг/л) і становив $41,5 \pm 15,6$ мг/л, $p = 0,05$. Рівень МСМ становив $0,99 \pm 0,11$ ум.од. (контроль — $0,22 \pm 0,01$ ум.од.), і був при цьому достовірно вищим від контрольного ($p < 0,001$).

Висновки до розділу 3.

1. При субарахноїдальному крововиливі у хворих спостерігається двохфазна активація ПОЛ із піком на 1–3 добу, нормалізацією на 4–5 добу і повторним піком на 6–10 добу та 11–13 добу, при цьому активація ПОЛ під час пікових значень була достовірною ($p < 0,001$). В усі терміни захворювання спостерігалось достовірне підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ1) ($p < 0,01$), нейтральних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ2) ($p < 0,001$), основних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ3) ($p < 0,02$).

2. Вміст МСМ був підвищеним достовірно ($p < 0,001$) від рівня групи порівняння у всі терміни захворювання, виказуючи після 5-ї доби тенденцію до нормалізації. Рівень ІЛ-6 в усі терміни захворювання був достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з контролем, не виказуючи тенденції до нормалізації на початку «холодного» періоду (14 доба). Рівень СРБ залишався достовірно ($p < 0,01$ – $0,035$) підвищеним протягом 1–14 доби, без різких коливань, демонструючи після 14 доби значне, із чіткою тенденцією достовірності ($p = 0,08$) зниження (нормалізацію).

3. На фоні значних індивідуальних перепадів активність процесів ПОЛ при несприятливому перебігу на 6–10 добу зростала вдвічі порівняно з 4–5 добою ($p < 0,05$), тоді як сприятливий перебіг в цей термін характеризується тенденцією до нормалізації даного показника. Достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень утворення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ1 при сприятливому перебігу захворювання виявлений в терміни 4–13 доба, аналогічні статистично значущі ($p < 0,02$) відмінності спостерігались і на 14–30 добу. Значуще підвищення ($p < 0,05$) активності процесів утворення нейтральних кетонних продуктів ПОБ2 й основних альдегідних продуктів ПОБ3 у хворих із сприятливим перебігом спостерігалось на 14–30 добу. Достовірно вищим ($p < 0,05$) рівень екскреції метаболітів NO з сечею був на 11–13 добу при сприятливому перебігу, а при несприятливому не відрізнявся від рівня контролю.

4. В усі терміни спостерігається статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення рівня МСМ порівняно з контролем, проте достовірних відмінностей залежно від перебігу захворювання не відмічено. Несприятливий перебіг супроводжується тенденцією до підвищення рівня НСЕ на 1–3 і 4–13 добу порівняно із сприятливим перебігом. На 4–13 добу відмічено достовірно ($p < 0,05$) вищий в 3,1 рази рівень ІЛ-6 при несприятливому перебігу, коли він був вищим від контрольного в 14,2 рази, а сприятливий перебіг в ці терміни характеризувався тенденцією до його нормалізації.

5. В період формування ускладнень (4–13 доба) відмічено достовірне зростання рівня ІЛ-6 в лікворі хворих порівняно з терміном 1–3 доба, а в пізніші терміни відзначено тенденцію до зниження. При несприятливому перебігу в цей же термін відмічено достовірно вищий рівень ІЛ-6, ніж при сприятливому перебігові.

6. При сприятливому перебігу діаметри внутрішньої сонної, середньої мозкової та передньої мозкової артерій в термін 4–13 доба на стороні аневризми до операції достовірно зменшувалися ($p = 0,04–0,05$) порівняно з 1–3 добою, а при несприятливому змін не зазнавали. Окрім того, на протилежній

аневризмі стороні також достовірним було зменшення на 4–13 добу діаметру середньої мозкової артерії ($p < 0,01$).

7. Інтраопераційний ангіоспазм є одним з факторів несприятливого прогнозу, про що свідчить незадовільний результат лікування при достовірному ($p = 0,05$) зменшенні діаметру середньої мозкової артерії на момент завершення операції порівняно з її початком. За сприятливого перебігу спостерігається недостовірне ($p > 0,2$) звуження артерії в середньому на 8,4% порівняно з вихідним діаметром, а за несприятливого перебігу відзначено достовірне ($p < 0,05$) зменшення діаметра артерії в середньому на 30,1%.

8. Інвазивне вимірювання артеріального тиску та оцінка отриманих параметрів гемодинаміки в різних відділах внутрішньочерепних артерій та позачерепних артерій дає додаткову інформацію про рівень внутрішньочерепного тиску і церебральної перфузії під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань. Середній артеріальний тиск, який виміряний в сегменті A1 при аневризмах басейну передньої мозкової артерії, при подальшому несприятливому перебігу захворювання становив $62,1 \pm 3,8$ мм рт. ст. і був достовірно нижчим, ніж при сприятливому перебігу ($73,0 \pm 2,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

9. Систолічна лінійна швидкість кровоплину по магістральних артеріях каротидного басейну є достовірно вищою при аневризмах басейну передньої мозкової артерії, ніж середньої мозкової артерії ($p = 0,01–0,03$), коли систолічна лінійна швидкість кровоплину сягала меж постановки діагнозу тяжкого ангіоспазму (> 200 см/с).

10. Вірогідними критеріями прогнозу несприятливого перебігу післяопераційного періоду є проведення операції по виключенню аневризми у хворих з ступенем за шкалою Hunt-Hess ($2,7 \pm 0,2$) і за шкалою WFNS ($2,1 \pm 0,2$) порівняно із $2,2 \pm 0,1$ і $1,5 \pm 0,1$ відповідно. Післяопераційна летальність при транскраніальних втручаннях (16,2%) різниться порівняно з групою емболізацій (10,2%), що зумовлено тяжчим клінічним станом та вищим

середнім ступенем при госпіталізації за WFNS ($2,1\pm 0,2$) і на момент операції за шкалою Hunt-Hess ($2,5\pm 0,1$).

11. В хворих, котрим проведена ендovasкулярна операція, середній термін перебування був статистично значуще коротшим і склав $19,5\pm 1,7$ діб ($27,5\pm 2,3$ в групі транскраніальних втручань, $p<0,01$). Проведення транскраніальних втручань в термін 10,5-14,3 діб та ендovasкулярних втручань в першу добу (в хворих з $2,25\pm 0,22$ і $1,58\pm 0,29$ ступенем за шкалою Hunt-Hess і WFNS відповідно на момент операції) із врахуванням біохімічних критеріїв (до емболізації рівень метаболітів нітрокисиду в сечі $2,88\pm 0,75$ мкг/мл; до транскраніального втручання рівень аргініну $21,0\pm 1,5$ мкг/мл) супроводжувались сприятливим перебігом післяопераційного періоду.

12. На 1–3 добу в групах ендovasкулярних та транскраніальних хірургічних втручань загальний рівень інтерлейкіну-6 і вміст С-реактивного білку були достовірно вищими від контрольних ($p<0,01$) і не різнилися між групами, а рівень нейронспецифічної енолази був близьким контролю. Рівень С-реактивного білку суттєво зростав у хворих групи транскраніальних втручань, в яких в подальшому спостерігався сприятливий перебіг, і був достовірно вищим, ніж в пацієнтів із несприятливим перебігом ($p<0,01$).

13. В групі емболізацій на 4–13 добу при несприятливому перебігу спостерігається достовірно наростання рівня інтерлейкіну-6 та С-реактивного білку ($p<0,05$), а рівень С-реактивного білку при несприятливому перебігу захворювання є достовірно вищим, ніж при сприятливому ($p<0,05$). В групі транскраніальних втручань рівень інтерлейкіну-6 при несприятливому перебігу зростав порівняно з 1–3 добою і був статистично значуще вищим, ніж при сприятливому перебігу ($p<0,05$).

14. В групі транскраніальних хірургічних втручань рівень інтерлейкіну-6 та нейронспецифічної енолази при несприятливому перебігу залишався достовірно ($p<0,05$) вищим від показника групі ендovasкулярних хірургічних втручань, чого не відмічено у підгрупі сприятливого перебігу. Вміст С-реактивного білку при несприятливому перебігу був значно підвищеним (в 11

разів вищим, ніж контрольний), хоча і в при сприятливому перебігу залишався достовірно вищим від контрольного ($p < 0,01$).

15. При несприятливому перебігу активність процесів перекисного окиснення ліпідів на 6-10 добу зростає вдвічі порівняно з 4-5 добою, а сприятливий перебіг в ці терміни характеризувався тенденцією до їх нормалізації та вищим рівнем утворення нейтральних альдегідних, нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків в терміни 4-13 доба і на 14-30 добу.

16. У хворих із вентрикулодилатацією наявна тенденція до достовірно вищої активності процесів перекисного окиснення ліпідів на 1–3 добу при сприятливому перебігу, незалежно від перебігу достовірно вищим є рівень нейтральних альдегідних, нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків, а рівень основних кетонних продуктів близький до контрольного. Рівень молекул середньої маси був достовірно підвищеним при сприятливому перебігу і недостовірно, проте суттєво — при несприятливому. Рівень аргініну і нітроксиду не різнились в цей термін залежно від перебігу та від контрольних значень.

17. При наявній вентрикулодилатації ішемічні ускладнення спостерігаються у 34,7% випадків на противагу хворим із нормальним розміром шлуночків, коли ішемічні ускладнення відмічені у 20,4% випадків. Для визначення показів до використання ліквородренуючих методик важливою є чітка верифікація морфологічних параметрів шлуночкової системи. Використання індексів Еванса і Шлатенбрандта дозволяє чітко виділити групу хворих із ранніми КТ-ознаками водянки головного мозку. У хворих з верифікованими КТ-ознаками гідроцефалії (індекс Еванса більший 30%, індекс Шлатенбрандта менший 20) необхідно своєчасно розпочати дронування ліквору (люмбальні пункції, люмбальний дренаж), скероване на санацію ліквору та контроль внутрішньочерепного тиску.

18. Розвиток як ангіоспазму, так і ішемії мозку на 1–3 добу у хворих достовірним зростанням в сироватці крові рівня фракцій нейтральних

альдегідних, нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків, рівня інтерлейкіну-6, молекул середньої маси. У хворих, в котрих в подальшому розвинулась ішемія (підгрупа 2), на 1-3 добу відмічено достовірно підвищений рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,01$), тенденцію до зростання екскреції нітратів з сечею ($p > 0,1$) порівняно з групою 1 (субклінічний ангіоспазм), достовірне зниження відносно контрольного ($p < 0,01$) рівня аргініну, фракції основних кетонних продуктів перекисного окиснення білків ($p = 0,02$), зростання С-реактивного білку до $20,9 \pm 5,6$ мг/л, ($p = 0,06$).

Результати проведених досліджень опубліковані в наступних статтях:

1. Білобрин М. С. Ендогенна інтоксикація та зміни ліпідного обміну в патогенезі первинного та повторного ішемічного інсульту / М. С. Білобрин, А. В. Кульматицький, А. М. Нетлюх // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2009. — № 3. — С. 51—55.

2. Лікування судинних захворювань головного мозку з геморагічними внутрішньочерепними виявами в умовах інсультного центру Лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх А. В. Паснок [та ін.] // Укр. неврол. журнал. — 2011. — № 3. — С. 33—41.

3. Гормональні зміни та ендогенна інтоксикація при тяжких ураженнях головного мозку, їх роль в процесах програмованої смерті нейронів та прогнозі перебігу захворювання / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, М. С. Білобрин [та ін.] // Практична медицина. — 2011. — Т. 17, № 6. — С. 15—24.

4. Ендогенна інтоксикація при геморагічному інсульті та диференційований підхід до лікування внутрішньомозкових інсульт-гематом на підставі аналізу клініко-біохімічних факторів / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, М. С. Білобрин [та ін.] // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2012. — № 1. — С. 87—93.

5. Ендотелійна дисфункція, ангиометричні параметри та їх прогностичне значення при лікуванні хворих з геморагічним інсультом / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, М. С. Білобрин [та ін.] // Львівський мед. часопис—Acta Medica Leopoliensia. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 10—14.

6. Біохімічні вияви оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції при спонтанному субарахноїдальному крововиливі та їхня роль у патогенезі вторинного ішемічного пошкодження головного мозку / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. І. Гришук [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2012. — № 1–2. — С. 64—70.

7. Нетлюх А. М. Процеси перекисного окиснення білків та ліпідів при спонтанному субарахноїдальному крововиливі, зумовленому розривами артеріальних аневризм судин головного мозку та їх роль в патогенезі ускладнень, що виникають / А. М. Нетлюх // Практична медицина.— 2012. — Том 18, № 6. — С. 178—188.

8. Результати впровадження в практику сучасних методів лікування судинних аномалій головного мозку у Львові та Львівській області і перспективи їх розвитку / В. М. Шевага, А. В. Паєнок, А. М. Нетлюх [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2013. — № 2. — С. 11—20.

9. Ангіографічні вияви і клінічні наслідки інтраопераційного вазоспазму при ендоваскулярному виключенні артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2013. — № 3. — С. 35—42.

10. Динаміка вмісту інтерлейкіну–6 як вияв імунозапальної реакції при аневризматичному субарахноїдальному крововиливі / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, Д. В. Щибовик, Я. І. Діжак // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2013. — № 1. — С. 54—59.

11. Гуморальні фактори запалення та стан стрес–реалізуючої системи при геморагічному інсульті на ґрунті розривів артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, М. С. Білобрин [та ін.] // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2013. — № 2. — С. 62—68.

12. Нетлюх А. М. Динаміка показників рівня аргініну при геморагічному інсульті, зумовленому розривами артерійних аневризм судин головного мозку / А. М. Нетлюх // Львівський мед. часопис – Acta Medica Leopoliensia. — 2013. — № 2. — С. 4—7.

13. Invasive Intracranial Arterial Pressure Monitoring During Endovascular Cerebral Aneurysms Embolization for Cerebral Perfusion Evaluation // Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage / A. M. Netlyukh, V. M. Shevaga, L. M. Yakovenko [et al.] // Acta Neurochirurgica. — 2015. — Vol. 120, Suppl. — P. 177—181.

14. Моніторинг тиску в різних сегментах артерій головного мозку як засіб контролю церебральної перфузії в хірургії внутрішньочерепних артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, А. В. Паєнок [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2016. — № 2. — С. 43—50.

15. Чинники ризику розриву внутрішньочерепних артеріальних аневризм як критерії встановлення показань до хірургічного лікування / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2015. — № 1. — С. 9—15.

16. Інвазивний моніторинг артеріального тиску на етапах ендовазальної емболізації внутрішньочерепних артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький, В. М. Сало // Укр. нейрохірург. журнал. — 2015. — № 1. — С. 59—63.

17. Ранні діагностичні критерії виявлення гідроцефалії в гострий період розриву внутрішньочерепних артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, Д. В. Щибовик [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2015. — № 3. — С. 9—14.

18. Сучасні принципи консервативного та хірургічного лікування геморагічного інсульту, спричиненого розривами артеріальних аневризм судин головного мозку: метод. матеріали / В. М. Шевага, А. В. Паєнок, А. М. Нетлюх, В. М. Сало; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. — Львів, 2011. — 27 с.

19. Пат. 109847 Україна, МПК А61В 5/022, А61В 5/026. Спосіб вимірювання церебрального перфузійного тиску під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань / Нетлюх А. М., Шевага В. М., Личковський В. І., Кобилецький О. Я., Сало В. М., Щибовик Д. В. ; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. - № u201407205; заявл. 26.06.2014; 12.10.2015, Бюл. № 19.

20. Лікування аневризм та артеріо–венозних мальформацій (АВМ) судин головного мозку за допомогою мікронейрохірургічних та ендovasкулярних методів / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. І. Грищук [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2010. — № 3: матеріали науч.–практ. конф. нейрохірургів України за участю НДІ нейрохірургії ім. М. Н. Бурденка РАМН «Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії» (АР Крим, м. Партеніт, 7–8 жовтня 2010 р.). — С. 72.

21. Гемодинамічні зміни під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, В. М. Сало, О. Я. Кобилецький // Зб. матеріалів Другого наукового симпозиуму з міжнар. участю «Новітні досягнення ендovasкулярної нейрорентгенохірургії», м. Львів, 11–12 квітня 2013 р. — Львів, 2013. — С. 34—35.

22. Показники гемодинаміки і вазоспазму під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, В. М. Сало, О. Я. Кобилецький // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — Ужгород, 2013. — С. 139.

23. Netlyukh A. M. The use of perioperative arterial diameter measurements and invasive arterial pressure monitoring for vasospasm and prognosis of outcome of aneurysms surgery / A. M. Netlyukh, V. M. Salo // 12th International conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage, July 10–12, 2013, Lucerne, Switzerland. — С. 123.

24. The use of invasive intracranial arterial pressure monitoring during the endovascular cerebral aneurysms' surgery / A. M. Netlyukh, V. M. Shevaga, M. R. Kostiuk [et al.] // The 12th Congress of the World Federation of Interventional and

Therapeutic Neuroradiology, November 9–13 2013, Buenos Aires, Argentina. — С. 125.

25. Ендоваскулярне лікування мікроаневризм судин головного мозку в гострому періоді субарахноїдального крововиливу / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Зб. матеріалів IV наукового симпозиуму «Сучасний стан ендоваскулярної нейрорентгенохірургії в Україні: основні напрямки розвитку», 15—16 жовтня 2015 р. — Харків, 2015. — С. 38—40.

РОЗДІЛ 4

КОРЕКЦІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1. Корекція біохімічних порушень препаратом поліпептидного походження

В 22-х хворих, котрим проводилась терапія препаратом поліпептидного походження, при госпіталізації ступінь за шкалою Fisher становив $2,77 \pm 0,26$ ($2,72 \pm 0,11$ в групі із сприятливим перебігом, $p > 0,5$), клінічний ступінь за шкалою Hunt-Hess і WFNS склав відповідно $2,38 \pm 0,18$ ($2,29 \pm 0,09$, $p > 0,5$) і $1,53 \pm 0,18$ ($1,75 \pm 0,12$, $p > 0,2$), а на момент операції — $2,23 \pm 0,12$ ($2,12 \pm 0,07$, $p > 0,5$) і $1,31 \pm 0,13$ ($1,46 \pm 0,09$, $p > 0,5$). При виписці середній бал за мШР склав $2,15 \pm 0,19$ ($2,23 \pm 0,08$, $p > 0,5$) балів. В групі хворих із сприятливим перебігом середній ліжко-день склав $16,5 \pm 1,7$ ($16,6 \pm 2,0$, $p > 0,5$) доби.

Таблиця 4.1.1

Клінічні, інструментальні показники в групі хворих, яким призначався препарат поліпептидного походження

Показник	Ліжко-день	Fisher	Hunt-Hess	WFNS	Hunt-Hess	WFNS	T2	мШР	T1
			при поступленні		на момент операції				
MEAN	16,2	2,77	2,38	1,54	2,23	1,31	3,9	2,15	2,3
±m	1,7	0,26	0,18	0,18	0,12	0,13	0,8	0,19	0,7

В сироватці крові пацієнтів групи 1 на 4–12 добу після САК спостерігається активація процесів ПОЛ, рівень продуктів ПОЛ в цей період становить $0,18 \pm 0,03$ ум.од., $p = 0,002$ (при контролі $0,07 \pm 0,01$ ум.од.) — рис. 4.1.1.

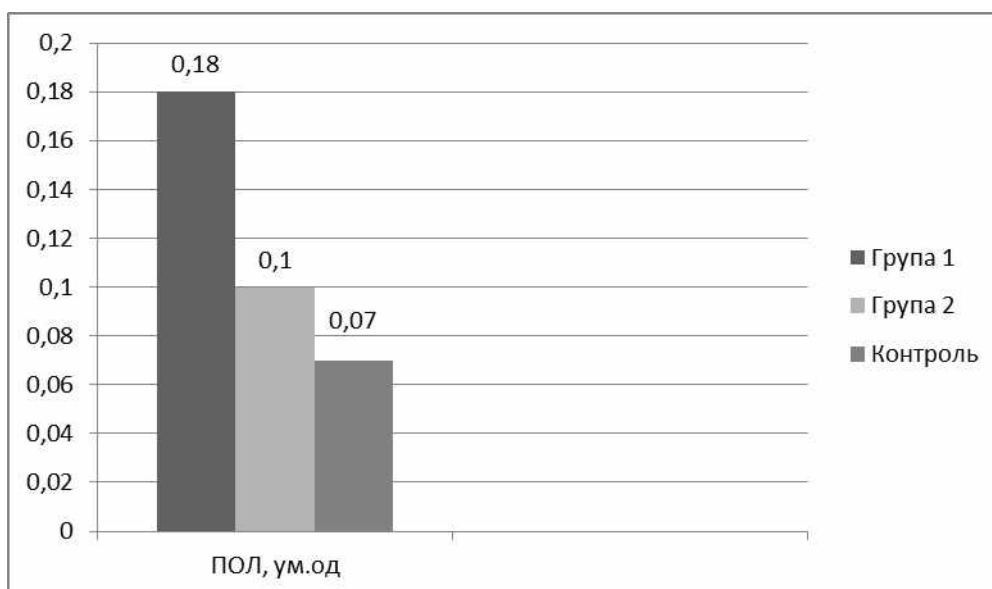


Рис. 4.1.1. Рівень продуктів ПОЛ (в ум.од.) у хворих із САК в групах стандартної терапії (група 1) і з використанням препарату поліпептидного походження (група 2) та в групі порівняння.

Як видно на рис. 4.1.1, в пацієнтів групи 2 на 4–12 добу після САК спостерігається незначна активація процесів ПОЛ, рівень продуктів ПОЛ в цей період становить $0,10 \pm 0,01$ ум.од. (при контролі $0,07 \pm 0,01$ ум.од., $p > 0,5$), і є достовірно нижчим, ніж відповідний показник в групі 1 ($0,18 \pm 0,03$ ум.од., $p = 0,03$).

В групі 1 спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ1, спектрофотометрія при довжині хвилі 356 нм), коли їх рівень в сироватці крові становив $13,2 \pm 1,0$ ум.од. ($p < 0,001$) при контрольному рівні $5,52 \pm 0,58$ ум.од. (рис. 4.1.2). При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 нм спостерігались подібні зміни — достовірно ($p < 0,001$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ2) до $16,1 \pm 1,0$ ум.од. при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од. При довжині хвилі 430 нм дані спектрофотометрії свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів ПОБ (ПОБ3), коли їх рівень становив $11,3 \pm 0,8$ ум.од. ($p < 0,001$), при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од. Рівень НСЕ становив $12,3 \pm 2,0$ нг/мл при контрольному $8,44 \pm 0,45$ нг/мл і був недостовірно підвищеним ($p = 0,07$).

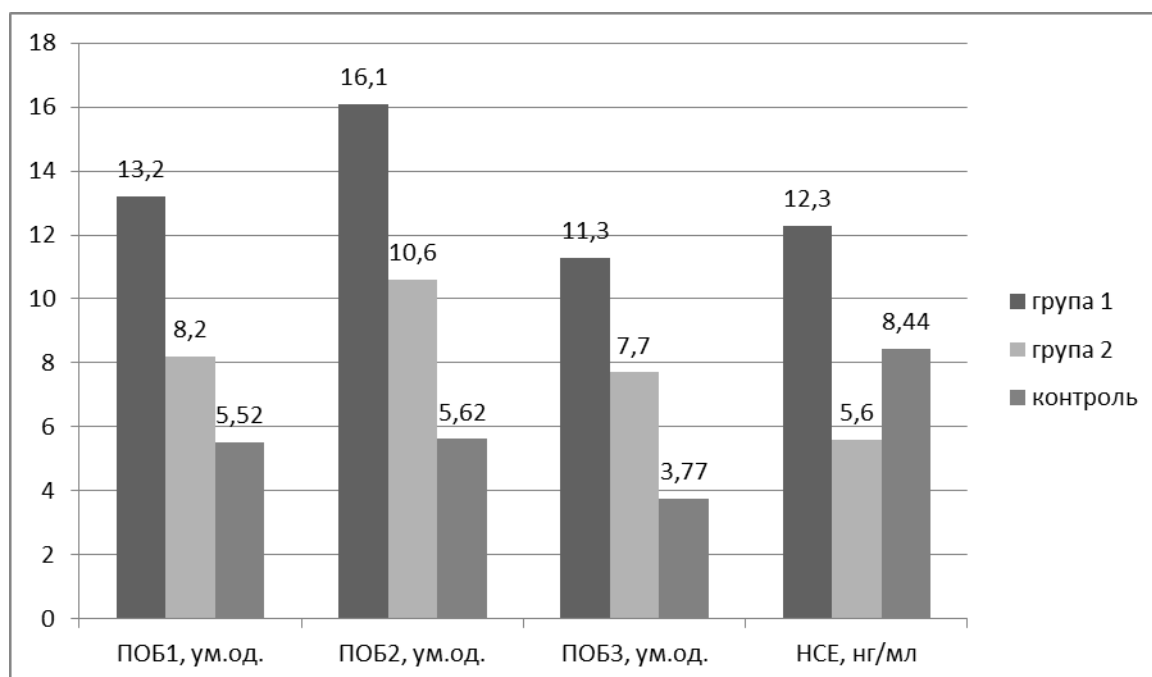


Рис. 4.1.2. Рівень продуктів ПОБ (в ум.од.), НСЕ (в нг/мл) у хворих із САК в групах стандартної терапії (група 1) і з використанням препарату поліпептидного походження (група 2) та в групі порівняння.

Як вказано на рис. 4.1.2, в групі 2 в сироватці крові хворих спостерігалось підвищення нейтральних альдегідних продуктів (ПОБ1) до $8,2 \pm 1,1$ ум.од., що достовірно відрізнялось від аналогічного показника в групі 1 ($13,2 \pm 1,0$ ум.од., $p=0,035$), та було на рівні контролю ($5,52 \pm 0,58$ ум.од. $p=0,09$). При проведенні спектрофотометрії при довжині хвилі 370 нм спостерігались подібні зміни – достовірне ($p=0,003$) порівняно з контролем підвищення нейтральних кетонних продуктів (ПОБ2) до $10,6 \pm 1,4$ ум.од. при контрольному рівні $5,62 \pm 0,62$ ум.од. При цьому цей показник був достовірно нижчим від аналогічних даних в групі 1 ($16,1 \pm 1,0$ ум.од., $p=0,003$). Дані спектрофотометрії при довжині хвилі 430 нм свідчили про підвищення основних альдегідних продуктів (ПОБ3) в сироватці крові хворих групи 2 до $7,7 \pm 1,2$ ум.од. ($p=0,0035$), при контрольному рівні $3,77 \pm 0,44$ ум.од. В той же час ці зміни не відрізнялись від показника в групі 1 ($11,3 \pm 0,8$ ум.од., $p=0,06$). Рівень НСЕ в хворих 2-ї групи становив $5,6 \pm 1,0$ нг/мл і був достовірно нижчим від контрольного рівня ($8,44 \pm 0,45$ нг/мл, $p=0,035$) і від аналогічного показника в групі 1 ($12,3 \pm 2,0$ нг/мл, $p=0,015$).

В групі 1 спектрофотометрія, проведена при довжині хвилі 530 нм, виявила відсутність змін активності основних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ4). Їх рівень становив $1,46 \pm 0,33$ ум.од. ($p > 0,2$) при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. Рівень МСМ в групі 1 сягав $1,15 \pm 0,11$ ум.од ($p < 0,001$), будучи достовірно вищим від контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.) (рис. 4.1.3).

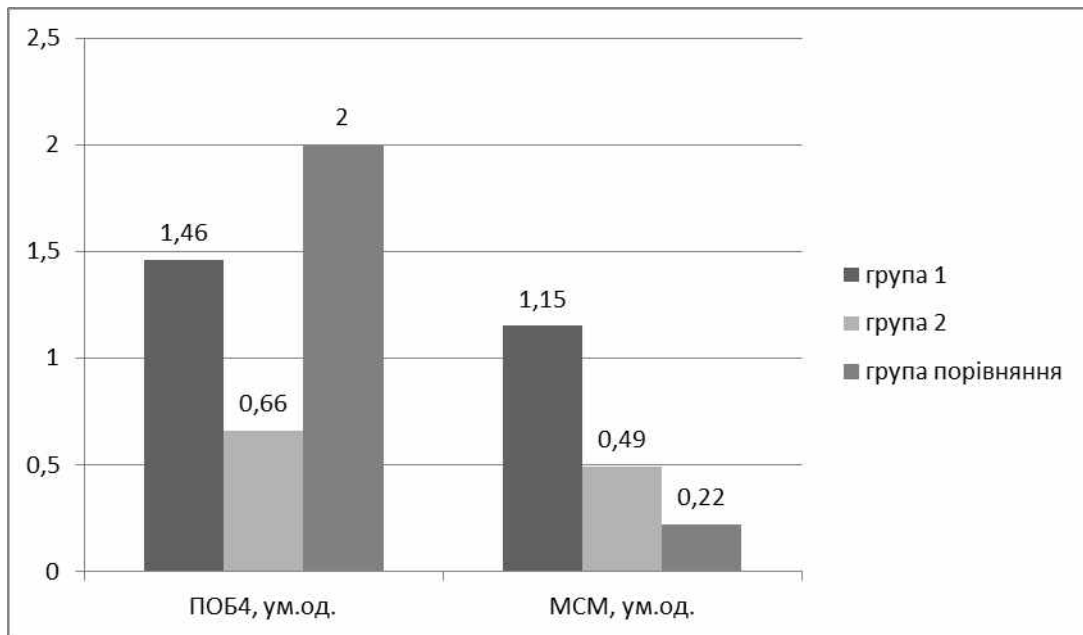


Рис. 4.1.3. Рівень ПОБ4 (в ум.од.) та МСМ (в ум.од.) у хворих із САК в групах стандартної терапії (група 1) і з використанням препарату поліпептидного походження (група 2) та в групі порівняння.

Як зображено на рис. 4.1.3, спектрофотометрія, проведена в хворих групи 2 при довжині хвилі 530 нм, виявила достовірне зниження активності основних кетонних продуктів ПОБ (ПОБ4). Їх рівень становив $0,66 \pm 0,08$ ум.од. ($p = 0,04$) при контрольному рівні $2,01 \pm 0,45$ ум.од. Порівняно з групою 1 ($1,46 \pm 0,33$ ум.од.) їх активність була недостовірно нижчою ($p = 0,07$). Концентрація МСМ в сироватці хворих групи 2 становила $0,49 \pm 0,13$ ум.од ($p = 0,07$), будучи недостовірно вищою від контролю ($0,22 \pm 0,01$ ум.од.), та достовірно нижчою від показника в групі 1 ($1,15 \pm 0,11$ ум.од., $p = 0,004$).

Рівень ІЛ-6 в сироватці крові хворих групи 1 становив $22,6 \pm 5,1$ пг/мл, будучи достовірно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно з контролем ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл) (рис. 4.1.4).

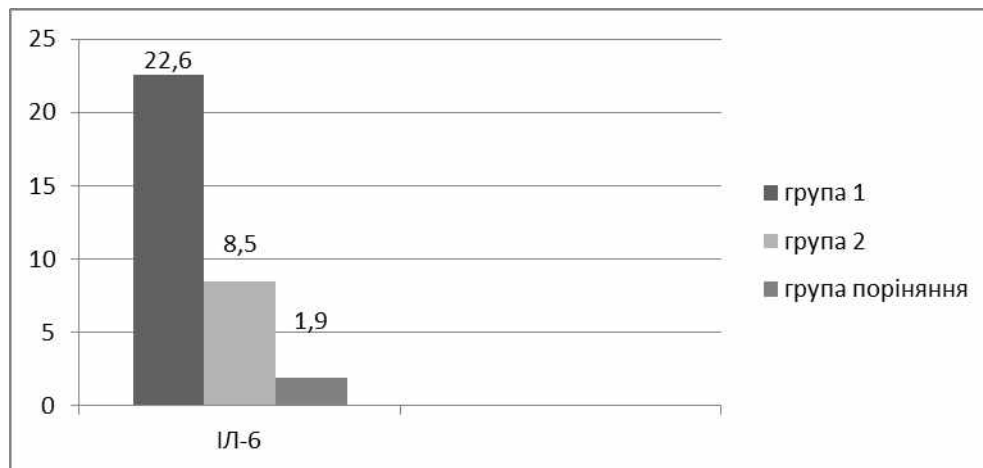


Рис. 4.1.4. Рівень ІЛ-6 (в пг/мл) в сироватці крові у хворих із САК в групах стандартної терапії (група 1) і з використанням препарату поліпептидного походження (група 2) та в контрольній групі.

Рівень ІЛ-6 в сироватці крові хворих групи 2 недостовірно підвищувався ($8,5 \pm 2,9$ пг/мл, $p = 0,05$) порівняно з контролем ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл), та достовірно був нижчим, ніж показник в групі 1 ($22,6 \pm 5,1$ пг/мл, $p = 0,045$).

4.2. Корекція інтраопераційних ускладнень, пов'язаних із поломкою інструментарію

Клінічний випадок №1, хвора Д-ус, 50 років, історія хвороби № 2873. Мішкоподібна, частково тромбована аневризма сегменту С6 лівої ВСА розмірами $5,34 \times 5,3 \times 4,56$ мм, шийка 2,6 мм в прямій проекції, стан після розриву аневризми 13 днів тому. Виражений полісегментарний вазоспазм проксимальних сегментів лівої ПМА і СМА, судин басейнів правої ВСА та базилярної артерії.

Спроби завести мікроспіраль MikroPlex 10 Cosmos 5 x22 (5 mm x 22 cm) невдалі. При спробі перепозиціонування мікроспіраль в мікрокатетері самовільно від'єдналась (рис. 4.2.1).

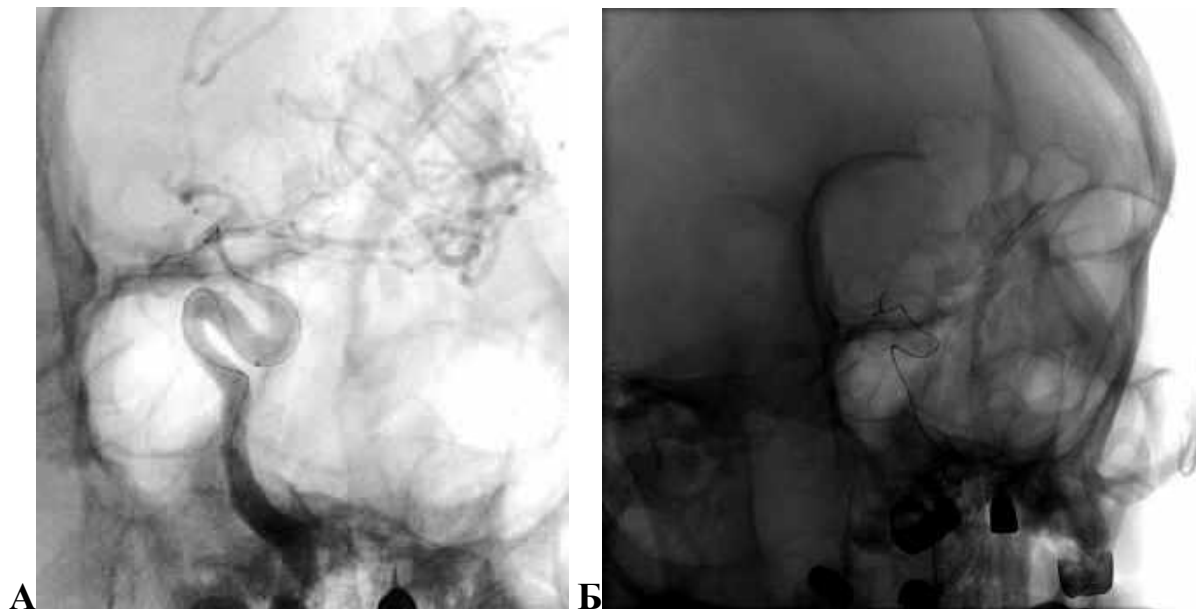


Рис. 4.2.1. Спостереження № 1. Інтраопераційні ангиограми хворої Д-ус, 50 років, історія хвороби № 2873. А — в аневризму встановлений мікрокатетер на мікропровіднику. Б — при введенні мікроспіралі в аневризму спостерігається її деформація, зміщення в артерію і «заклинення» мікроспіралі.

При перегляді рис. 4.2.1 можна побачити, що спіраль і мікрокатетер формують гострий кут в ділянці шийки аневризми. При ретроспективному перегляді інтраопераційних ангиограм позиціонування мікрокатетера в момент прийняття рішення про введення мікроспіралі можна розглядати як недостатньо стабільне (рис. 4.2.1.А). Згідно інструкції використання (переклад з англійської) [267], якщо при витяганні спіралі, яка знаходиться під гострим кутом до кінця мікрокатетера, відчувається опір, можна уникнути розтягування або поломки спіралі, якщо обережно перемістити дистальний кінець катетера до шийки аневризми або злегка ввести його в шийку аневризми. При цьому аневризма і артерія направлять спіраль назад в мікрокатетер.

Спроба видалити мікрокатетер разом з мікроспіралю невдала. Враховуючи високий ризик ішемічних ускладнень, ендovasкулярне оперативне втручання завершили. Для видалення мікроспіралі із судини вирішено виконати відкрите оперативне втручання з доступом, як при каротидній ендартеректомії (рис. 4.2.2.А). Спіраль видалено за її проксимальний кінець. Після завершення хірургічного втручання проведено контрольну ангіографію.

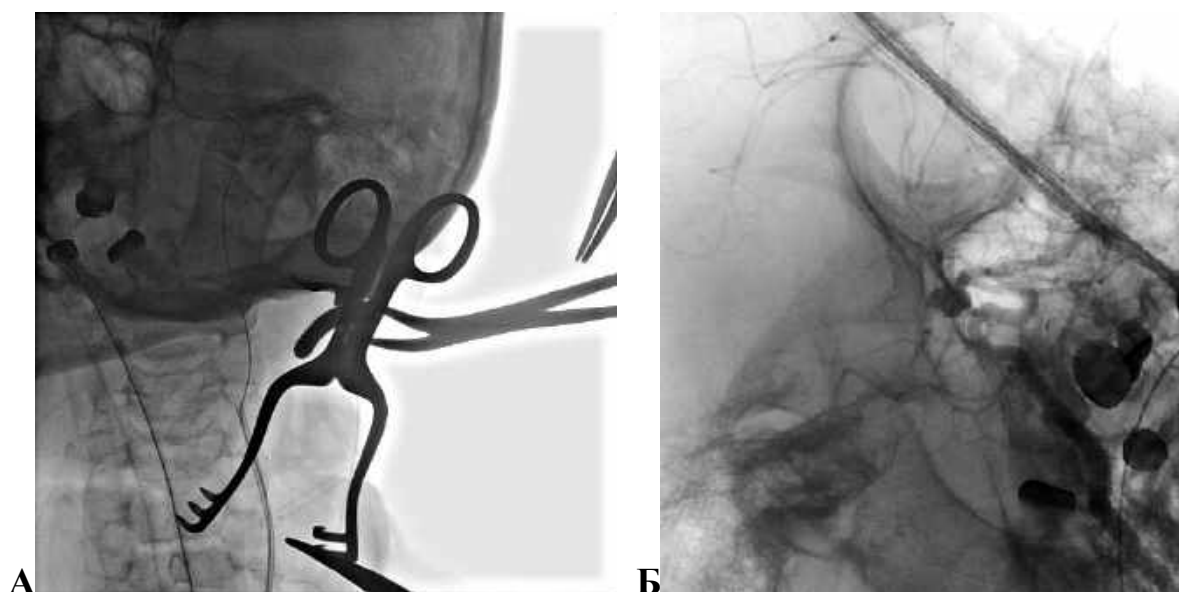


Рис. 4.2.2. Спостереження № 1. Рентгенограма хворої Д-ус, 50 років, історія хвороби № 2873. А — під час проведення каротидної артеріотомії і видалення мікроспіралі із ВСА в ділянці шиї. Б — післяопераційна ангіограма.

Церебральний кровоплин не порушений (рис. 4.2.2.Б). В ході операції використано 200 мл контрасту Омніпак 300. Послідовно видалено інструменти із судинного русла. Гемостаз. Накладено тиснучу пов'язку на стегно. Пульсація простежується на обох стопах, шкірні покриви та температура нижніх кінцівок не змінені. Рекомендовано динамічне спостереження.

Проведено повторну ендovasкулярну операцію 27.02.2015. При спробі введення в порожнину аневризми — перестановки мікроспіралі GDC 10 3D 4x10 (4 mm x 10 cm) мікроспіраль самовільно відділилася в мікрокатетері.

Мікроспіраль видалено. В порожнину аневризми введено мікроспіраль MikroPlex 10 COSMOS 4x12 (4 mm x 12 cm). Витки мікроспіралей фіксовані в тілі та шийці аневризми. Послідовно видалено мікрокатетерну систему. Проведено контрольну ангиографію лівої ВСА: церебральний кровоплин не порушений, спазм судин не збільшився, аневризма контрастом не виповнюється (рис. 4.2.3).

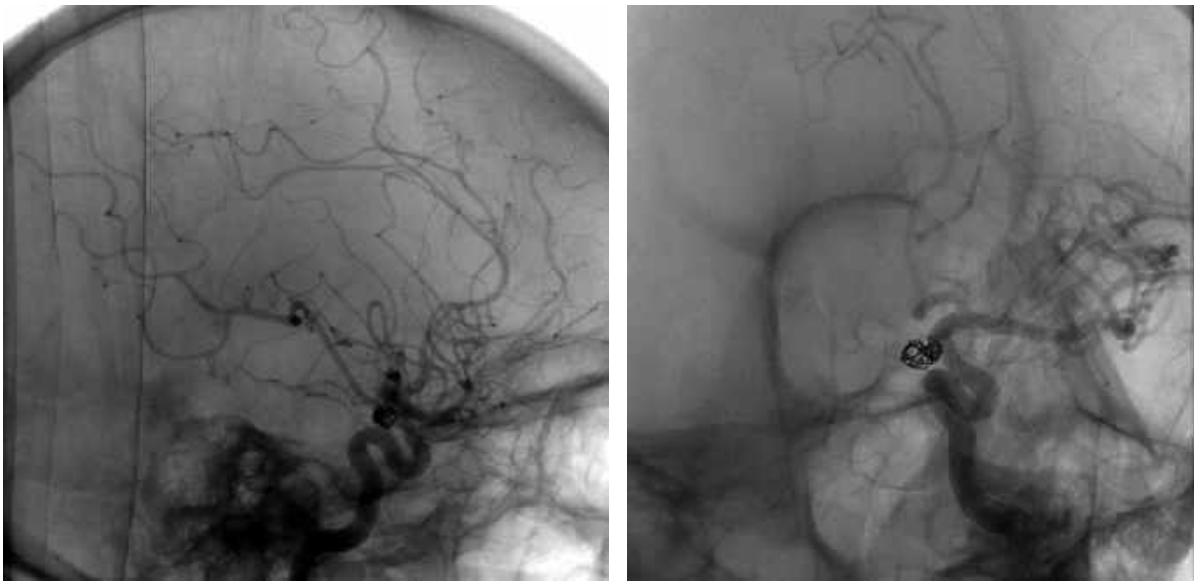


Рис. 4.2.3. Спостереження №1. Інтраопераційні ангиограми хворої Д-ус, 50 років, історія хвороби № 2873, під час повторного втручання. Аневризма тотально виключена з кровоплину.

Клінічний випадок № 2, хворий Т-ий, 62 роки, історія хвороби № 25306.

Мішкоподібна аневризма правої ПМА розмірами 2,6x2,5 мм. При проведенні ангиографії відірвався кінчик діагностичного катетера “Sim” і мігрував у праву стегнову артерію до її середньої третини. Інтродюсер з правої стегнової артерії видалено. На ділянку пункції накладено тиснучу пов’язку.

Ділянка пункції лівої стегнової артерії оброблена дезінфікуючим розчином, обкладена стерильним матеріалом. Під місцевою анестезією 0,5% новокаїну спунктовано за Селдінгером ліву стегнову артерію. В артерію встановлено інтродюсер (6 Fr). Направляючий пристрій Envoy 6 Fr 0.070 кінчик

форми МРС 90см проведено у праву стегнову артерію. Провідником фрагмент катетера проштовхнуто до підколінного сегменту (рис. 4.2.4).

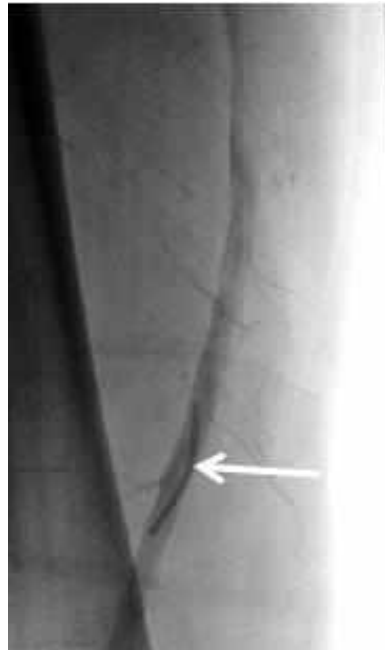


Рис. 4.2.4. Спостереження №2. Пацієнт Т-ий, 62 років, історія хвороби № 25306. Інтраопераційна ангиограма. Фрагмент діагностичного катетера в правій підколінній артерії (вказаний стрілкою).

В просвіт фрагмента проведено коронарний мікропровідник РТ². По провіднику введено в початкові відділи фрагмента катетера балонний катетер Sprinter 1,5x15 мм і роздуто під тиском 6 атм — фрагмент фіксований до балонного катетера і разом з мікропровідником видалено із судинного русла (рис. 4.2.5).

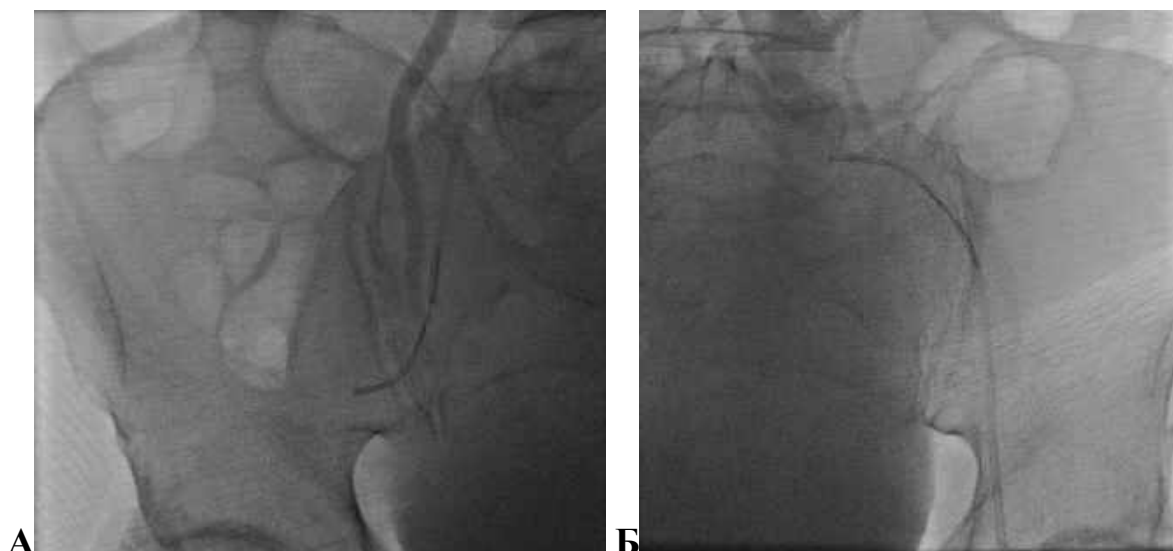


Рис. 4.2.5. Спостереження №2. Інтраопераційна ангиограма хворий Т-ий, 62 років, історія хвороби № 25306. Комплекс «провідниковий катетер-балонний катетер-мікрокатетер-мікропровідник РТ²-фрагмент діагностичного катетера на етапі видалення з судинного русла: А — в правій клубовій артерії; Б — в лівій клубовій артерії.

Проведено контрольну ангиографію правої нижньої кінцівки. Кровоплин не порушений. Провідниковий катетер та інтродюсер видалено із судинного русла. На ділянку пункції накладено тиснучу пов'язку. Пульсація простежується на обох стопах, шкірні покриви та температура нижніх кінцівок не змінені. Рекомендовано динамічне спостереження.

Успішна емболізація аневризми правої ПМА мікроспіралями, що відділяються проведена хворому Т-ий в ході повторної планової операції 28.10.2014 року.

4.3. Профілактика ускладнень при операціях з приводу церебральних мікроаневризм

Мета — розробити алгоритм підбору розміру мікроспіралі для досягнення задовільного тромбогенного ефекту при максимальній безпеці її встановлення. Проведено аналіз результатів ендоваскулярного лікування у 2011–2015 рр. У 21 хворого (11% всіх оперованих з приводу розірваних

аневризм) 21 ЦМ у гострий постгеморагічний період з використанням спіралей, які відділяються. Середній розмір аневризм не перевищував 3 мм. Всі аневризми були однокамерними, без ознак часткового тромбозу та оптимальним співвідношенням тіла/шийки ≥ 2 .

Нами обрано середній розмір аневризми як визначальний чинник при виборі розміру спіралі. Цей показник визначали за формулою:

$$P = a \times b \times c / 3, \quad (4.3.1)$$

де P — середній розмір аневризми \approx діаметр спіралі;

a , b , c — розміри аневризми в трьох взаємно перпендикулярних проекціях.

При встановленні спіралі формуються її витки, довжина кожного з яких визначалась нами як довжина кола відомого діаметра (діаметр спіралі) за формулою [113]:

$$S = 2\pi R = \pi d, \quad (4.3.2)$$

де S — довжина одного витка спіралі;

R — радіус спіралі;

d — діаметр спіралі;

π — математична константа, яка визначається як відношення довжини кола до його діаметра.

З метою об'єктивізації розміру спіралі проведено математичні обрахунки кількості витків спіралі, які формуються при її поверненні в задану конфігурацію, з використанням формули

$$V = l/S = l/\pi d, \quad (4.3.3)$$

де V — кількість витків спіралі;

S — довжина одного витка спіралі;

l — довжина спіралі;

d — діаметр спіралі.

Враховуючи, що процес виключення ЦМ з кровоплину пов'язаний з поступовим виповненням її порожнини спіраллю чи спіралями, об'єм ЦМ обчислювали як об'єм еліпса [113] з використанням формули

$$V = \pi/6 \times a \times b \times c, \quad (4.3.4)$$

де V — об'єм аневризми;

a, b, c — взаємно перпендикулярні розміри аневризми.

Під час більшості операцій з приводу ЦМ проводили імплантацію однієї мікроспіралі, за винятком трьох втручань, коли було встановлено дві мікроспіралі, тобто середня кількість спіралей, установлених одному пацієнту, становила 1,14. У 2 (9,5%) пацієнтів мав місце інтраопераційний розрив аневризми, з них 1 хвора померла на 14-ту добу після операції. Тотального виключення аневризми досягнуто в 15 (71,4%) випадках, у 6 (28,6%) хворих — субтотального.

Післяопераційна летальність становила 9,5%.

Технічні труднощі, пов'язані з установленням спіралі, міграцією її витків за межі аневризми (тимчасовою чи постійною), відзначено у 3 (14,3%) пацієнтів. Ці явища в наших спостереженнях не спричинили розвиток клінічних ускладнень.

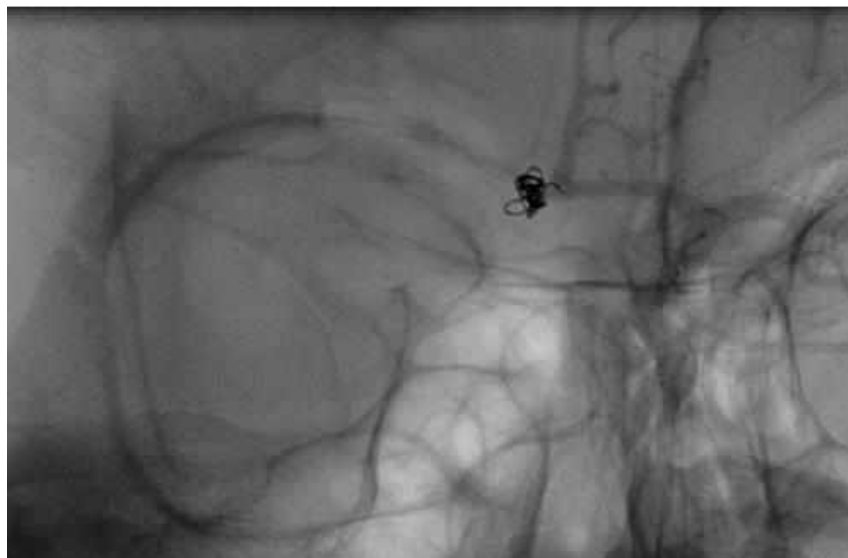


Рис. 4.3.1. Спостереження №3. Хворий В-ас, 40 років, історія хвороби № 7652. Інтраопераційна ангиограма. Зміщення витка спіралі в судинне русло.

У одного хворого (рис. 4.3.1) при встановленні другої спіралі GDC розміром 2 мм × 4 см у двохкамерну аневризму лівої ПМА/ПСА з розмірами камер 2,1×1,8 та 1,5×1,8 мм виникло зміщення спіралі в судинне русло.

У трьох хворих в післяопераційний період виникли вторинні ішемічні ушкодження мозку, які не були безпосередньо пов'язані з інтраопераційними труднощами. Одна з цих хворих померла через ускладнення у вигляді тяжкого дифузного вазоспазму через 8 діб після операції (рис. 4.3.2). У цієї хворої під час встановлення спіралі GDC 10 Ultra Soft розміром 2 мм × 4 см в аневризму правої ПМА/ПСА виникли проблеми у зв'язку з «напруженням» спіралі та зміщенням катетера за межі аневризми (рис. 4.3.3.А), проте на момент завершення операції (рис. 4.3.3.Б) досягнуто адекватного встановлення спіралі в аневризму при збереженні всіх магістральних артерій головного мозку.

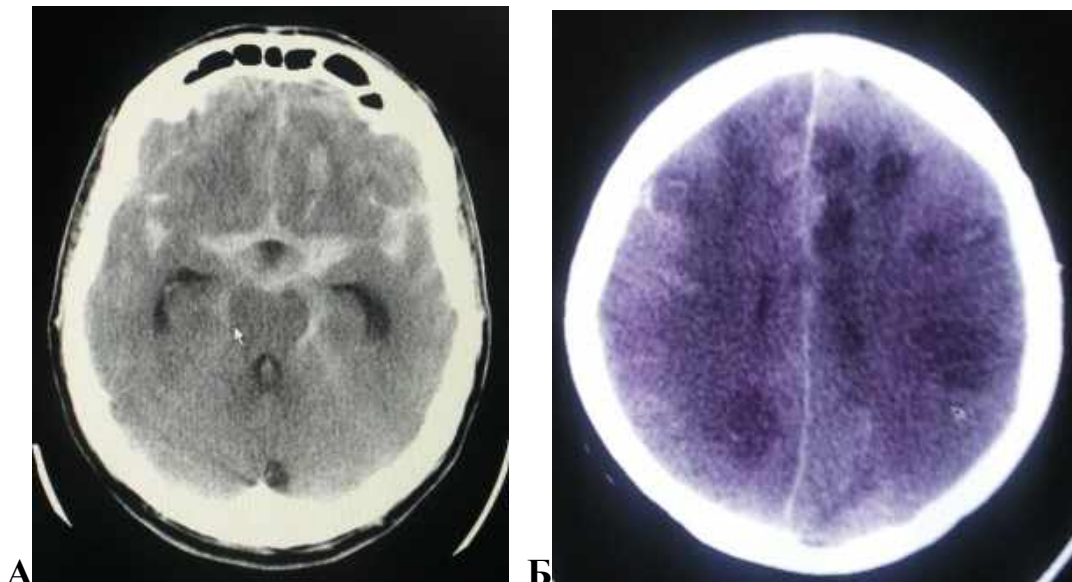


Рис. 4.3.2. Спостереження №4. КТ хворої М-ха, 42 роки, історія хвороби № 2886. А — при госпіталізації, Fisher 3. Б — на 5-ту добу після

операції. На тлі тяжкого дифузного вазоспазму виникли множинні вогнища ішемічного ураження головного мозку

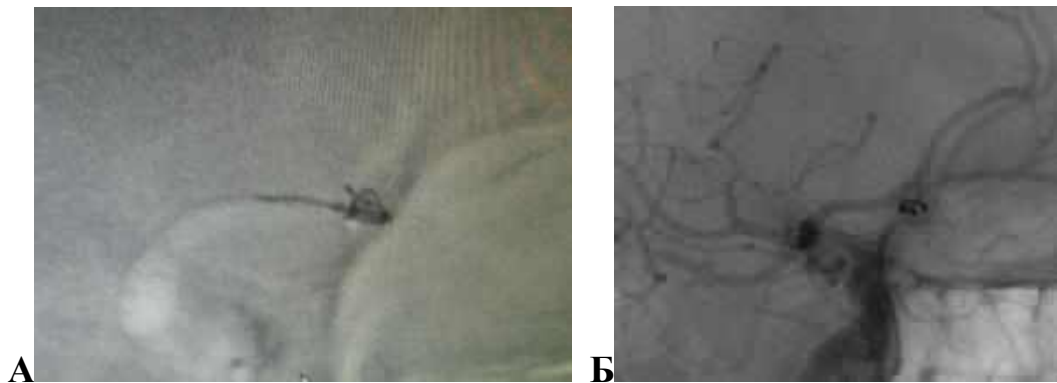


Рис. 4.3.3. Спостереження №4. Інтраопераційні ангиограми хворої М-ха, 42 роки, історія хвороби № 2886. А — «напруження» спіралі та зміщення мікрокатетера за межі аневризми. Б — завершення операції.

Проблему з встановленням спіралі, яка виникла у хворої М-ха, ми пов'язуємо з тим, що використана спіраль GDC 10 UltraSoft розміром 2 мм × 4 см виявилася занадто довгою для ЦМ розміром 3,0×2,0×1,8 мм. При встановленні коротших спіралей та спіралей малого розміру (GDC 2 мм × 2 см, Deltaraq 1,5 мм × 4 см) на момент завершення операції відзначено достатній тромбоз аневризми незважаючи на нібито «пухке» її виповнення спіраллю. Так, у хворої Х-ка в аневризму лівої ПМА/ПСА розміром 1,89×1,85×1,82 мм (рис. 4.3.4.А) введено спіраль GDC 10 UltraSoft розміром 2 мм × 2 см. Дані інтраопераційного контролю наведено на рис. 4.3.4.Б.

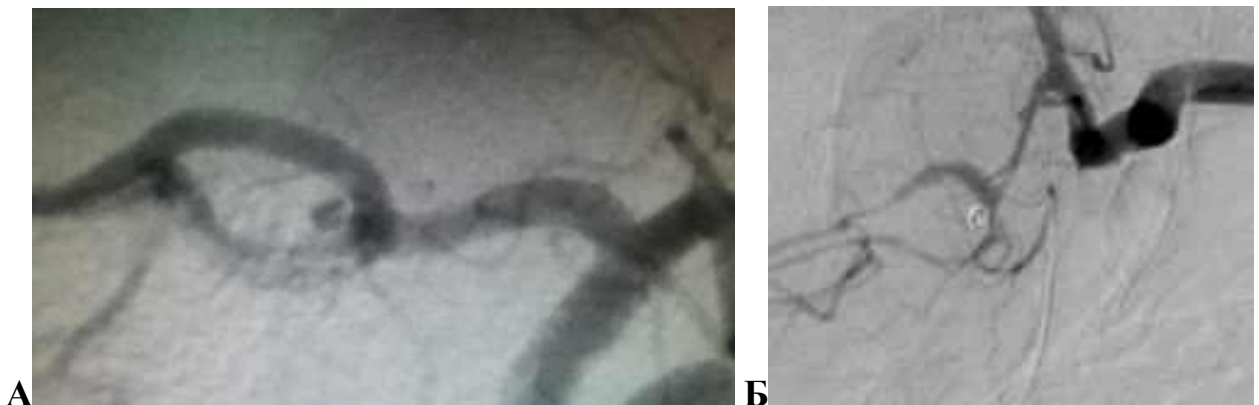


Рис. 4.3.4. Спостереження №5. Мікроаневризма лівої ПМА/ПСА у хворої Х-ка, 46 років, історія хвороби № 1503. А — ангиограма при госпіталізації. Б — 11-та доба після САК. Тотальне виключення аневризми з кровоплину. Розвиток полісегментарного вазоспазму.

Під час аналізу результатів лікування встановлено, що величина співвідношення між кількістю витків спіралі та об'ємом аневризми становила в середньому $(0,88 \pm 0,10)$ витка/мм³ при всіх операціях з приводу ЦМ і $(0,98 \pm 0,10)$ витка/мм³ при тотальному виключенні та відсутності ускладнень. При значенні цього співвідношення більше ніж одиниця, згідно з нашими даними, зростає ризик інтраопераційного розриву мікроаневризми. Так, у 2 випадках, коли мав місце інтраопераційний розрив, величина зазначеного співвідношення становила 1,54 і 1,19 витка/мм³. Тому оптимальним обрано співвідношення 1 виток/мм³.

Для визначення довжини спіралі з метою виключення ЦМ впроваджено формулу:

$$l = \pi R \times V, \quad (4.3.5)$$

де l — довжина спіралі;

R — середній розмір аневризми (розрахований за формулою 1);

V — кількість витків спіралі.

У цій формулі необхідну кількість витків спіралі (V) можна встановити шляхом обчислення об'єму ЦМ за формулою 4 та з урахуванням того, що виповнення аневризми повинно відповідати умові 1 виток/мм³.

Наприклад, при ЦМ розміром $1,89 \times 1,85 \times 1,82$ мм її об'єм становитиме $3,33$ мм³, середній розмір — $1,85$ мм. Отже, спіраль при введенні її в порожнину ЦМ зробить $3,33$ витка. При використанні мікроспіралі її довжина, розрахована за формулою 5 становитиме $3,14 \times 1,85 \times 3,33 = 19,3$ мм, тобто 2 см.

4.4. Інтраопераційна ангиопластика і тромболізис

При появі погіршення ангіографічної картини в наших хворих в дев'яти випадках інтраартеріально вводили 2 мл 2,5% розчину папаверину гідрохлориду, розведеного на 20 мл фізіологічного розчину NaCl. Введення папаверину виконували при відсутності ангіографічних ознак тромбозу. В семи випадках введення папаверину було ефективним, що свідчило про переважання церебрального вазоспазму в погіршенні ангіографічної картини. При появі ознак тромбозу в трьох випадках вводили комбінацію Папаверин+rt-РА, що виявилось ефективним в ангіографічному і в клінічному відношенні лише в одного хворого, якому інфузію розпочато в межах 10 хв. з моменту розвитку тромбозу. Комбінацію Папаверин+Гепарин вводили в шести випадках за відсутності rt-РА, часткової реканалізації судини досягнуто трьох випадках. В 4-х випадках проводилось механічне фрагментування тромбу. Таким чином, в 7 хворих використання тої чи іншої схеми не призвело до реканалізації артерії. Часткового чи повного відновлення кровоплину по артерії вдалося досягти у 11 (61,1%) з 18 хворих, яким проводилась внутрішньоартеріальна фармакотерапія (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Використані схеми проведення інтраартеріальної фармакотерапії при інтраопераційному церебральному вазоспазмі та тромбозі

	Папаверин		Папаверин+rt-РА		Папаверин+Гепарин	
Всього хворих	9		3		6	
Ефект	+	-	+	-	+	+/-
Кількість хворих	7	2	1	2	3	3

При використанні rt-РА в поєднанні з папаверином введення препарату розпочали в двох випадках в межах 40 хвилин з моменту розвитку тромбозу. В цих випадках не спостерігалось реканалізації артерії. Схема введення rt-РА в

наших випадках була наступною: загальна доза — 50 мг (0,6–0,7 мг/кг ваги тіла). Початкове введення — 10% дози (5 мг) — проводилось протягом 5 хвилин інтраартеріально. Введення решти дози (45 мг) — внутрішньовенно протягом наступної години. Геморагічних ускладнень не спостерігалось. Методика введення rt-PA нами обиралась на підставі аналізу наведених літературних даних.

Проведено аналіз показників густини та згортання крові у восьми пацієнтів з інтраопераційним тромбозом. Всі пацієнти в даній підгрупі були оперовані в найгострішому періоді САК. Летальність серед них склала 62,5%, померли 5 хворих, 3 залишились тяжко інвалідизованими. Отримані показники наведені в табл. 4.4.2.

Таблиця 4.4.2

Показники згортання крові у 8 хворих з тяжким тромбозом та післяопераційною ішемією

Час обстеження Показник	До операції	1-ша доба після операції	Норма
Гематокрит	50,3±3,1%	46,5±2,2%	40–48%
Активованій час рекальцифікації	58,5±2,5''	62,3±3,3''	60–120''
Протромбіновий індекс	87,9±3,2%	86,8±6,0%	80–100%
Толерантність плазми до гепарину	7'49''±19''	7'54''±20''	7–15'
Загальний фібриноген	4,1±1,2 г/л	3,6±0,5 г/л	2–4 г/л

Як видно з табл. 4.4.2, гематокрит на момент операції становив 50,3±3,1%, на першу добу після операції даний показник склав 46,5±2,2% (при нормі 40–48%), тобто погано піддавався інтенсивній корекції, яка проводилась усім хворим згідно протоколів 3-Г-терапії.

Балонна інтраопераційна ангіопластика проведена в 3-х випадках інтраопераційного спазму і тромбозу. Доброго клінічного ефекту досягнуто в одному випадку. Протокол проведення курації інтраопераційних ускладнень у хворі Г-ло, 53 роки, історія хвороби № 3095, спостереження №6 наводимо нижче:

Проведено контрольну ангіографію. Виявлено ознаки спазму, тромбозу стовбура правої СМА. Інтраартеріально введено 5 тис. Од. гепарину, 2 мл 2,5% папаверину, розведеного у 20 мл 0,9% фіз. розчину солі. Відмічено покращення кровоплину по М₁ сегменту та скроневого стовбуру правої СМА. Проведено механічну деструкцію тромба, інтраартеріально та в ділянку тромба за життєвими показами введено 15 мг Актелізе (лікарняний), що привело до певного тимчасового покращення кровоплину по правій СМА, котрий знову погіршився внаслідок прогресування вазоспазму. В ділянку спазмованих сегментів введено оклюзійний балонний катетер ScepterC 4,0x15 мм, проведено серію вазодилатацій, що привело до незначного покращення кровоплину по правій СМА. В ході операції використано 250 мл контрасту Візипак 320. Операцію вирішено припинити. Послідовно видалено мікрокатетерну систему. Продовжено інфузію 1 флакона Актелізе по прийнятій схемі внутрішньовенно. Проведено контрольну ангіографію правої ВСА в двох проекціях, утримується спазм правої СМА, сповільнення кровоплину, виповнення аневризми на попередньому рівні.

4.5. Тривале люмбальне дронування ліквору

Тривале дронування ліквору через люмбальний дренаж або шляхом повторних люмбальних пункцій проводилось у 39 хворих. З них несприятливий результат лікування (4–5 балів за мШР) становив 17,9%, а летальність склала 10,3%. В 16 хворих було проведено втручання МВ, в 20 — ЕС, а 3 не були оперовані.

Показники в даній групі нами порівняно із відповідними даними групи хворих загальної вибірки із несприятливим перебігом. В групі хворих, котрим проводилось дренування ліквору, середній ліжко-день склав $26,7 \pm 2,8$ (із несприятливим перебігом — $26,6 \pm 2,5$ доби, $p > 0,5$), при госпіталізації ступінь за Fisher становив $2,67 \pm 0,12$ (із несприятливим перебігом — $2,61 \pm 0,14$), клінічний ступінь за шкалою Hunt-Hess і WFNS склав відповідно $2,59 \pm 0,13$ ($2,53 \pm 0,14$, $p > 0,5$) і $2,05 \pm 0,18$ ($2,04 \pm 0,20$, $p > 0,5$), а на момент операції — $2,62 \pm 0,13$ ($2,71 \pm 0,15$, $p > 0,5$) і $2,09 \pm 0,17$ ($2,10 \pm 0,21$, $p > 0,5$). При виписці середній бал за мШР склав $3,15 \pm 0,20$ ($4,74 \pm 0,25$, $p < 0,01$) балів — див. табл. 4.5.1.

Таблиця 4.5.1

Клінічні та інструментальні дані у групі тривалого дренування ліквору

Час обстеження	При поступленні			На момент операції		мШР	
	Ліжко-день	Fisher	Hunt-Hess	WFNS	Hunt-Hess		WFNS
MEAN	26,7	2,67	2,59	2,05	2,62	2,09	3,15
$\pm m$	2,8	0,12	0,13	0,18	0,13	0,17	0,20

Таким чином, при вихідних клінічних та інструментальних показниках, як у групі із подальшим несприятливим перебігом, в групі хворих, яким проводилось дренування ліквору, результат лікування згідно мШР був достовірно кращим.

4.6. Прогноз реканалізації аневризм у віддаленому періоді

В наших хворих середній розмір аневризм (в форматі $a \times b \times c$) в групі 1 (стабільна оклюзія аневризми через 6 місяців) становив $5,1 \pm 0,7 \times 3,9 \pm 0,5 \times 3,8 \pm 0,5$ мм, а в групі 2 (нестабільна оклюзія аневризми через 6 місяців) — $6,8 \pm 0,5 \times 5,6 \pm 0,2 \times 5,4 \pm 0,2$ мм ($p = 0,07$; $p < 0,01$; $p = 0,01$ відповідно). Отримані статистичні дані наведені в табл. 4.6.1.

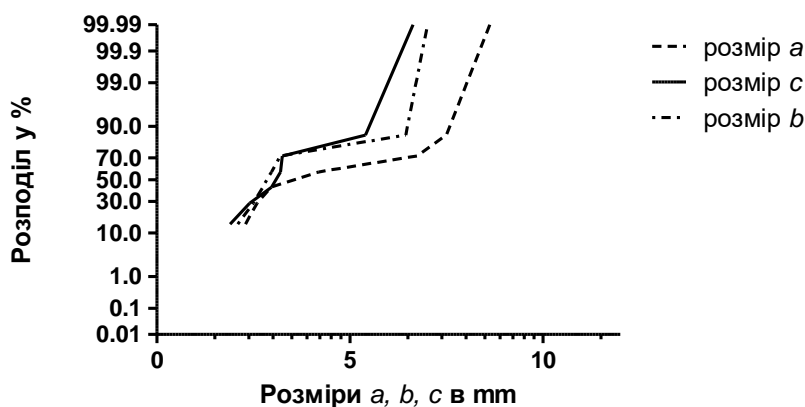
Таблиця 4.6.1

Середні розміри аневризми $a \times b \times c$ в обох групах в мм.

Розміри аневризми Статистичні показники	Група 1			Група 2		
	a	b	c	a	b	c
М	5,1	3,9	3,8	6,8	5,6	5,4
Медіана	4,2	3,0	3,2	6,3	5,6	5,3
$\pm SD$	2,8	2,1	2,0	1,9	0,8	0,8
N	18	18	18	16	16	16
Нижня персентиль	2,6	2,5	2,4	5,8	5,0	4,7
Верхня персентиль	7,5	6,5	5,4	8,0	6,2	6,0
$\pm m$	0,7	0,5	0,5	0,5	0,2	0,2

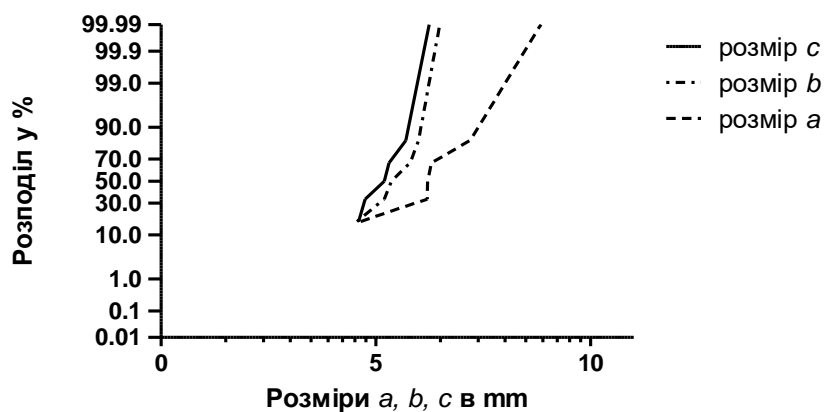
Отже, спостерігається тенденція до реканалізації аневризми більшого розміру, при цьому різниця є достовірною для розмірів b ($p < 0,01$) і c ($p = 0,01$). Співвідношення ширини тіла аневризми і ширини шийки в групі 1 становило $2,2 \pm 0,3$, а в групі 2 — $2,7 \pm 0,4$ ($p > 0,5$), тобто не відрізнялися достовірно. Як видно з табл. 1, середня зона значень розміру аневризми (між 25-ю і 75-ю персентиллями) в групі 1 знаходиться в наступних межах: для розміру a — 2,6–7,5 мм; b — 2,5–6,5 мм; c — 2,4–5,4 мм, а в групі 2, відповідно a — 5,8–8,0 мм; b — 5,0–6,2 мм; c — 4,7–6,0 мм. Графічні зображення нормування результатів по персентильній кривій наведені на рис. 4.6.1.

Гістограма розподілу розмірів аневризми в групі стійкої (тотальної) емболізації



А

Гістограма розподілу розмірів аневризми в групі нестійкої (субтотальної) емболізації



Б

Рис. 4.6.1. Нормування результатів по персентильній кривій. А — в групі 1. Б — в групі 2.

Важливим, на наш погляд, є також об'єм аневризми. При визначенні об'єму аневризми в групі 1 він в середньому становив $72,8 \pm 25,2$ мм³, а в групі 2 — $112,9 \pm 12,1$ мм³ ($p=0,82$), при цьому в групі 1 середня зона значень знаходилась в діапазоні 8,2–136,7 мм³, а в групі 2 — 80,1–174,2 мм³ (табл. 4.6.2).

Середній об'єм АА (в мм³) в обох групах

Група хворих	Група 1	Група 2
Статистичні показники		
М	72,8	112,9
Медіана	19,3	97,8
±SD	106,3	51,4
N	18	16
Нижня персентиль	8,2	80,1
Верхня персентиль	136,7	174,2
±m	25,1	12,1

Як відмічено нами раніше [42], виконання нескладних математичних розрахунків дозволяє встановити параметри церебральної мікроаневризми та оптимальні розміри мікроспіралі з метою її максимально безпечної і ефективною імплантації. Тому ми вважаємо, що розміри аневризми є важливими предикторами стійкості проведеної емболізації. Наведені нами дані показують, що фактором високого ризику реканалізації аневризми є їх неправильна (еліпсоподібна) форма, розміри 7,5×6,5×5,4 мм і більше, об'єм 136,7 мм³ і більше (зона високих результатів в групі 1, тобто вищих від верхньої 75-ї персентилі), на противагу аневризмам правильної (сферичної) форми, розмірами 5,8×5,0×4,7 мм і менше, об'ємом 80,1 мм³ і менше (зона низьких результатів в групі 2, тобто нижчих від нижньої 25-ї персентилі), коли ризик реканалізації є низьким. Зоною відносного ризику є діапазон розмірів аневризми 5,8–7,5×5,0–6,5×4,7–5,4 мм, її об'єму 80,1–136,7 мм³, тобто зона середніх значень (між 25-ю і 75-ю персентиліями), коли найскладніше прогнозувати ускладнення у вигляді реканалізації аневризми.

Таким чином, прогноз стабільності емболізації аневризми в кожному окремому випадку повинен базуватися на кількох критеріях, серед яких важливими є розмір, форма та об'єм аневризми, визначені під час операції.

Висновки до розділу 4

1. У хворих із геморагічним інсультом на ґрунті розривів внутрішньочерепних АА використання в комплексі терапії поліпептидних препаратів сприяє швидкій нормалізації біохімічних проявів окиснювального стресу, клітинної інтоксикації, запальної відповіді в термін формування ускладнень (на 4–12 добу захворювання).

2. Ускладнення, пов'язані з дисфункцією або поломкою інструментарію, виникають зазвичай не прогнозовано і становлять загрозу розвитку незворотних порушень кровопостачання, зокрема головного мозку.

3. Своєчасне використання технічних засобів і прийомів дозволяє досягти усунення уламків інструментів, а послідовність і характер їх використання не мають стандартизованого підходу, визначаються в ході операції і залежать від типу і локалізації стороннього об'єкта.

4. При наявності трубчатих сторонніх тіл, як то фрагменти катетерів, ефективним ендovasкулярним засобом видалення з судинного русла є їх катетеризація мікропровідником і фіксація на балоні, що дозволяє уникнути розширених судинних втручань.

5. Ендovasкулярне виключення ЦМ є безпечним та ефективним методом хірургічного лікування при використанні однієї мікроспіралі. Рекомендована нами щільність пакування ЦМ мікроспіраллю становить 1 виток на 1 мм³ її об'єму, що дозволяє шляхом виконання запропонованих нами математичних розрахунків, знаючи параметри ЦМ, встановити оптимальні розміри мікроспіралі.

6. У групі пацієнтів, оперованих в найгостріший період САК, де розвинулись інтраопераційні тромботичні ускладнення, які завершилися розвитком тяжкого інфаркту мозку (8 хворих), до операції та на першу добу після операції відмічено граничні показники згортання крові, які вказують на гіперкоагуляторний статус і погано піддаються інтенсивній медикаментозній корекції.

7. Церебральний вазоспазм та тромботичні ускладнення проявляються погіршенням ангіографічної картини і є грізними факторами несприятливого перебігу хірургічного втручання та захворювання в цілому, зумовлюючи високу летальність при їх розвитку — 27,8% (з 18 пацієнтів з подібними ускладненнями померли п'ятеро), унеможлиблює успішну емболізацію 38,8% випадків; при розвитку вказаних ускладнень виникають життєві покази до інтраартеріального введення вазодилітаторів (папаверину гідрохлориду) та до проведення тромболізу rt-PA в якомога раніші терміни.

8. Тривале дренивання ліквору супроводжувалось покращенням функціонального результату в групі хворих з вихідними клінічними та інструментальними показниками, еквівалентними показникам групи загальної вибірки із несприятливим перебігом.

9. Середній розмір аневризми в групі стійкої емболізації становив $5,1 \pm 0,7 \times 3,9 \pm 0,5 \times 3,8 \pm 0,5$ мм, а в групі нестійкої емболізації був достовірно більшим для двох взаємоперпендикулярних вимірів з трьох — $6,8 \pm 0,5 \times 5,6 \pm 0,2 \times 5,4 \pm 0,2$ мм ($p=0,07$; $p<0,01$; $p=0,01$ відповідно).

10. Фактором високого ризику реканалізації аневризми є їх неправильна (еліпсоподібна) форма, розміри $7,5 \times 6,5 \times 5,4$ мм, об'єм $136,7$ мм³ і більше, на противагу аневризмам правильної (сферичної) форми, розмірами $5,8 \times 5,0 \times 4,7$ мм, об'ємом $80,1$ мм³ і менше, коли ризик реканалізації є низьким.

11. Зоною відносного ризику є діапазон розмірів аневризми $5,8-7,5 \times 5,0-6,5 \times 4,7-5,4$ мм, її об'єму $80,1-136,7$ мм³, коли найскладніше прогнозувати ускладнення у вигляді реканалізації аневризми.

Результати проведених досліджень опубліковані в наступних статтях:

1. Внутрішньоартеріальна фармакотерапія та ранній інтраопераційний комбінований тромболізис при розвитку церебрального вазоспазму і тромбоішемічних ускладнень під час нейроендоваскулярних операцій / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. — 2012. — № 3–4. — С. 37–43.

2. Нетлюх А. М. Особливості хірургічного лікування церебральних мікроаневризм ендovasкулярним методом у гострий період субарахноїдального крововиливу / А. М. Нетлюх // Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. — 2014. — № 2. — С. 48—53.

3. Нетлюх А. М. Морфометричні фактори прогнозу віддаленої реканалізації внутрішньочерепних артеріальних аневризм після їх ендovasкулярного хірургічного лікування / А. М. Нетлюх // Клінічна хірургія. — 2015. — № 10. — С. 39—40.

4. Вплив препаратів поліпептидного походження на показники нейронального метаболізму при крововиливах на ґрунті розривів внутрішньочерепних артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький, Д. В. Щибовик // Міжнар. неврол. журнал. — 2015. — № 1. — С. 50—54.

5. Ускладнення ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань при розривах внутрішньочерепних артеріальних аневризм, спричинені поломкою інструментарію, та їх корекція / В. М. Шевага, В. М. Сало, А. М. Нетлюх [та ін.] // Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. — 2015. — № 4(14). — С. 76—82.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ І БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОМУ КРОВОВИЛИВІ ТА ПІД ВПЛИВОМ ДОНАТОРА НІТРОКСИДУ (L-АРГІНІН)

5.1. Морфологія оболонок головного мозку білих щурів

У інтактних тварин (білі щури групи А) в препаратах твердої мозкової оболонки (ТМО) видно, що вона має шарувату будову, утворена щільною оформленою волокнистою сполучною тканиною, яка представлена в основному колагеновими волокнами, невеликою кількістю еластичних волокон, клітинами сполучної тканини, в основному, фібробластами і аморфною міжклітинною речовиною (рис. 5.1.1), що відповідає даним літератури [162].

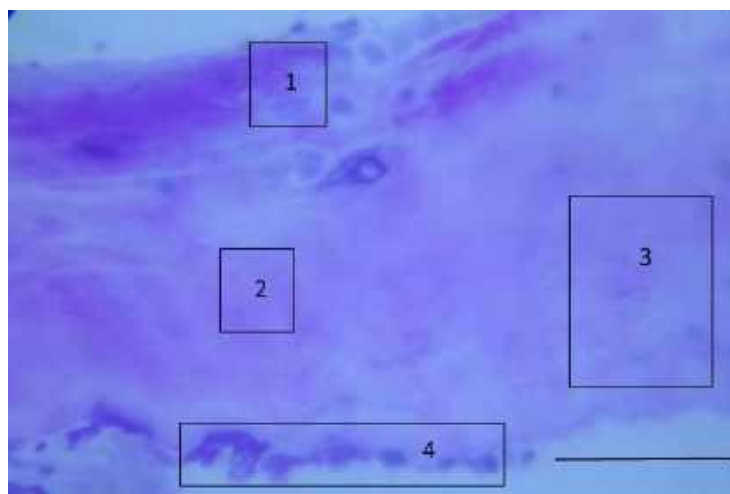


Рис. 5.1.1. Препарат твердої мозкової оболонки (поперечний зріз) білого щура в нормі. 1 — зовнішній покривний шар; 2 — колагенові волокна, невелика кількість еластичних волокон; 3 — міжклітинна речовина; 4 — внутрішній покривний шар. Фарбування: метиленовий синій-основний, масштабний відрізок 40 мкм.

Це туга, багата на волокна сполучна тканина, яка витримує механічні навантаження, характеризується розташуванням в тканинах для підтримки

міжклітинних структур. Розташування колагенових волокон забезпечує стійкість тканини до розтягу у всіх напрямках. Спорадично у такій тканині знаходять судини [108, 264].

При світлооптичній мікроскопії препаратів фрагментів ТМО головного мозку і мозку щурів із змодельованим САК в нашому дослідженні підтверджено наявність крововиливу, котрий локалізований в ділянці оболон головного мозку (рис. 5.1.2).

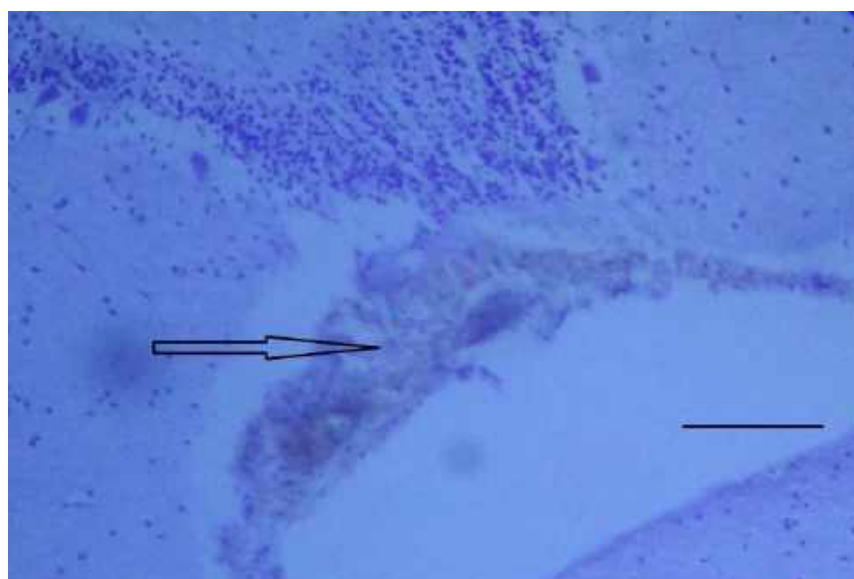


Рис. 5.1.2. Структурні елементи крововиливу (стрілка) на поверхні мозочка білого щура (група В). Забарвлення гематоксилін-еозином. Масштабний відрізок 40 мкм.

Ми також здійснили вимірювання товщини ТМО головного мозку білих щурів у наявних мікропрепаратах, у кожному з них зробили замір в 3–7 місцях залежно від особливостей мікропрепарату (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Середні значення товщини ТМО (в мкм) та її коливання у групах тварин

Група тварин	Група А	Група Б	Група В	Група Г
М	54,7	92,7*	118,1**	94,7*
SD	10,8	16,6	16,4	39,5
n	8	17	21	18
min	40	60	102	47,5
max	72	112,5	160	200
$\pm m$	3,8	4,0	3,6	9,3

Примітка. n — загальна кількість вимірювань у кожній групі; * — вірогідна відмінність ($p < 0,05$) у порівнянні з групою А (інтактні тварини); ** — вірогідна відмінність у порівнянні з групою Б (тварини після субокципітального введення NaCl 0,9%) і Г (тварини з змодельованим крововиливом і терапією донатором NO (L-аргінін)).

Товщина ТМО у інтактних тварин (група А) коливалась у межах 40–72 мкм, в середньому становила $54,7 \pm 3,8$ мкм. При гістологічному дослідженні ТМО в нормі (рис. 5.1.1) колагенові волокна розташовуються організовано, в певному порядку, в кілька шарів один над іншим. У кожному шарі хвилеподібно вигнуті пучки колагенових волокон, що йдуть паралельно в одному напрямку, який не співпадає з напрямом колагенових волокон у сусідніх шарах. Окремі пучки колагенових волокон переходять з одного шару в інший, пов'язуючи їх між собою. Крім пучків колагенових волокон виявлені еластичні волокна, що співпадає з даними літератури [108].

На рис. 5.1.3.А спостерігається порушення орієнтації мікрОВОлокон колагенового каркасу ТМО після введення фіз.розчину, а після введення аутокрові (рис 5.1.3.Б) окрім цього, має місце лейкоцитарна інфільтрація оболон, порушення регулярності структури волокон сполучної тканини.

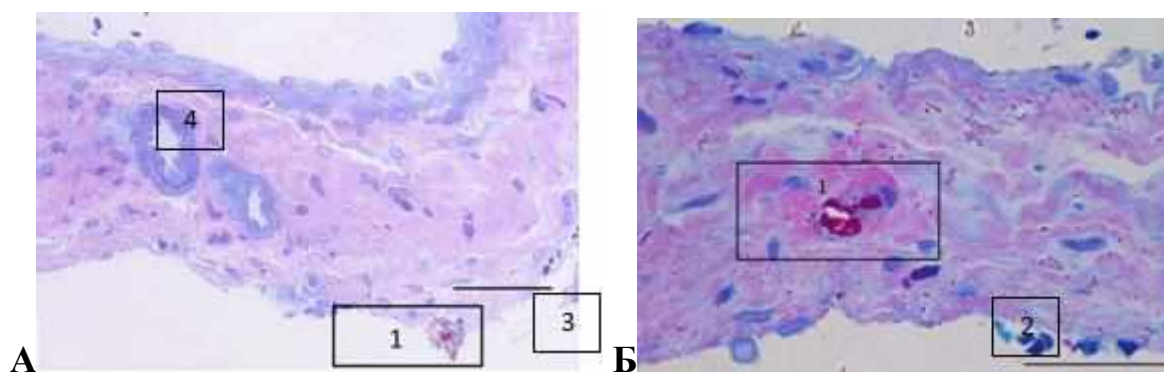


Рис. 5.1.3. Мікропрепарат твердої мозкової оболонки білого щура (поперечний зріз): А — після інтрацистернального введення 0,9% розчину NaCl; Б — після інтрацистернального введення аутокрові. 1 — апоптична клітина; 2 — внутрішній покривний шар ТМО; 3 — фрагмент арахноїдальної оболонки; 4 — артеріола. Забарвлення: метиленовий синій-основний фуксин, масштабний відрізок 40 мкм.

Колагенові волокна при забарвленні метиленовим синім-основним фуксином мають червоне забарвлення, а еластинові — темно-фіолетове (рис. 5.1.3). При перегляді мікропрепарату ТМО тварин з крововиливом групи В (рис. 5.1.3.Б) на її периферії також візуалізуються ділянки пухкої сполучної тканини з інфільтрацією еритроцитами і фрагменти арахноїдальної оболонки та артеріоли на поперечному зрізі. Введення фізіологічного 0,9% розчину NaCl тваринам (група Б) призводило до набряку ТМО і вірогідного збільшення її товщини до $92,7 \pm 4,0$ мкм ($p < 0,001$) у порівнянні з інтактними тваринами (група А). Товщина ТМО у тварин групи В після введення аутокрові становила $118,1 \pm 3,6$ мкм, тобто показник у групі В вірогідно відрізнявся від групи А ($p < 0,001$) і від групи Б ($92,7 \pm 4,0$ мкм, $p < 0,01$). При цьому серійне вимірювання товщини ТМО в п'яти різних мікропрепаратах тварин групи В не виявило між ними вірогідних відмінностей, середнє значення товщини ТМО становило $115,0 \pm 3,3$, $106,0 \pm 1,3$, $106,7 \pm 1,7$, $115,7 \pm 1,5$ і $141,5 \pm 7,6$ мкм ($p > 0,05-0,5$) відповідно.

В групі В спостерігаються зміни внутрішнього шару ТМО: порушена регулярність колагенових волокон, наявний інтерстеційний набряк (рис. 5.1.4).

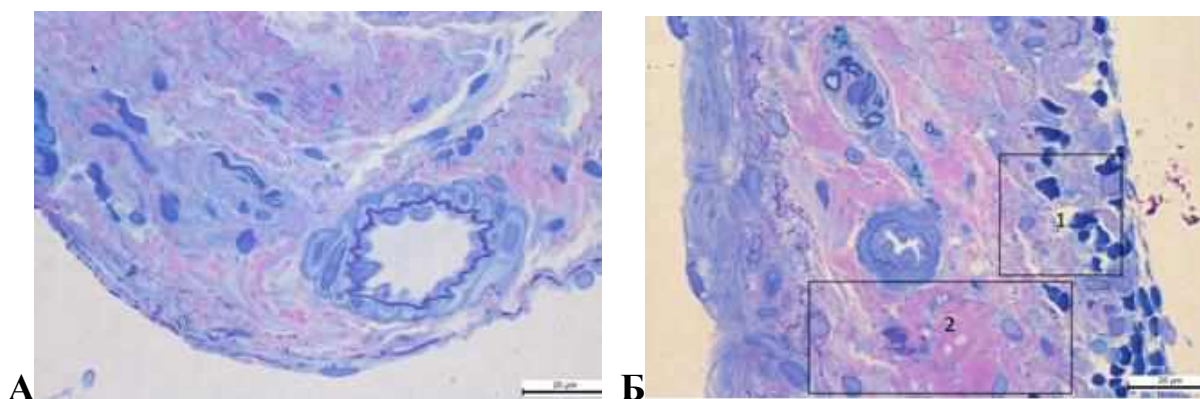


Рис. 5.1.4. Мікропрепарат ТМО головного мозку білих щурів. Поперечний зріз. А — після введення 0,9% розчину NaCl; Б — після введення аутокрові. 1 — інтерстиційний набряк; 2 — нерегулярні та фрагментовані колагенові волокна. Зabarвлення: метиленовий синій-основний фуксин. Масштабний відрізок — 20 мкм

Артеріоли ТМО після введення фізіологічного 0,9% розчину NaCl реагують набряком адвентиції, розширенням периваскулярного простору. Після ін'єкції аутокрові, окрім цього, в артеріолах відмічається неоднорідність, набряк та потовщення м'язового шару стінки артеріоли, гіперплазія ендотеліального шару артеріол (рис 5.1.5).

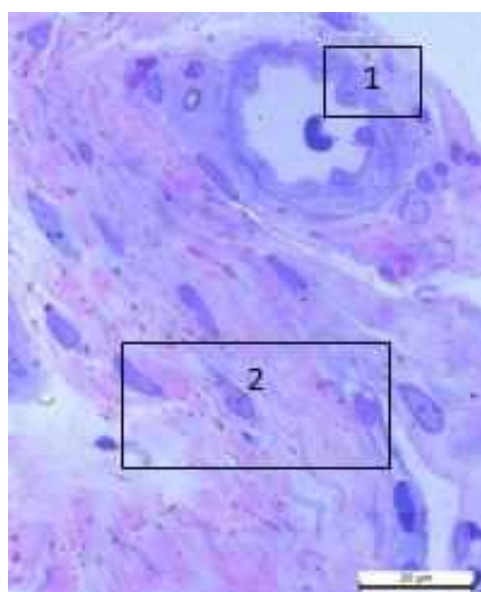


Рис. 5.1.5. Мікропрепарат твердої оболони головного мозку білих щурів. Ангіоспазм артеріоли ТМО після введення артеріальної аутокрові; *1* — набряк адвенциї, гіперплазія ендотелійного шару артеріол у групі В; *2* — порушення регулярності структури волокон сполучної тканини. *Забарвлення: метиленовий синій-основний фуксин. Масштабний відрізок 20 мкм.*

Звертають на себе увагу зміни морфології дрібних кровоносних судин в ділянці оболонок, які проявляються у вигляді спазму, а також гіперхроматоз ядер їх ендотеліоцитів.

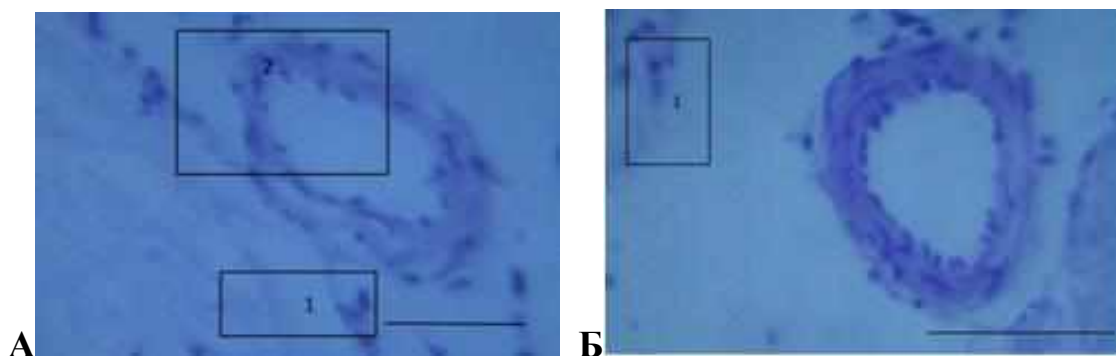


Рис. 5.1.6. Мікропрепарат артеріол кори головного мозку білих щурів. А — після ін'єкції аутокрові (група В); Б — після ін'єкції аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін) (група Г). *1* — фрагменти арахноїдальної оболони; *2* — набряк адвенциї, гіперплазія ендотелійного шару артеріол у групі В. *Забарвлення: гематоксилін-еозин, масштабний відрізок — 40 мкм.*

У групі Г (рис. 5.1.6.Б) відмічається потовщення гладком'язового шару артеріол за рахунок набряку, проте ядра міоцитів упорядковані відповідно до їх спіралеподібної орієнтованості в товщі медії, веретеноподібної форми, а ядра ендотеліоцитів нормохромні, рівномірно розташовані вздовж базальної мембрани.

5.2. Патологічні зміни мікроструктури сенсомоторної кори головного мозку білих щурів при експериментальному субарахноїдальному крововиливі та експериментальних впливах

При перегляді макропрепаратів головного мозку інтактних щурів поверхня мозку є блідо-рожевою, чітко простежуються поверхневі артерії з наявними розгалуженнями 1-го порядку, без ознак гіперемії (рис. 5.2.1.А).

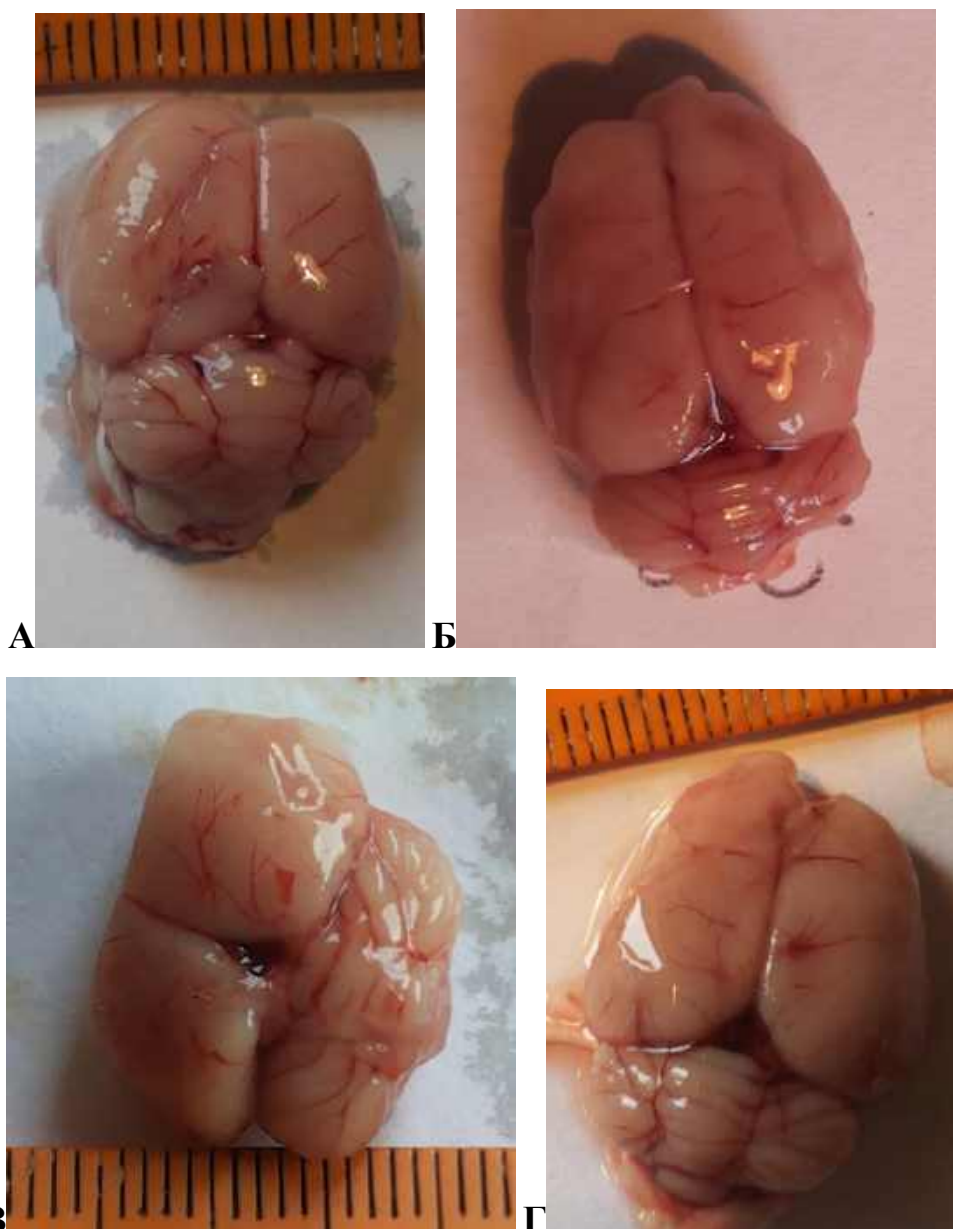


Рис. 5.2.1. Макропрепарати головного мозку білих щурів. А — інтактних (група А); Б — після введення фіз. розчину 0,9% NaCl (група Б); В — після введення аутокрові (група В); Г — після введення аутокрові і

терапії донатором NO (група Г). *Мікрофотографії, фотокамера Sony, x3,8 разів.*

При перегляді макроскопічних препаратів (див. рис. 5.2.1.Б) у групі Б не відмічено практично жодних змін, у групі В (рис. 5.2.1.В) звертає на себе увагу блідість поверхні мозку, що є проявом дифузного ангіоспазму. У групі Г поверхня мозку блідо-рожева, відзначається гіперемія (рис. 5.2.1.Г).

Проведено також мікрофотографування поверхні головного мозку щурів усіх груп в ділянці сенсомоторної кори під великим побільшенням (x30) з використанням оптичного і цифрового побільшення. В інтактних тварин колір поверхні мозку блідо-рожевий, діаметр піальних артерій (рис. 5.2.2.А) рівномірний, дрібні артерії та артеріоли візуалізуються нечітко. В тварин групи Б (рис. 5.2.2.Б) відмінностей картини поверхні мозку порівняно з інтактними тваринами нами не відмічено.

На мікрофотографіях головного мозку білих щурів групи В нами відмічено гіперемію поверхні мозку (рис. 5.2.2.В) та мікроангіоспазм преартеріолярних сегментів.

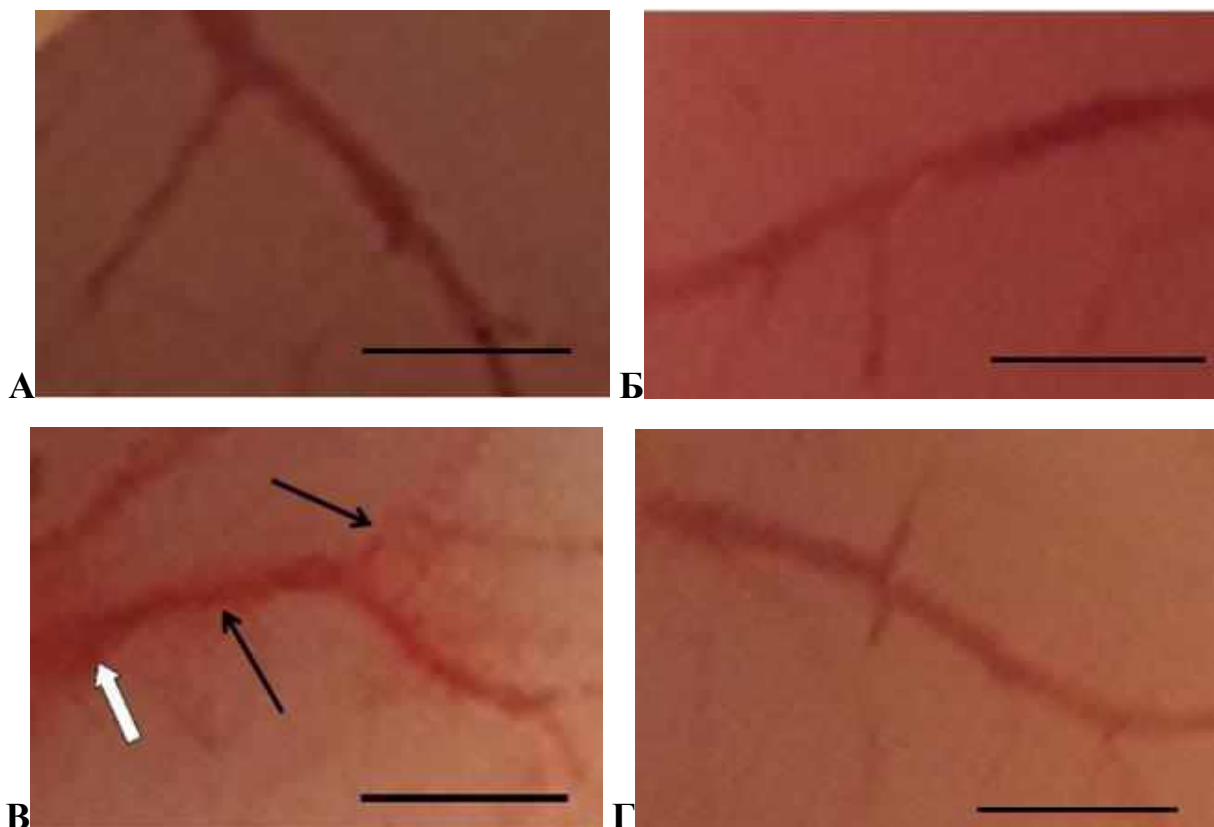


Рис. 5.2.2. Мікрофотографії поверхні головного мозку білих щурів. А — інтактних; Б — після введення фіз. розчину 0,9% NaCl; В — після введення аутокрові; Г — після введення аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін). Біла стрілка — дилатація піальних артерій, гіперемія; чорні стрілки — мікроангіоспазм преартеріолярних сегментів. Масштабний відрізок — 1 мм.

В тварин групи Г ознак ангіоспазму не спостерігалось, судини кри головного мозку мають рівномірний калібр, як і в групах А і Б (рис. 5.2.2.Г). Наявні ознаки крововиливу та гіперемія поверхні мозку (рис. 5.2.3).



Рис. 5.2.3. Мікрофотографія макропрепарату поверхні головного мозку білого щура групи Г. Масштабний відрізок — 1 мм.

При перегляді мікропрепаратів на малому збільшенні (рис. 5.2.4) після забарвлення гематоксилін-еозином в інтактних тварин тіла нейронів внутрішнього пірамідного шару кори головного мозку мають форму, близьку до трикутної. В нормі нейрони кори головного мозку щурів розташовані у вигляді колонок, мають чітку структурованість (рис. 5.2.4.А), що корелює з даними літератури [100]. Гліальні клітини нормохромні, округлої форми.

Після ін'єкції фіз. розчину 0,9% NaCl через 8–9 діб відмічався набряк тканини головного мозку, розширення перичелюлярних просторів навколо

нейронів і клітин макроглії. Відмічено також гіпоксію головного мозку, що проявлялось в округлості тіл нейронів. Вказані зміни спостерігалися і в головному мозкові тварин після ін'єкції аутокрові (рис. 5.2.4.В), хоча спостерігалися також нейрони, які перебували в стані виснаження, зменшені в розмірах і частково зморщені. Такі клітини знаходяться в стані парабіозу або некробіозу.

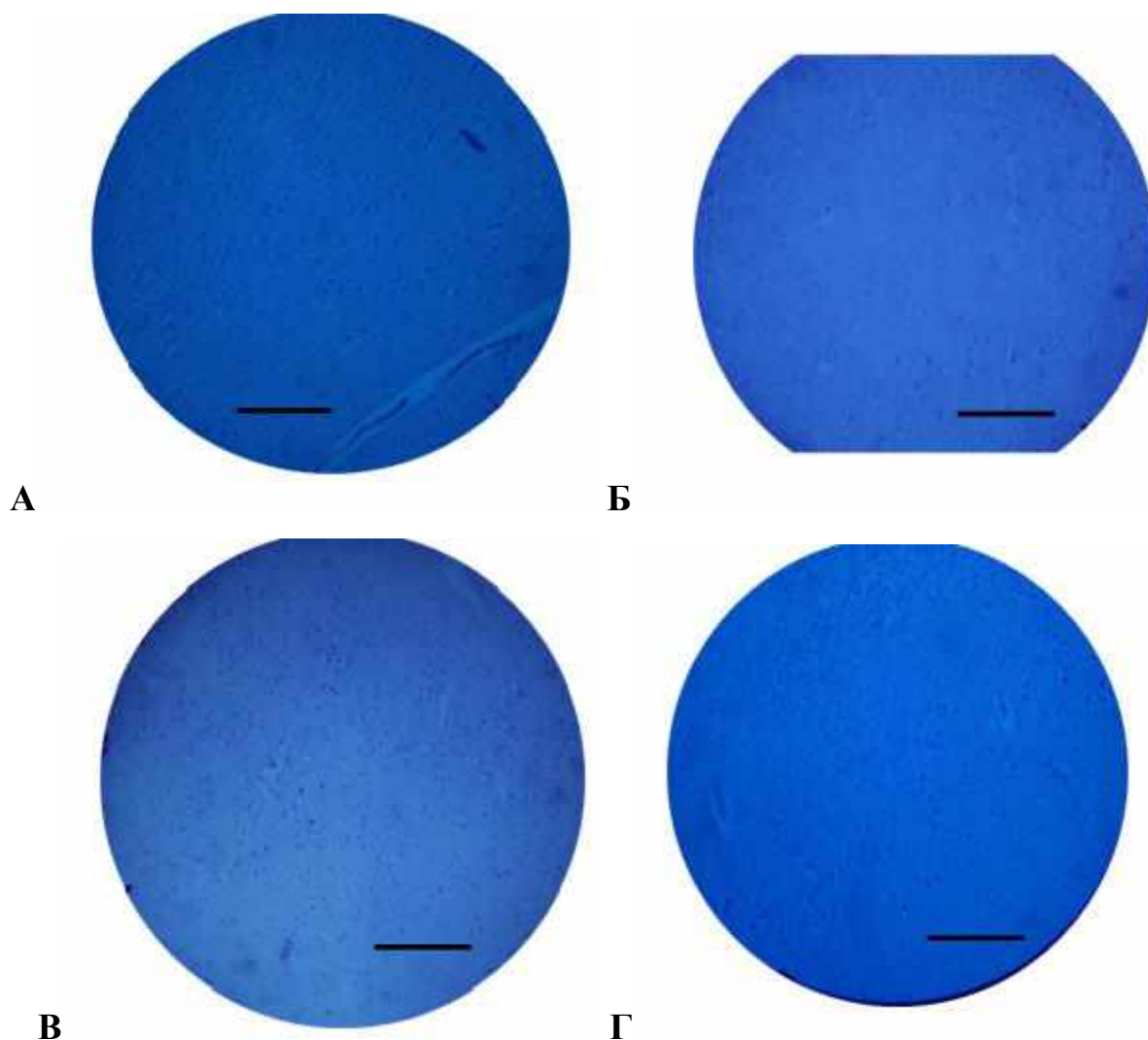


Рис. 5.2.4. Мікропрепарат сенсомоторної кори щурів. А — в нормі; Б — після введення фіз. розчину 0,9% NaCl; В — після введення аутокрові; Г — після введення аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін). *Забарвлення: гематоксилін-еозин, масштабний відрізок — 200 мкм.*

Вказані вище зміни краще спостерігаються при перегляді мікропрепаратів під великим збільшенням (рис. 5.2.5).

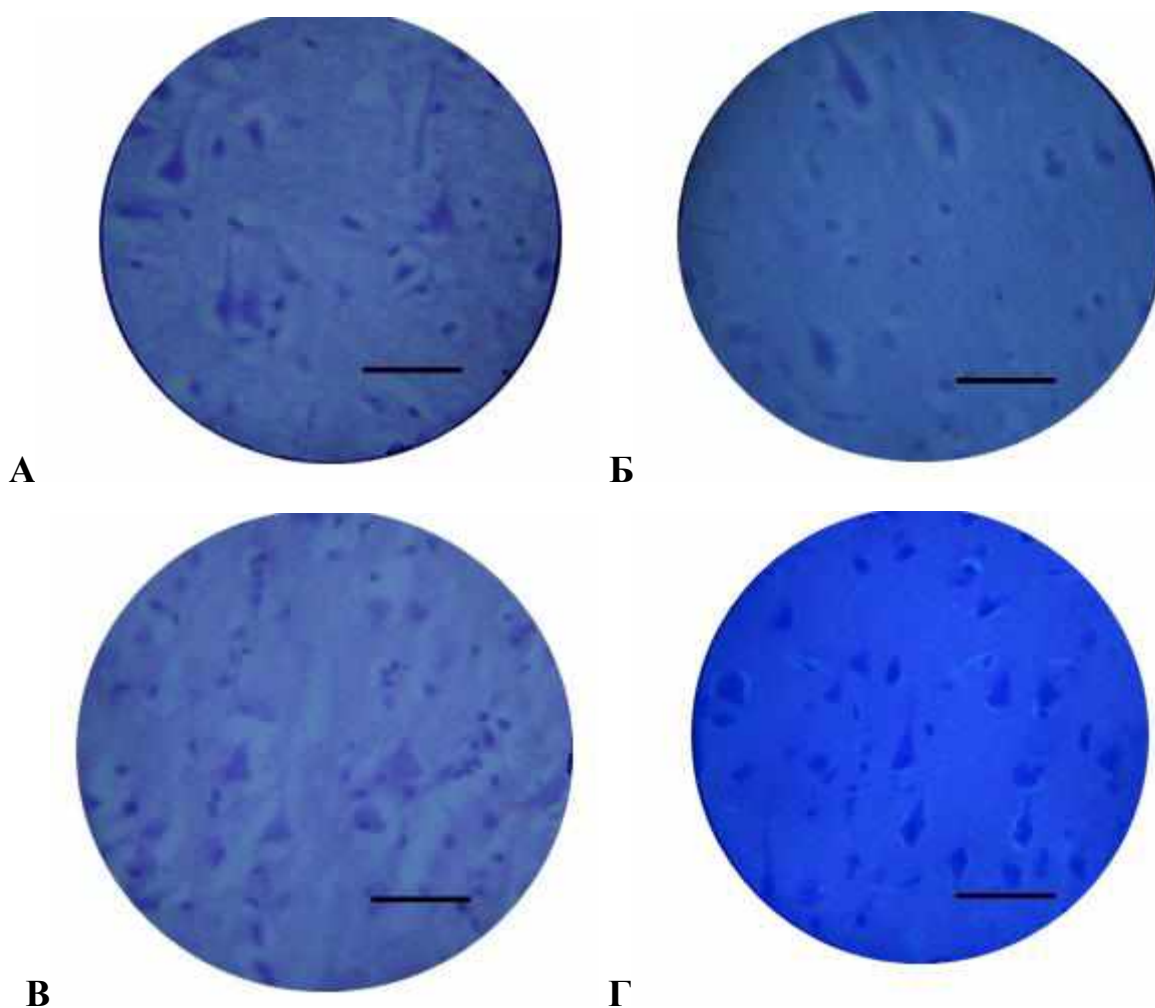


Рис. 5.2.5. Мікропрепарат сенсомоторної кори головного мозку білих щурів. А — в нормі; Б — після введення фіз. розчину 0,9% NaCl; В — після введення аутокрові; Г — після введення аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін). Фарбування: гематоксилін-еозин, масштабний відрізок — 40 мкм.

При вимірюванні площі поверхні пірамідних нейронів V шару сенсомоторної кори встановлено, що в інтактних тварин вона становить $466,3 \pm 33,5$ мкм². Після введення фіз.розчину у групі Б площа поверхні нейронів склала $559,6 \pm 19,4$ мкм² ($p=0,05$), тобто не змінилась достовірно. Введення аутокрові супроводилось достовірним зростанням площі поверхні нейронів до $623,1 \pm 36,0$ мкм² ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою А, а в порівнянні з групою Б достовірних відмінностей не відмічено ($p>0,1$). В групі Г

спостерігається достовірне збільшення площі поверхні нейронів порівняно з інтактними тваринами контрольної групи А ($p < 0,001$) до $641,1 \pm 28,6$ мкм², а з іншими групами тварин відмінності носили недостовірний характер. Вказані дані наведені у табл. 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

**Площа поверхні пірамідних нейронів гангліонарного шару
сенсомоторної кори півкуль головного мозку щурів, в мкм²**

Площа	Група А	Група Б	Група В	Група Г
М	466,3	559,6	623,1	641,1
SD	183,3	106,2	215,7	156,9
N	30	30	36	30
MIN	226,1	381,1	251,5	507,3
MAX	694,7	694,9	973,4	926,2
±m	33,5	19,4	36,0	28,6

При вимірюванні об'єму пірамідних нейронів V шару сенсомоторної кори встановлено, що в інтактних тварин він становить $654,5 \pm 66,5$ мкм³. Після введення фіз. розчину 0,9% NaCl у групі Б об'єм нейронів склав $777,7 \pm 46,9$ мкм³ ($p > 0,1$), тобто не змінився достовірно. Введення аутокрові супроводилось достовірним зростанням об'єму нейронів до $949,8 \pm 78,0$ мкм³ ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою А, в порівнянні з групою Б достовірних відмінностей не відмічено ($p = 0,07$). В групі Г спостерігається статистично значуще більший об'єм нейронів порівняно з інтактними тваринами контрольної групи А ($p < 0,001$) і тваринами групи Б ($p = 0,03$) до $994,1 \pm 64,7$ мкм³, а в порівнянні з тваринами групи В відмінностей не виявлено. Вказані дані наведені у табл. 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

Об'єм пірамідних нейронів сенсомоторної кори півкуль головного мозку щурів, в мкм³

Площа	Група А	Група Б	Група В	Група Г
M	645,5	777,7	949,8	994,1
SD	364,5	257,1	467,7	354,2
N	30	30	36	30
MIN	201,0	411,6	226,8	683,6
MAX	1177,5	1171,8	1779,3	1656,6
±m	66,5	46,9	78,0	64,7

На мікропрепараті тварин групи В під великим збільшенням (гематоксилін-еозин, $\times 600$) можна було спостерігати в одній клітині різні зміни, або в одному полі зору побачити нейрони, що знаходяться на різних стадіях патологічного процесу. Після ін'єкції крові з наступним введенням препарату (рис. 5.2.5.Г) тіла нейронів здебільшого однорідні за розміром і формою, яка наближена до трикутної, окремі нейрони оточені розширеним перицелюлярним простором, але більша частина нейронів, як і клітин макроглії, мають близьку до нормальної структуру і перицелюлярну зону, відмічаються окремі лакуни навколо гліоцитів.

Нейроплазма при фарбуванні гістопрепаратів за Нісслем має глибоку малянок. Нервові клітини в групах А і Б вирізняються округлою формою, з великими, світло-голубими ядрами (рис. 5.2.6.А, 5.2.6.Б). Ядерця розташовані по центру ядра, невеликих розмірів, забарвлені у синій колір. На 8-му добу досліду після введення фізіологічного 0,9% розчину NaCl в корі головного мозку білих щурів (група Б) відзначали зниження вмісту хроматофільної речовини у цитоплазмі зірчастих клітин (рис. 5.2.6.Б). В групі В з'являються нейрони з конденсованим хроматином, що утворював конгломерати у вигляді

дрібних зерен, що зумовлює інтенсивне забарвлення цитоплазми (рис. 5.2.6.В). Ядра зірчастих клітин видовженої форми, блідо-голубого кольору, в яких погано проглядаються ядерця, цитоплазма стоншена, зерниста, що вказує на дрібноміхурцеву дистрофію зірчастих нейронів. Цитоплазма пірамідних клітин заповнена прозорими міхурцями, різними за величиною. Тіла пірамідних нейронів набувають неправильної округло-трикутної форми.

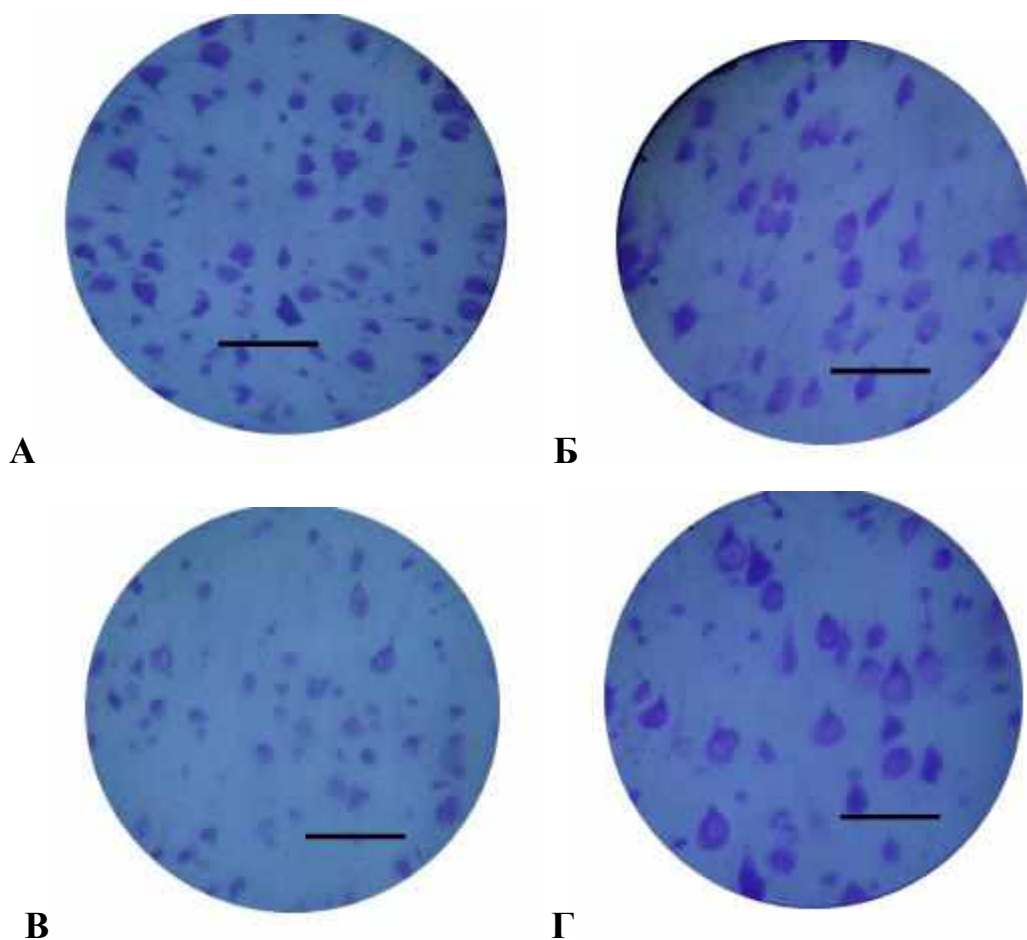


Рис. 5.2.6. Мікропрепарат сенсомоторної кори головного мозку білих щурів. А — в нормі; Б — після введення фіз. розчину 0,9% NaCl; В — після введення артеріальної аутокрові; Г — після введення аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін). *Забарвлення за Нісслем, масштабний відрізок — 40 мкм.*

В групі Б (рис 5.2.6.Б) перікаріони пірамідних нейронів мають овальну форму, хроматофільна субстанція рівномірно розподілена, дещо вища її

щільність по периферії клітини. В групі В (рис. 5.2.6.В) наявні нейрони, в котрих тигроїдна речовина скупчена у вигляді кількох глибок, її забарвлення гіпохромне, форма тіла нейронів округла, ядро зміщене до периферії цитоплазми. Такі зміни свідчать про набухання клітин, центральний і сегментарний хроматоліз, ектопію ядра, що є ознаками подразнення нейрона (за класифікацією Ніссл), або ретроградної дегенерації [127]. В групі Г (рис. 5.2.6.Г) структура хроматофільної субстанції близька до групи Б. Тіла нейронів мають округлу форму, що вказує на набубнявіння нервових клітин в даній групі, яке виражене в більшій мірі, ніж у групі Б. В групі В (рис. 5.2.6.В) гліальні клітини мають різну інтенсивність забарвлення, розміри та форму, і втрачають вид клітинної «мантії», чого не відмічено при перегляді мікропрепаратів інших груп тварин, в т.ч. групи Г. В препаратах тварин груп А, Б і Г навколо нейронів помітна «мантійна» оболонка, яка представлена невеликою кількістю гліальних клітин.

5.3. Морфологічні зміни різних відділів судинного русла головного мозку білих щурів в умовах експериментального субарахноїдального крововиливу і після терапії донатором нітроксиду

5.3.1. Світлооптична мікроскопія

Діаметр магістральних артерій, що потрапили в дослідження, коливався від 72,9 до 163,8 мкм, становлячи в середньому $124,9 \pm 11,7$ мкм, товщина стінки — $27,8 \pm 1,5$ мкм, внутрішній діаметр — $69,9 \pm 3,9$ мкм.

В інтактних тварин (рис. 5.3.1.1) досліджені зразки магістральних артерій каротидного басейну, середній зовнішній діаметр вивчених зразків судин склав $137,2 \pm 26,7$ мкм, товщина артеріальної стінки — $28,9 \pm 3,9$ мкм, внутрішній діаметр артерії — $76,5 \pm 3,2$ мкм.

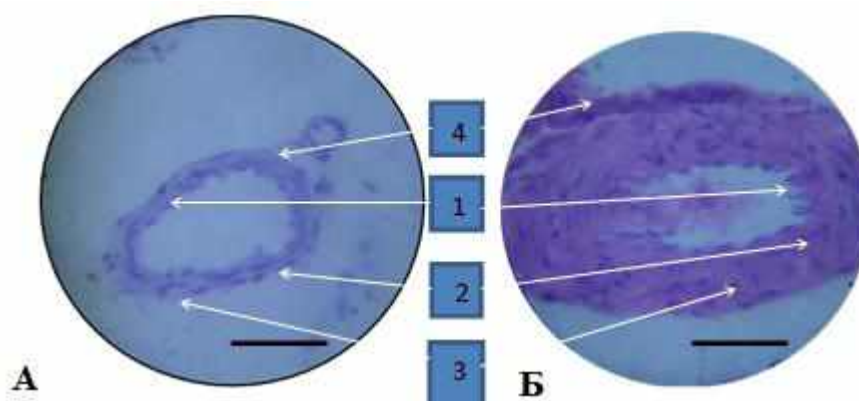


Рис. 5.3.1.1. Мікропрепарати артерії — гілок ВСА інтактних тварин (група А): А — ПМА; Б — СМА. 1 — ендотелій; 2 — базальна еластична мембрана; 3 — ядра гладкомязових клітин; 4 — адвентиція. Фарбування: гематоксилін-еозин, $\times 600$, масштабний відрізок 50 мкм.

В групі А інтима зібрана в складки, ендотеліальні клітини витягнуті уздовж поздовжньої осі судини (рис. 5.3.1.1). Підендотеліальний шар слабо розвинутий. За ендотеліальним покривом знаходиться базальна мембрана, що складається з тонких еластичних і колагенових волокон, переважно поздовжньо спрямованих, і візуалізується нечітко. Середня оболонка артерії складається з гладком'язових клітин, розташованих по пологій спіралі, між якими знаходиться невелика кількість сполучнотканинних клітин типу фібробластів і волокон (колагенових і еластичних). Зовнішня оболонка складається із пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, в якій сполучні волокна мають переважно косий і поздовжній напрямок. У цій оболонці зустрічаються нерви і кровоносні судини, що живлять її стінку. По мірі зменшення діаметра артерії всі її оболонки стоншуються. Кількість м'язових клітин і еластичних волокон в середній оболонці також поступово зменшується.

В групі Б помітних змін в мікроструктурі судинної стінки при світловій мікроскопії нами виявлено не було (рис. 5.3.1.2). Середній зовнішній діаметр вивчених зразків судин склав $131,1 \pm 6,2$ мкм (в групі 1 — $137,2 \pm 26,7$ мкм, $p > 0,5$), товщина артеріальної стінки — $27,2 \pm 1,1$ мкм ($28,9 \pm 3,9$ мкм, $p > 0,5$), внутрішній діаметр артерії — $76,2 \pm 3,5$ мкм ($76,5 \pm 3,2$ мкм в групі 1, $p > 0,5$).

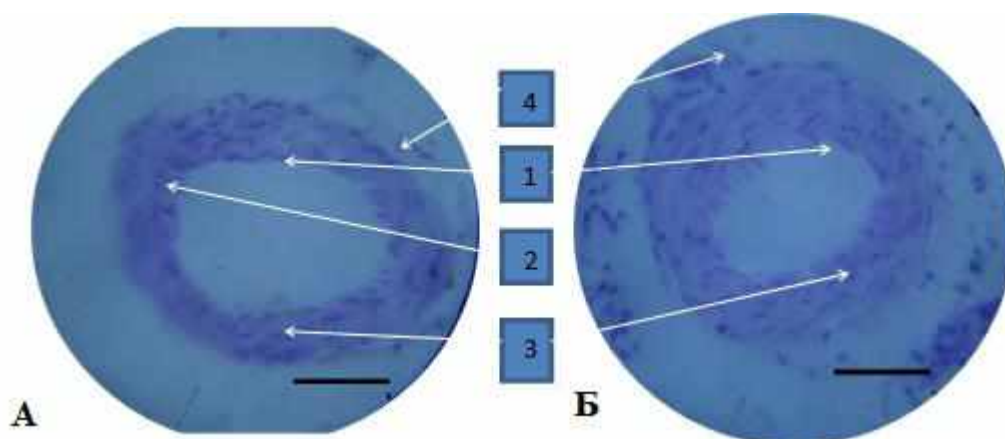


Рис. 5.3.1.2. Мікропрепарати артерій — гілок ВСА тварин після цистернального введення 0,9% розчину NaCl (група Б): А — ПМА; Б — СМА. 1 — інтима; 2 — базальна еластична мембрана; 3 — м'язова оболонка; 4 — адвентиція. *Забарвлення: гематоксилін-еозин, мітка 50 мкм.*

Одним із основних варіантів морфологічних змін у групі В було утворення повздожніх складок стінки судини, що виступають в її просвіт і звужують його, за рахунок чого він набував зірчастого вигляду з фестончастим внутрішнім периметром. Цей феномен був обумовлений змінами в м'язовому шарі і проявлявся звивистістю внутрішньої еластичної мембрани. Зміни у внутрішній еластичній мембрані зводилися до розшарування, розволокнення, збільшення звивистості, іноді — потовщення (рис.5.3.1.3).

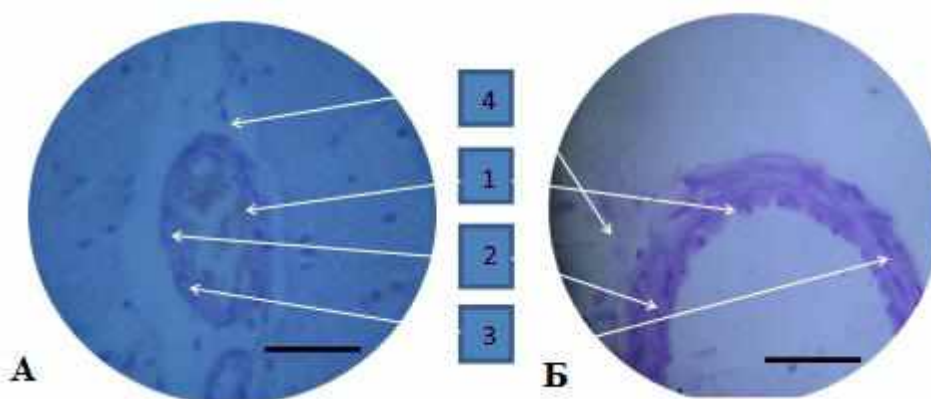


Рис. 5.3.1.3. Артеріальний вазоспазм. Мікропрепарати артерій — гілок ВСА тварин після введення аутокрові (група В): А — ПМА; Б —

СМА. 1 — ендотелій; 2 — базальна еластична мембрана; 3 — ядра гладком'язових клітин; 4 — адвентиція. Гематоксилін-еозин, масштабний відрізок 50 мкм.

Отже, в групі В спостерігаються зміни, характерні для вазоспазму, що приводить до деформації стінки артерії, зменшення її просвіту. Практично на усіх зрізах артерій визначається деформація ядер міоцитів з їх трансформацією з витягнуто-овальних в округлі або неправильної форми (рис.5.3.1.3.А, 5.3.1.3.Б).

На поперечних зрізах складчастість медії носить форму овальних і округлих бухт, що визначають звитість внутрішнього контура судини, м'язові клітини в складках втрачають властиву їм орієнтацію (рис. 5.3.1.3.А). У м'язовій оболонці, в більшості наших спостережень у групі В, мали місце набряк медії, розшарування міжм'язових просторів у вигляді зон підвищеної оптичної прозорості за рахунок некрозів лейоміоцитів (рис 5.3.1.3.А, стрілка 3). Загибель значної кількості гладком'язових клітин призводила до часткової деструкції середньої оболонки артерії. В більшості артерій тварин групи В середня оболонка була стоншена або відсутня. Вони були неправильної (фестончастої) форми, із звуженнями просвіту на одних ділянках і розширенням — на інших (рис. 5.3.1.3.А, 5.3.1.3.Б). При цьому потовщена і випрямлена внутрішня еластична мембрана в деяких місцях прилягає безпосередньо до зовнішнього шару (рис. 5.3.1.3.А, стрілка 2).

Патологічні зміни були нами виявлені в усіх шарах судинної стінки групи В. Найпостійнішим феноменом було ушкодження ендотелію. Спостерігається формування порожнин у внутрішньому шарі судини. У всіх спостереженнях відмічена зміна форми і орієнтації ендотеліоцитів, а так само їх часткове злущування (рис 5.3.1.3.А, 5.3.1.3.Б, стрілки 1). Ендотеліоцити набували вертикальної орієнтації по відношенню до внутрішньої еластичної мембрани. Внаслідок порушення міжклітинних зв'язків і зв'язків з базальною мембраною виявлялася повна або часткова десквамація ендотелію з оголенням

субендотеліального шару. Реактивні зміни, які спостерігались в інтимі, так само як і пристінкове тромбоутворення, розцінювалися нами як ознаки прижиттєвості тих змін, що виявлялися. Середній зовнішній діаметр досліджених артерій в групі В становив $112,9 \pm 40,0$ мкм, товщина судинної стінки складала $22,8 \pm 1,9$ мкм, і була недостовірно меншою, ніж в інтактних тварин групи А ($28,9 \pm 3,9$ мкм, $p > 0,15$), а внутрішній діаметр складав $71,6 \pm 11,5$ мкм, не відрізнявся достовірно від групи А ($76,5 \pm 3,2$ мкм, $p > 0,5$).

В тварин групи Г середній зовнішній діаметр артерій становив $124,8 \pm 9,3$ мкм, товщина судинної стінки становила $30,7 \pm 1,6$, і була достовірно більшою, ніж в тварин групи В ($22,8 \pm 1,9$, $p < 0,05$), а внутрішній діаметр становив $63,5 \pm 4,0$ мкм, не різнився достовірно з групою В ($71,6 \pm 11,5$ мкм, $p > 0,5$), і був достовірно меншим, ніж в групі А ($76,5 \pm 3,2$ мкм, $p < 0,05$). Відзначається потовщення гладком'язового шару артерій унаслідок набряку, але ядра ендотеліоцитів нормохромні, рівномірно розташовані вздовж базальної мембрани (рис. 5.3.1.4). Остання має пластинчасту структуру, без явних ознак звивистості. Відповідно, ядра міоцитів є упорядкованими згідно їхньої спіралеподібної орієнтованості в товщі медії, веретеноподібної форми. Відсутні десквамація епітелію, порожнини в товщі середнього шару артерії, що свідчить про відсутність явищ некрозу гладком'язових клітин за рахунок тривалого ангіоспазму.

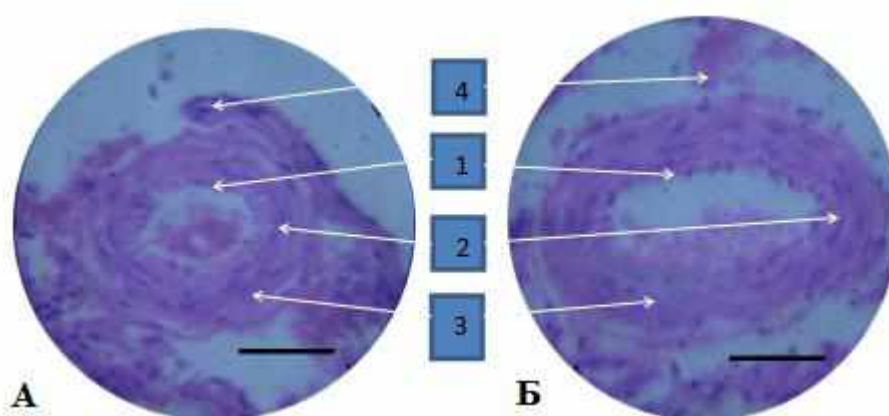


Рис. 5.3.1.4. Мікропрепарати артерій — гілок внутрішньої сонної артерії тварин після введення аутокрові та терапії донатором NO (L-аргінін) (група Г): А — ПМА; Б — СМА. 1 — інтима; 2 — базальна

еластична мембрана; 3 — м'язова оболонка; 4 — адвентиція.
Гематоксилін-еозин, мітка 50 мкм.

Морфометричні дані стосовно артерій по всіх групах експериментальних тварин наведені в табл. 5.3.1.1.

Таблиця 5.3.1.1

Морфометричні показники артерій шурів в сегменті М1 середньої мозкової артерії (в мкм)

	Група А		Група Б		Група В		Група Г	
	Товщина стінки	Діаметр артерії	Товщина стінки	Діаметр артерії	Товщина стінки	Діаметр артерії	Товщина стінки	Діаметр артерії
М	28,9	137,2	27,2	131,1	22,8	112,9	30,7	124,8
м	3,9	26,7	1,1	6,2	1,9	40,0	1,6	9,3

Таким чином, при експериментальному САКу на 9-ту добу в мікропрепаратах чітко візуалізуються ознаки тривалого ангіоспазму, а саме звивистість базальної мембрани, що призводить до відшарування, часткової десквамації ендотелію, пристінкового тромбоутворення, появи порожнин в товщі середньої оболонки артерії внаслідок некрозів лейоміоцитів, що корелює із даними літератури [74, 75].

5.3.2. Електронна мікроскопія. Гемато-енцефалічний бар'єр

В групі А (інтактні тварини) при електронно-мікроскопічному аналізі ультратонких зрізів сенсо-моторної кори головного мозку виявлено капіляри, просвіти яких заповнюють плазма крові та поодинокі еритроцити. В склад стінки капілярів входять ендотеліальні клітини, субендотеліальний шар, базальна мембрана, перицити. До базальної мембрани капілярів вузьким прошарком прилягають основна речовина сполучної тканини, відростки

астроцитів, колагенові волокна, мікрогліоцити. Базальна мембрана капілярів із прилеглою основною речовиною сполучної тканини була в тісному контакті із одним шаром відростків астроцитів, які формували її астроцитарну оболонку (рис. 5.3.2.1). Наші дані співпадають з даними літератури [101].

Морфометричні параметри капілярів були наступними: середній внутрішній діаметр капілярів складав $4,2 \pm 1,5$ мкм, а висота ендотеліоцитів (розмір в напрямі, перпендикулярному стінці судини) складала в середньому 405 ± 32 нм (табл. 5.3.2.1, рис. 5.3.2.1). Отримані нами дані корелюють з літературними [49], де діаметр капілярів автори оцінюють в $5,85 \pm 0,12$ мкм.

Таблиця 5.3.2.1

Морфометричні параметри капілярів тварин групи А, в нм

Показник	Товщина ендотелію	Діаметр капілярів
MEAN	405	4212
MEDIAN	420	2975
SD	101	4051
N	10	7
$\pm m$	32	1531

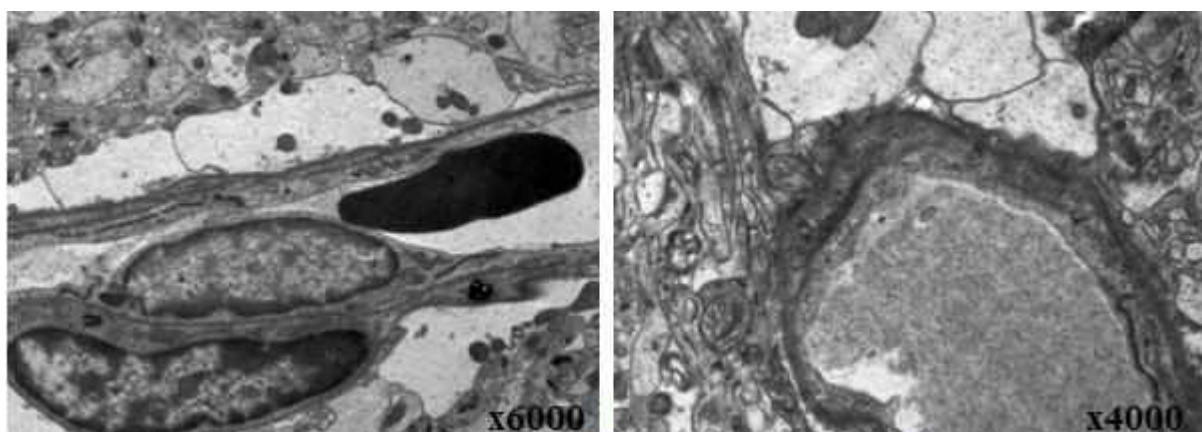


Рис. 5.3.2.1. Електронні мікрофотографії. Капіляри кори головного мозку інтактних білих щурів (група А).

Відомо з літератури, що ендотеліальні клітини завдяки здатності швидко набубнявлювати і потім, віддаючи рідину, зменшуватися по висоті, можуть змінювати величину проствіту капіляра, що впливає на проходження через нього формених елементів крові. Крім того, в цитоплазмі ендотеліоцитів виявлені мікрофіламенти, що зумовлюють їх скоротливі властивості [12, 81]. Подібні зміни з боку ендотелію щурів ми спостерігали при експериментальних впливах.

В групі Б ділянках цитоплазма ендотеліальних клітин була стоншеною, насиченою електроннощільними гомогенними масами, які місцями зливались з дезорганізованою базальною мембраною капілярів. Контури базальної мембрани звернені до сполучної тканини, були рівними, а звернені до ендотелію — хвилеподібними, на окремих ділянках розпливчатими (рис. 5.3.2.2). Спостерігались зміни з боку відростків протоплазматичних астроцитів, що проявлялося розширенням їх ламел, зниженням електронної щільності цитоплазми (вказані стрілками).

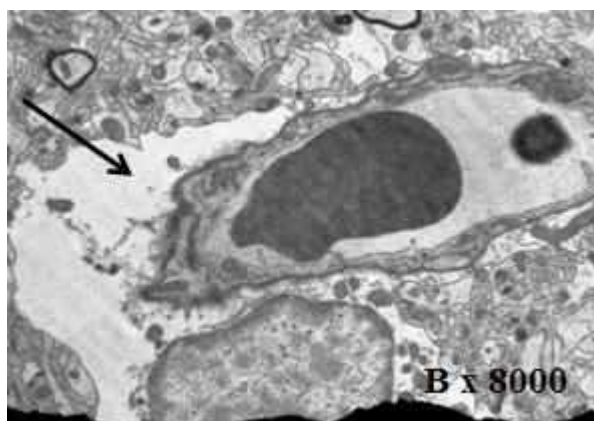
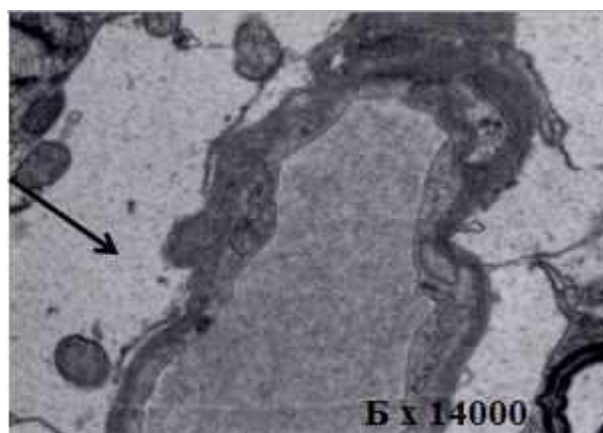
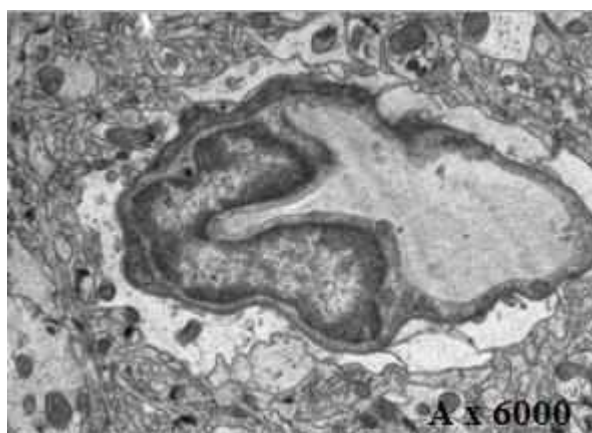


Рис. 5.3.2.2. Електронні мікрофотографії. Особливості порушення структури ГЕБ. Капіляри кори головного мозку білих щурів після введення 0,9% розчину (група Б). Стрілками вказані відростки протоплазматичних астроцитів.

Середній внутрішній діаметр капілярів складав $3,7 \pm 0,4$ мкм, не відрізняючись від групи А ($4,2 \pm 1,5$ мкм, $p > 0,5$), а висота ендотеліоцитів (розмір в напрямі, перпендикулярному стінці судини) складала в середньому 317 ± 19 нм, і була достовірно меншою, ніж в інтактних тварин групи А (405 ± 32 нм, $p < 0,05$) — табл. 5.3.2.2.

Таблиця 5.3.2.2

Морфометричні параметри капілярів тварин групи Б

Показник	Товщина ендотелію, в нм	Діаметр капілярів, в мкм
MEAN	317	3,7
MEDIAN	318	3,0
SD	108	1,7
VALID_N	31	15
$\pm m$	19	0,4

Таким чином, введення фіз. розчину супроводжувалось змінами з боку ендотелію капілярів у вигляді його достовірно меншого вертикального розміру.

В групі В спостерігаються зони розшарування, лізису, звивистості базальної мембрани (рис 5.3.2.3.А), інвагінації ендотеліоцитів в просвіт капіляра (рис. 5.3.2.3.В), зниження електронної щільності цитоплазми відростків протоплазматичних астроцитів, розташованих периваскулярно (рис. 5.3.2.3.Б). Відмічається стаз еритроцитів інтракапілярно (рис. 5.3.2.3.В). При цьому люмінальна поверхня ендотеліальних клітин формує хвилеподібної форми рельєф із значними інвагінаціями у просвіт капіляра (рис. 5.3.2.3.В). Просвіти капілярів вміщують скупчення плазми крові підвищеної електронної

щільності (рис. 5.3.2.3.Б) та скупчення деформованих еритроців (рис. 5.3.2.3.В). Перицити, що прилягають до описаних ділянок ендотеліальних клітин, мають підвищену електронну щільність та своїми кортикальними шарами були поєднані із гомогенною масою розрихленої базальної мембрани (рис. 5.3.2.3.А).

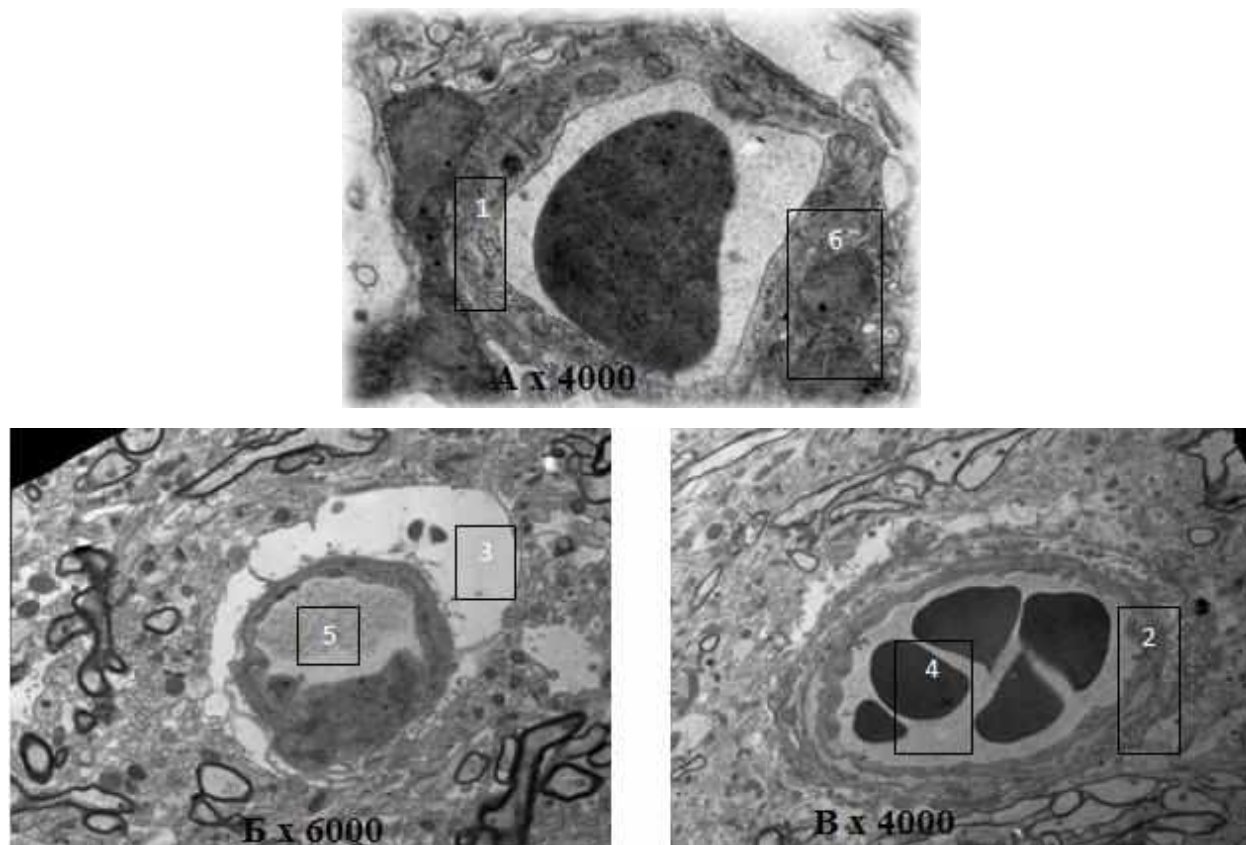


Рис. 5.3.2.3. Електронні мікрофотографії. Капіляри кори головного мозку білих щурів після введення в потиличну цистерну аутокрові (група В). 1 — звивистість базальної мембрани; 2 — інвагінації ендотеліоцитів в просвіт капіляра; 3 — зниження електронної щільності цитоплазми відростків протоплазматичних астроцитів, розташованих периваскулярно; 4 — стаз еритроцитів інтракапілярно; 5 — скупчення в капілярі плазми крові підвищеної електронної щільності; 6 — перицити підвищеної електронної щільності.

Діаметр капілярів в середньому становив в групі В $6,3 \pm 0,9$ мкм, не відрізняючись достовірно порівняно з групою А ($4,2 \pm 1,5$, $p > 0,5$), а

вертикальний розмір ендотеліоцитів становив 791 ± 94 нм і був достовірно вищим, ніж у тварин групи А (405 ± 32 нм, $p < 0,001$) — табл. 5.3.2.3.

Таблиця 5.3.2.3

Морфометричні параметри капілярів тварин групи В

Показник	Товщина ендотелію, в нм	Діаметр капілярів, в мкм
MEAN	791	6,3
MEDIAN	742	6,2
SD	450	2,7
VALID_N	23	10
$\pm m$	94	0,9

Вказані зміни свідчать про розвиток у відповідь на крововилив набряку тканин, зокрема перикапілярних структур, котрі складається в першу чергу із відростків астроцитів. Прилеглі до стінок капілярів астроцитарні відростки мали розширені, відмінні від ламелоподібної форми профілі та частково лізовану цитоплазму. В ній виявлялись скупчення автофаголізосом, фрагменти пошкодженого гранулярного ендоплазматичного ретикулуму.

Збільшення висоти ендотеліоцитів свідчить про їх набряк, зумовлений посиленням внутрішньоклітинного транспорту, дифузії води між мозком і кровоносною системою, збільшенням кількості піноцитозних пухирців (рис. 5.3.2.4), що в комплексі свідчить про підвищення функціональної активності ендотелію як прояв ендотелійної дисфункції, і про підвищення проникності судинної стінки [12, 81] та є морфологічними проявами порушення функції та збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

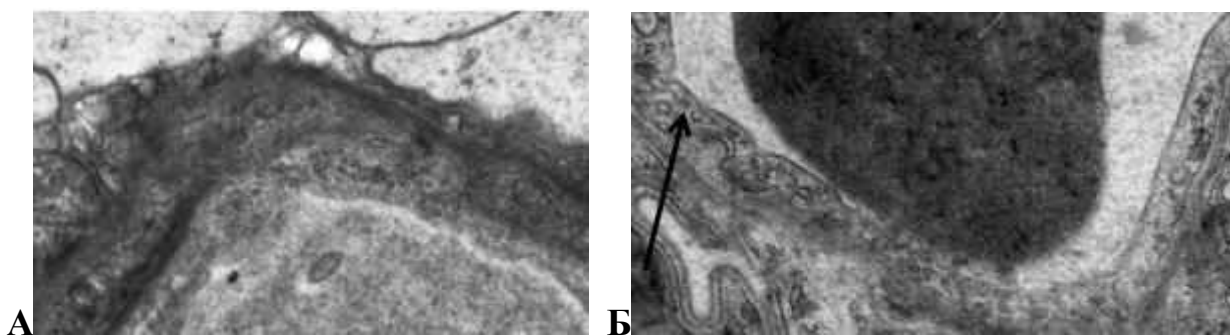


Рис. 5.3.2.4. Електронні мікрофотографії. Капіляри кори головного мозку білих щурів. Збільшення кількості везикул в цитоплазмі ендотеліоцитів тварин групи В (вказано стрілкою): А — капіляр тварини групи А, $\times 8000$; Б — капіляр тварини групи В, $\times 8000$.

В групі Г на 9-ту добу базальна мембрана однорідна, відмічаються локальні потовщення і десквамація ендотелію. Щільність цитоплазми астроцитів близька до такої в групі А. Кількість везикул в цитоплазмі ендотеліоцитів зменшується порівняно з препаратами тварин групи В. Поверхня ендотеліоцитів в просвіті капіляра була гладкою, без інвагінацій в формі кавеол, електронна щільність цитоплазми близькою до групи А, висота рівномірною. Перикапілярні відростки астроцитів мали чітко структуровану цитоплазму, хоча з ознаками набряку, за рахунок чого втрачалась ламелярність їх форми, спостерігалось потовщення астроцитарної оболонки (рис. 5.3.2.5).

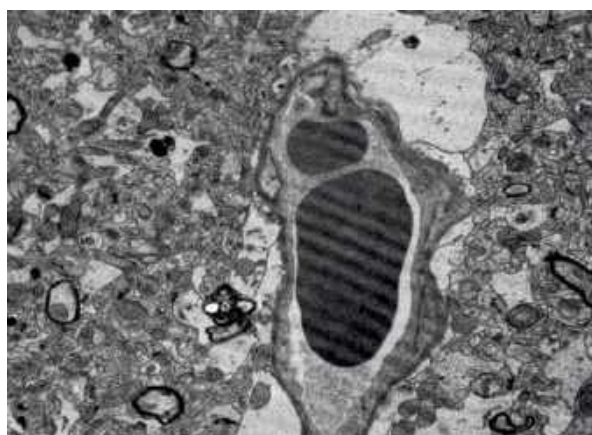


Рис. 5.3.2.5. Електронна мікрофотографія. Капіляр тварини групи Г (після введення аутокрові і терапії донатором NO), $\times 6000$.

Діаметр капілярів в групі Г в середньому становив $3,9 \pm 1,0$ мкм, не відрізняючись достовірно від групи В ($6,3 \pm 0,9$ мкм, $p > 0,1$) і порівняно з групою А ($4,2 \pm 1,5$, $p > 0,5$), а вертикальний розмір ендотеліоцитів становив 463 ± 55 нм, був достовірно нижчим, ніж в групі В (791 ± 94 нм, $p = 0,02$) і не відрізнявся від показника тварин групи А (405 ± 32 нм, $p > 0,5$) — табл. 5.3.2.4.

Таблиця 5.3.2.4

Морфометричні параметри капілярів тварин групи Г

Параметр	Товщина ендотелію, нм	Діаметр капілярів, мкм
MEAN	463	3,9
MEDIAN	469	3,0
SD	175	2,1
VALID_N	10	4
$\pm m$	55	1,0

В нормі в нейропілі та поблизу нейронів (рис. 5.3.2.6.А) виявлялися олігодендроцити, цитоплазма була низької електронної щільності, містила поодинокі органели. Цитоплазма олігодендроцитів була при цьому електронноосвітлою та бідною на цитоплазматичні органели, хоча окремі ділянки їх вміщували поодинокі мітохондрії та групи каналів ендоплазматичного ретикулуму. Хроматин рівномірно розподілений, дещо вища щільність каріоплазми відзначена по периферії ядра.

В групі Б при деякому віддаленні від капілярів в глибину нейропіля виявляються поодинокі олігодендроцити із частково чи майже повністю лізованою цитоплазмою (рис. 5.3.2.6.Б). Ядра таких олігодендроцитів, особливо їх периферійні частини хроматину, мали нечіткі контури, були представлені гомогенними електроннощільними масами.

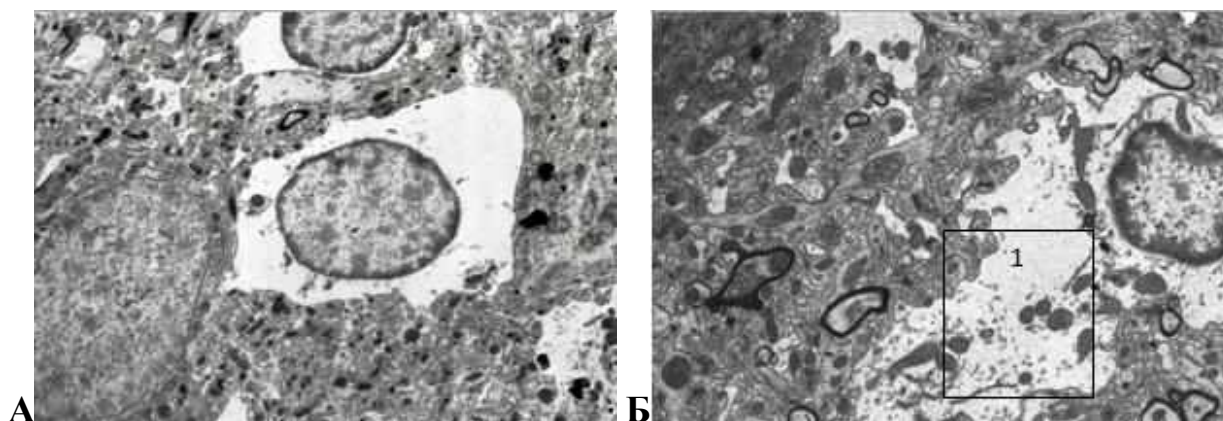


Рис. 5.3.2.6. Електронна мікрофотографія. Олігодендроцит кори головного мозку білого щура: А — група А, інтактний $\times 4000$; Б — група Б, цитоліз (позначено 1) олігодендроцита, $\times 6000$.

Ядра олігодендроцитів в групі В (рис. 5.3.2.7) займали більшу частину протопласту, були наповнені в основному еухроматином, який по периферії обмежувався каріотекою. Для каріотеки характерним було те, що її зовнішня ядерна мембрана часто утворювала трубочки великого діаметру, які простягались в цитоплазму. Довколишній нейропіль відрізнявся від групи А вищою електронною щільністю та сплюсненням, ущільненим розташуванням відростків гліоцитів та безмієлінових волокон, що викликане інтерстиційним набряком.

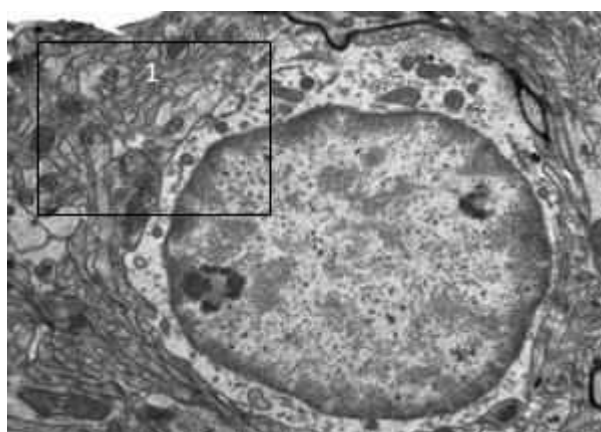


Рис. 5.3.2.7. Електронна мікрофотографія. Олігодендроцит кори головного мозку білого щура, група В $\times 8000$. 1 — інтерстиційний набряк: підвищення електронної щільності та сплюснення, ущільнене розташування відростків гліоцитів та безмієлінових волокон.

В системі нейропіля тварин групи Г (рис. 5.3.2.8) для олігодендроцитів характерним було їх високе порівняно з групою А ядерно-цитоплазматичне співвідношення. При цьому ядра були заповнені однорідними масами еухроматину, що по периферії обмежувався каріотекою. В електронно-світлій цитоплазмі таких клітин виявлялись в значній, більшій, ніж в групі А, кількості рибосоми, полісоми і мітохондрії. Плазматична мембрана вказаних олігодендроцитів в ряді ділянок була нерівною, з випинанням в добколишній екстрацелюлярний простір. З нею межував нейропіль, який по щільності розташування волокон наближався до зразків групи А.

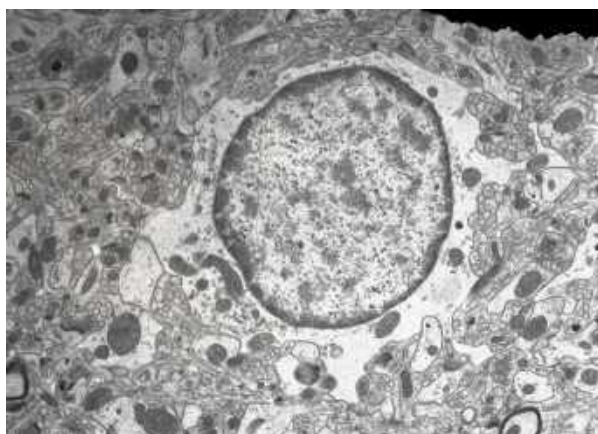


Рис. 5.3.2.8. Олігодендроцит кори головного мозку білого щура, електронна мікрофотографія, група Г, $\times 6000$.

5.4. Поведінкові реакції і біохімічні показники в тварин з експериментальним субарахноїдальним крововиливом та їх зміни під впливом терапії донатором нітроксиду (L-аргінін)

5.4.1. Поведінкові реакції тварин

Як встановлено, нерухомість у “Відкритому полі” може бути індикатором високої напруги (стресу) [112].

Ін'єкція фіз. розчину в потиличну цистерну приводила до недостовірного зниження горизонтальної рухової активності щурів з $19,0 \pm 11,4$ до $12,8 \pm 9,1$ квадратів. Спостерігалось також тенденція до зниження дослідницької активності з $5,25 \pm 1,38$ до $2,75 \pm 1,11$ нірок ($p > 0,5$). Решта показників змін не зазнавали (табл. 5.4.1.1).

Таблиця 5.4.1.1

Поведінкові реакції щурів до і після введення фіз. розчину

Час визначення	Початкові показники						Кінцеві показники					
	Гори зонт	Центр	Верт	Нірки	Бол юси	Завмирання, с	Гори зонт	Центр	Верт	Нірки	Бол юси	Завмирання, с
MEAN	19,0	1	1,3	5,25	2,3	94,0	12,8	0,5	0,75	2,75	1,3	92,8
$\pm m$	11,4	—	1,3	1,38	0,5	16,3	9,1	0,3	0,8	1,1	0,48	15,3

Ін'єкція аутокрові в потиличну цистерну приводила до недостовірного зниження горизонтальної рухової активності щурів з $19,6 \pm 7,0$ до $12,8 \pm 3,4$ квадратів. Спостерігалось достовірне зниження дослідницької активності з $6,38 \pm 0,82$ до $2,25 \pm 0,45$ нірок ($p < 0,01$). Решта показників достовірних змін не зазнавали (табл. 5.4.1.2).

Таблиця 5.4.1.2

Поведінкові реакції щурів до і після введення ауто крові

Час визначення	Початкові показники						Кінцеві показники					
	Гори зонт	Центр	Верт	Нірки	Бол юси	Завмирання, с	Гори зонт	Центр	Верт	Нірки	Бол юси	Завмирання, с
MEAN	19,6	0,9	3,0	6,38	1,9	69,0	11,6	0,9	1,6	2,25	1,4	86,4
$\pm m$	7,0	0,1	1,1	0,82	0,5	8,0	3,4	0,1	0,4	0,45	0,4	10,2

Ін'єкція аутокрові в потиличну цистерну і терапія донатором NO (L-аргінін) супроводжувались достовірним зниженням горизонтальної рухової активності щурів з $24,3 \pm 7,5$ до $7,0 \pm 2,7$ квадратів ($p < 0,05$). В групі В вихідний рівень горизонтальної активності був суттєво нижчим, становив $19,6 \pm 7,0$

квадратів, а період завмирання дещо коротшим. Спостерігалось достовірне зниження дослідницької активності з $5,25 \pm 1,31$ до $2,13 \pm 0,52$ нірок ($p < 0,05$) і тенденція ($p > 0,1$) до зменшення кількості вертикальних стійок з $4,88 \pm 1,83$ до $1,75 \pm 0,7$ шт. Тривалість періодів завмирання і грумінгу зросла недостовірно з $72,6 \pm 11,6$ до $104,0 \pm 10,1$ с ($p > 0,05$). Решта показників достовірних змін не зазнавали (табл. 5.4.1.3).

Таблиця 5.4.1.3

**Поведінкові реакції щурів до і після введення аутокрові та терапії
донатором NO (L-аргінін)**

Час визначення	Початкові показники						Кінцеві показники					
	Гори зонт	Центр	Верг	Нірки	Бол юси	Завмирання, с	Гори зонт	Центр	Верг	Нірки	Бол юси	Завмирання, с
MEAN case 2-21	24,25	0,5	4,875	5,25	2,625	72,6	7	0,375	1,75	2,125	2,375	104
$\pm m$	7,5	0,19	1,84	1,31	0,78	11,6	2,66	0,18	0,7	0,52	0,50	10,1

Відмінності в групі Г можна пояснити тим, що у вибірку попали «неемоційні» щури, для яких характерний низький рівень дефекації і висока рухливість, а в групи 2 і 3 — «емоційні» щури, які характеризуються високим рівнем дефекації і низькою рухливістю, що корелює з даними літератури про зниження під впливом хронічного стресу горизонтальної активності у високоактивних щурів [148]. Ймовірно, позитивний вплив донатора NO на активність щурів в значній мірі нівелювався стресом від щоденного, протягом 8 діб, інтраперитонеального введення препарату.

5.4.2. Біохімічні зміни в експериментальних тварин

Дослідження біохімічних показників у інтактних щурів проведене з метою створення контрольної групи (7 тварин). Контрольні рівні досліджуваних показників наведені в табл. 5.4.2.1.

Таблиця 5.4.2.1

Біохімічні показники в групі А (інтактні тварини)

Показник	ПОЛ	Аргінін	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,25	20,9	1,29	9,07	10,14	6,60	0,67	0,79
VALID_N	6	6	7	6	6	6	6	6
m	0,02	6,2	0,28	0,65	0,91	0,66	0,10	0,12

Після введення тваринам фіз. розчину рівень ПОЛ становив $0,20 \pm 0,03$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,25 \pm 0,02$, $p > 0,1$). Рівень аргініну становив $15,9 \pm 3,9$ мкг/мл, не відрізняючись достовірно від контролю ($20,9 \pm 6,2$ мкг/мл, $p > 0,5$). Рівень метаболітів нітрокисиду в сечі становив $1,22 \pm 0,28$ мкмоль/л, не відрізняючись достовірно від контролю ($1,29 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p > 0,5$). Рівень продуктів ПОБ1 становив $7,54 \pm 1,40$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($9,07 \pm 0,65$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ПОБ2 становив $7,33 \pm 1,28$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($10,14 \pm 0,91$ ум.од., $p > 0,1$). Рівень ПОБ3 становив $3,82 \pm 0,74$ ум.од., достовірно знижуючись порівняно з контролем ($6,60 \pm 0,66$ ум.од., $p < 0,05$). Рівень ПОБ4 становив $0,44 \pm 0,16$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,67 \pm 0,10$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень МСМ становив $0,72 \pm 0,15$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,79 \pm 0,12$ ум.од., $p > 0,5$) — табл. 5.4.2.2.

Таблиця 5.4.2.2

Біохімічні показники в групі Б (група фіз.розчин)

Показник	ПОЛ	Аргінін	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3*	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,20	15,9	1,22	7,54	7,33	3,82	0,44	0,72
VALID_N	7	7	8	7	7	7	7	7
$\pm m$	0,03	3,93	0,28	1,40	1,28	0,74	0,16	0,15

Примітка. * — достовірні відмінності порівняно з контролем.

Після введення тваринам аутокрові рівень ПОЛ становив $0,19 \pm 0,03$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,25 \pm 0,02$, $p > 0,1$). Рівень аргініну становив $17,2 \pm 3,1$ мкг/мл, не відрізняючись достовірно від контролю ($20,9 \pm 6,2$ мкг/мл, $p > 0,5$). Рівень метаболітів нітрокисиду в сечі становив $1,94 \pm 0,23$ мкмоль/л, виявляючи чітку тенденцію до зростання порівняно до контролю ($1,29 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p = 0,1$). Рівень продуктів ПОБ1 становив $7,12 \pm 0,73$ ум.од., виявляючи чітку тенденцію до зниження порівняно до контролю ($9,07 \pm 0,65$ ум.од., $p < 0,1$). Рівень ПОБ2 становив $6,95 \pm 0,70$ ум.од., знижуючись достовірно порівняно з контролем ($10,14 \pm 0,91$ ум.од., $p < 0,05$). Рівень продуктів ПОБ3 становив $3,93 \pm 0,48$ ум.од., достовірно знижуючись порівняно з контролем ($6,60 \pm 0,66$ ум.од., $p < 0,01$). Рівень ПОБ4 становив $0,92 \pm 0,19$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,67 \pm 0,10$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень МСМ становив $0,83 \pm 0,09$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,79 \pm 0,12$ ум.од., $p > 0,5$) — табл. 5.4.2.3.

Таблиця 5.4.2.3

Біохімічні показники в групі В (САК)

Показник	ПОЛ	Аргінін	NO*	ПОБ1*	ПОБ2**	ПОБ3**	ПОБ4	МСМ
MEAN	0,19	17,2	1,94	7,12	6,95	3,93	0,92	0,83
$\pm m$	0,03	3,13	0,23	0,73	0,7	0,48	0,19	0,09
VALID_N	10	10	10	10	10	10	10	10

Примітка. * — тенденція до достовірних відмінностей порівняно з контролем; ** — достовірні відмінності порівняно з контролем.

Після введення тваринам аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін) рівень ПОЛ становив $0,21 \pm 0,03$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,25 \pm 0,02$, $p > 0,5$) та від показника групи тварин, котрим вводили аутокров — група В — $0,19 \pm 0,03$ ум.од., $p > 0,5$. Рівень аргініну становив $15,6 \pm 3,4$ мкг/мл, не відрізняючись достовірно від контролю ($20,9 \pm 6,2$ мкг/мл, $p > 0,5$) і від показника групи В ($17,2 \pm 3,1$ мкг/мл, $p > 0,5$). Рівень метаболітів

нітроксиду в сечі становив $1,85 \pm 0,34$ мкмоль/л, виявляючи чітку тенденцію до зростання порівняно до контролю ($1,29 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p > 0,5$) та не відрізняючись від показника групи В ($1,94 \pm 0,23$ мкмоль/л, $p > 0,5$). Рівень ПОБ1 становив $8,11 \pm 0,98$ ум.од., не змінюючись порівняно до контролю ($9,07 \pm 0,65$ ум.од., $p > 0,5$) і не відрізняючись від показника групи В ($7,12 \pm 0,73$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ПОБ2 становив $8,14 \pm 0,91$ ум.од., наближаючись до рівня контролю ($10,14 \pm 0,91$ ум.од., $p > 0,5$) і не відрізняючись достовірно від рівня групи В ($6,95 \pm 0,70$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ПОБ3 становив $4,52 \pm 0,46$ ум.од., будучи достовірно нижчим порівняно з контролем ($6,60 \pm 0,66$ ум.од., $p < 0,05$), проте виявляючи тенденцію до нормалізації порівняно із групою 3 ($3,93 \pm 0,48$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ПОБ4 становив $1,12 \pm 0,22$ ум.од., виявляючи тенденцію до підвищення відносно контролю ($0,67 \pm 0,10$ ум.од., $p = 0,1$) і не відрізняючись від групи В ($0,92 \pm 0,19$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень МСМ становив $0,59 \pm 0,13$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,79 \pm 0,12$ ум.од., $p > 0,5$) і виказуючи чітку тенденцію до зниження порівняно з групою В ($0,83 \pm 0,09$ ум.од., $p > 0,1$) — табл. 5.4.2.4.

Таблиця 5.4.2.4

Біохімічні показники в сироватці крові білих щурів з експериментальним САК в групі Г (терапія донатром нітроксиду)

Показник	ПОЛ	Аргінін	NO	ПОБ1	ПОБ2	ПОБ3	ПОБ4	МСМ
М	0,21	15,6	1,85	8,11	8,14	4,52	1,12	0,59
$\pm m$	0,03	3,38	0,34	0,98	0,91	0,46	0,22	0,13
N	11	10	11	11	11	11	11	11

Таким чином, введення аутокрові саме по собі, так і в поєднанні із терапією донатором NO (L-аргінін), приводило до підвищення рівня метаболітів нітроксиду в сечі до $1,94 \pm 0,23$ мкмоль/л і $1,85 \pm 0,34$ мкмоль/л відповідно ($p > 0,5$), виявляючи чітку тенденцію до зростання порівняно з контролем ($1,29 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p = 0,1$; $p > 0,5$). Введення аутокрові (група В)

супроводжувалось зниженням рівня продуктів ПОБ1 до $7,12 \pm 0,73$ ум.од. порівняно до контролю ($9,07 \pm 0,65$ ум.од., $p < 0,1$), а рівень ПОБ2 становив $6,95 \pm 0,70$ ум.од., знижуючись порівняно з контролем достовірно ($10,14 \pm 0,91$ ум.од., $p < 0,05$).

Терапія донатором NO (L-аргінін) супроводжувалась нормалізацією активності ПОБ1 на рівні $8,11 \pm 0,98$ ум.од. (контроль $9,07 \pm 0,65$ ум.од., $p > 0,5$), не відрізняючись при цьому від показника групи В ($7,12 \pm 0,73$ ум.од., $p > 0,5$). Рівень ПОБ2 також наближається до рівня контролю ($10,14 \pm 0,91$ ум.од., $p > 0,5$) і становить $8,14 \pm 0,91$ ум.од., не відрізняючись достовірно від рівня групи В ($6,95 \pm 0,70$ ум.од., $p > 0,5$). Зменшення клітинної інтоксикації під впливом терапії, що проявлялось у зниженні рівня МСМ, який становив $0,59 \pm 0,13$ ум.од., не відрізняючись достовірно від контролю ($0,79 \pm 0,12$ ум.од., $p > 0,5$) і виказуючи чітку тенденцію до зниження порівняно з групою В ($0,83 \pm 0,09$ ум.од., $p > 0,1$).

Висновки до розділу 5.

1. У групах тварин після ін'єкції фізіологічного 0,9% розчину NaCl та артеріальної аутокрові присутній набряк адвентиції та м'язового шару артеріол, вірогідне збільшення товщини твердої мозкової оболони в лобних відділах в порівнянні з інтактними тваринами до $92,7 \pm 4,0$ мкм ($p < 0,01$) і $118,1 \pm 3,6$ мкм ($p < 0,001$) відповідно. Введення донатора NO (L-аргінін) з першого дня після ін'єкції аутокрові сприяє зменшенню розвитку запальних змін клітин із боку оболон головного мозку і артеріол, та супроводжується вірогідно ($p = 0,035$) меншою товщиною твердої мозкової оболони — $94,7 \pm 9,3$ мкм, порівняно з показником у групі після ін'єкції аутокрові ($118,1 \pm 3,6$ мкм).

2. Після введення донаторів нітроксиду тваринам із модельованим САК спостерігалось зменшення вираженості патологічних змін: тіла нейронів однорідні за розміром і формою, яка наближена до трикутної, окремі нейрони оточені розширеним перицелюлярним простором, але більша частина нейронів,

як і клітин макроглії, мають близьку до нормальної структуру і перицелюлярну зону, відмічаються окремі лакуни навколо гліоцитів. Площа поверхні нейронів і об'єм нейронів в тварин даної групи достовірно не відрізнялись від аналогічних параметрів тварин після ін'єкції аутокрові.

3. У групі тварин після ін'єкції аутокрові морфологічні зміни переважали в м'язовому шарі і у внутрішній еластичній мембрані середньої мозкової артерії, які зводилися до розшарування, розволокнення, збільшення її звивистості, іноді — потовщення, також мали місце набряк медії, розширення міжм'язових просторів, часткова деструкція середньої оболонки артерії. В більшості артерій тварин даної групи середня оболонка була стоншена або відсутня, що супроводжувалось зміною конфігурації таких судин.

4. Товщина судинної стінки середньої мозкової артерії тварин після ін'єкції аутокрові в середньому склала $22,8 \pm 1,9$ мкм, і була недостовірно меншою, ніж в інтактних тварин ($p > 0,15$). В тварин з крововиливом, яким проводилось введення донатора NO (L-аргінін), відзначається потовщення гладком'язового шару артерій, товщина судинної стінки становила $30,7 \pm 1,6$, і була достовірно більшою, ніж в тварин з крововиливом ($p < 0,05$), а внутрішній діаметр не різнився достовірно з даною групою ($p > 0,5$), і був достовірно меншим, ніж в групі інтактних тварин ($p < 0,05$).

5. При електронній мікроскопії діаметр капілярів в групі тварин з крововиливом в середньому становив $6,3 \pm 0,9$ мкм, не відрізняючись достовірно порівняно з інтактними тваринами ($p > 0,5$), а вертикальний розмір ендотеліоцитів становив 791 ± 94 нм і був достовірно вищим, ніж у інтактних тварин ($p < 0,001$). Збільшення висоти ендотеліоцитів, кількості піноцитозних пухирців у комплексі свідчить про підвищення функціональної активності ендотелію як прояв ендотеліальної дисфункції, і про підвищення проникності судинної стінки та гематоенцефалічного бар'єру.

6. В групі тварин з крововиливом, яким проводилось введення донатора NO (L-аргінін), базальна мембрана капілярів однорідна, відмічаються локальні потовщення і десквамація ендотелію. Поверхня ендотеліоцитів в

просвіті капіляра була гладкою, без інвагінацій в формі кавеол, електронна щільність цитоплазми близькою до групи інтактних тварин, висота рівномірною. Діаметр капілярів не відрізнявся достовірно від тварин з крововиливом і порівняно з інтактними тваринами ($p > 0,5$), а вертикальний розмір ендотеліоцитів був достовірно нижчим, ніж в тварин з крововиливом ($p = 0,02$) і не відрізнявся від показника інтактних тварин ($p > 0,5$).

7. Нерухомість щурів у “Відкритому полі” може бути індикатором високої напруги (стресу). Ін’єкція аутокрові у велику потиличну цистерну приводила до недостовірного зниження горизонтальної рухової активності щурів та достовірного зниження їх дослідницької (кількість нірок) активності ($p < 0,01$). Щурі, котрим проводилось введення донатора NO (L-аргінін) при постаналізі результатів тесту «відкритого поля» виявились «неемоційними», з високим рівнем рухової активності. Тому в групі, де проводилась терапія донатором NO (L-аргінін), спостерігалось достовірне зниження горизонтальної рухової активності щурів ($p < 0,05$) та достовірне зниження дослідницької активності ($p < 0,05$). Тривалість періодів завмирання і грумінгу зросла недостовірно ($p > 0,05$).

8. Після введення тваринам аутокрові рівень метаболітів нітрокису в сечі виявляв чітку тенденцію до зростання порівняно до контролю ($p = 0,1$), рівень нейтральних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків — до зниження ($p < 0,1$), рівень нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів був достовірно нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Після введення тваринам аутокрові і терапії донатором NO (L-аргінін) рівень основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків та молекул середньої маси не відрізнялись достовірно від контролю, виказуючи чітку тенденцію до зниження і нормалізації порівняно з групою тварин з крововиливом.

Результати проведених досліджень опубліковані в наступних статтях:

1. Нетлюх А. М. Патоморфологія оболонок головного мозку щурів при експериментальному субарахноїдальному крововиливі / А. М. Нетлюх // Патологія. — 2015. — № 3. — С. 84—89.

2. Netlyukh A. M. Patologiczne zmiany w mikrostrukturze kory czucioworuchowej białych szczurów z eksperymentalnym krwotokiem podprączyńkowym w warunkach doświadczalnych / A. M. Netlyukh // Wiadomości Lekarskie. — 2016. — T. LXIX, № 2 (cz. II). — S. 243—248.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Слід визнати, що найважливішим на сучасному етапі завданням є попередження крововиливу внаслідок розриву аневризми. Необхідне проведення скринінгового обстеження судин головного мозку неінвазивними методами візуалізації (комп'ютерно-томографічна ангиографія, магнітно-резонансна ангиографія) якомога ширших верств населення, оскільки, за даними епідеміологічних досліджень, формування аневризм можливе у приблизно 5% осіб [138]. Нами були визначені в межах вибірки фактори ризику першого розриву аневризм. Отримані результати в цілому збігаються з даними літератури. Різниця в розмірі між розірваними і нерозірваними аневризмами становила в середньому $(1,5 \pm 0,3)$ мм, або $(19,0 \pm 3,0)\%$, при цьому розмір розірваних аневризм був більшим [284]. У нашій вибірці хворих висота розірваних аневризм була достовірно більшою порівняно з такою в нерозірваних, що відповідає даним літератури. Важливим також є факт локалізації аневризми в басейні ПМА і СМА. Співвідношення розірваних аневризм до нерозірваних становило 2,8 : 1,0 і 2,1 : 1,0 відповідно. Аневризми басейну ВСА, ВББ були представлені переважно нерозірваними у співвідношенні із розірваними як 2,5/1 і 1/1,2. Проте слід пам'ятати, що не всі аневризми виявляють вчасно (в догеморагічний період), тому судити про їх реальне співвідношення важко.

У хворих, в котрих спостерігався неускладнений перебіг САКу, або мали місце ознаки ангіоспазму згідно даних ЦАГ без клінічних проявів відтермінованого неврологічного дефіциту, на 1–3 добу не спостерігалось змін активності ПОЛ, близькими до норми залишались показники функції ендотелію. Відмічено активацію процесів ПОБ у ранні терміни захворювання, а також розвиток імунозапальної відповіді (підйом ІЛ-6), при цьому рівень маркерів пошкодження нейронів (в нашій вибірці — НСЕ) залишався нормальним.

У хворих, в яких розвинувся відтермінований неврологічний дефіцит у вигляді ішемічного інсульту різного ступеня тяжкості, вже на 1–3 добу активація процесів ПОЛ буда достовірною; відмічене достовірне зниження рівня аргініну в сироватці крові на фоні помірного підвищення в цей термін екскреції продуктів метаболізму нітроксиду, що є проявом дисфункції ендотелію.

Максимальний рівень продуктів ПОЛ у крові ($(0,17 \pm 0,04)$ ум.од та $(0,19 \pm 0,03)$ ум.од.) зафіксовано на 1–3 добу і 6–10 доби відповідно у пацієнтів із несприятливим перебігом, тоді як при сприятливому перебігу в цей період зазначений показник становив $(0,15 \pm 0,02)$ і $(0,13 \pm 0,02)$ ум.од., маючи тенденцію до зростання в пізніші терміни. На 14–30 добу (розрешення вазоспазму) сприятливий перебіг САК супроводжувався зростанням активності ПОЛ, імовірно, внаслідок потрапляння надлишку продуктів ПОЛ у кровоплин при розвитку реперфузії ішемізованої тканини мозку.

Ендогенна інтоксикація супроводжує геморагічний інсульт, однак, згідно наших даних, її тяжкість не може служити достовірним критерієм прогнозу, оскільки вона виражена в обох групах, хоча в більшій мірі — у пацієнтів із несприятливим перебігом. Відсутність достовірних відмінностей рівня МСМ при ГІ пояснюється значними індивідуальними коливаннями даного показника, коли він становив від 0,26 до 2,88 ум.од на 1–3 добу, 0,47–1,94 на 4–5 добу, 0,18–2,14 ум.од. — на 6–10 добу, і 0,3–1,30 ум.од. на 11–13 добу обстеження. При цьому, індивідуальні коливання в період нормалізації зменшились.

При аналізі отриманих нами біохімічних показників бачимо достовірну їх нормалізацію у хворих при застосуванні препаратів поліпептидного складу. Пептиди в кортексині складають 46% від всього об'єму препарату. В даний час деякими дослідниками він розглядається як один з перспективних нейротрофічних засобів [125]. Згідно даних літератури, кортексин захищає клітини мозку від окиснювального стресу, викликаного акустичною дією на щурів, генетично схильних до геморагічного інсульту [4].

Механізм дії кортексину пов'язаний з його метаболічною активністю [64]. Проведене нами дослідження показало зменшення в пацієнтів з геморагічним інсультом біохімічних проявів запальної реакції, окиснювального стресу, нейронального ушкодження і клітинної інтоксикації під впливом терапії кортексином. Це проявлялося у вигляді достовірного зниження в сироватці крові в термін формування ускладнень інсульту рівня продуктів ПОЛ і більшості продуктів ПОБ, а також достовірне зниження активності НСЕ, рівня ІЛ-6 та МСМ.

Встановлено високу прогностичну цінність такого біохімічного показника, як рівень НСЕ в лікворі [314]. Значно нижчою автори вважають прогностичну точність рівня НСЕ в сироватці крові. В наших хворих зміни НСЕ в лікворі корелюють із змінами в сироватці крові хворих. Несприятливий перебіг супроводжується тенденцією до підвищення рівня НСЕ на 4–13 добу порівняно із сприятливим перебігом, при цьому вміст НСЕ в лікворі був достовірно вищим, ніж в сироватці крові. Згідно даних [72], у сироватці крові умовно здорових донорів виявляються нейроспецифічні білки в концентраціях, що не перевищують 12,4 нг/мл для НСЕ. Якщо концентрація НСЕ перевищує 12,4 нг/мл, діагностують порушення проникності ГЕБ при тяжкій черепно-мозковій травмі. При інсульті на 4–13 добу при сприятливому перебігу рівень НСЕ в сироватці крові становив $6,4 \pm 0,7$ нг/мл, а в лікворі — $10,0 \pm 1,6$ нг/мл ($p < 0,05$), а при несприятливому перебігу складав $8,4 \pm 1,9$ нг/мл, в лікворі — $21,3 \pm 7,0$ нг/мл ($p = 0,1$), тобто був суттєво (в 2,5 рази) вищий. Відзначаємо достовірно вищий рівень НСЕ в лікворі при несприятливому перебігу на 4–13 добу, що свідчить про вивільнення ферменту з нейронів внаслідок їх пошкодження, і є безперечним проявом ускладненого перебігу, оскільки при САК первинне ушкодження нервових клітин є мінімальним, про що свідчить суттєво нижчий рівень НСЕ в лікворі на 1–3 добу — $7,7 \pm 2,8$ нг/мл ($10,0 \pm 1,4$ нг/мл в крові, $p > 0,5$). Стосовно пошкодження ГЕБ, то вже на 1–3 добу ми бачимо підвищення НСЕ в сироватці крові при несприятливому перебігу до $12,3 \pm 2,0$ нг/мл ($8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p < 0,1$ порівняно з контролем), що в літературі

розглядається як порогова величина, яка свідчить про пошкодження ГЕБ [72], а при сприятливому становить $8,7 \pm 1,8$ нг/мл.

Таким чином бачимо, що при САКу зростає вміст ІЛ-6 та НСЕ як в сироватці крові, так і в лікворі, особливо при несприятливому перебігу. ІЛ-6 та НСЕ — це білки СМР, що синтезуються інтратекально тканинами головного мозку і мозкових оболон. В нормі співвідношення СМР/плазма для ІЛ-6 становить 0,88, для НСЕ — 0,87 [60]. При сприятливому перебігу на 1–3 добу співвідношення СМР/плазма для ІЛ-6 становило 16,2, а на 4–13 добу — 39,6, показуючи помітне зростання порівняно з 1–3 добою, тоді як при несприятливому перебігу даний показник становив 24,9. Таким чином, несприятливий перебіг супроводжується достовірним підвищенням рівня ІЛ-6 на 4–13 добу порівняно з контролем, нормою та 1–3 добою як в сироватці крові, так і в лікворі, що корелює з даними літератури [38]. При цьому співвідношення СМР/плазма для ІЛ-6 зростає в десятки разів в усі терміни обстеження, а для НСЕ — в період формування ускладнень (4–13 доба) за рахунок значного збільшення синтезу даних білків інтратекально з ушкоджених нейронів. При несприятливому перебігу відмічено паралельно із наростанням вмісту ІЛ-6 і НСЕ в лікворі також підвищення їх вмісту в плазмі крові, що вказує на пошкодження ГЕБ і для ІЛ-6 проявляється у відносному зниженні показника СМР/плазма: на 4–13 добу 24,9 проти 39,6. На 14–30 добу при сприятливому перебігу співвідношення СМР/плазма для ІЛ-6 становить 33,8, що свідчить про відновлення цілості ГЕБ в підгострому періоді.

Несприятливий перебіг супроводжується тенденцією до недостовірного ($p=0,1$) підвищення в 1,8 рази рівня СРБ від 1–3 до 4–13 доби порівняно із сприятливим перебігом, коли його рівень не зазнає суттєвих змін. Подібна динаміка і рівня СРБ в лікворі, коли при несприятливому перебігу його рівень був на 4–13 добу вищим в 1,33 рази, а на 14–30 добу спостерігалась тенденція до його подальшого наростання, особливо при несприятливому перебігу, що корелює з динамікою ІЛ-6, наведеною вище. Рівень СРБ в лікворі був в різні терміни в 11,838,0 разів нижчим, ніж в сироватці крові. Відомо, що ІЛ-6 — це

цитокін, що безпосередньо стимулює виробітку СРБ [80]. Дана закономірність спостерігається в наших пацієнтів стосовно рівня даних білків у сироватці крові, коли достовірне підвищення рівня ІЛ-6 вже на 1–3 добу після крововиливу незалежно від подальшого перебігу супроводжується швидким достовірним зростанням рівня СРБ в той же термін. Нормалізація рівня СРБ відбувається після 14 доби, в той час, як рівень ІЛ-6 залишається достовірно підвищеним. Достовірні відмінності залежно від перебігу характеризують динаміку ІЛ-6 і менш характерні для СРБ. Подібна відсутність значних перепадів рівня маркера залежно від перебігу характерна також для МСМ, котрі, поряд із СРБ, служать показником як ендогенної інтоксикації, системної запальної відповіді при різних захворюваннях [80, 274], так і порушення цілості ГЕБ. В лікворі чіткого взаємозв'язку між динамікою ІЛ-6 та СРБ нами не відмічено. Критичне зростання рівня ІЛ-6 в лікворі (більш ніж в 100 разів) пояснюється його продукцією безпосередньо в межах ЦНС і прямим попаданням в ліквор [60], тоді як СРБ продукується переважно клітинами печінки (гепатоцитами).

Ангіоспазм діагностують методом ангиографії, для його кількісної оцінки запропоновані ряд методик [103, 139, 192, 217]. Проте методики для швидкої оцінки тяжкості інтраопераційного ангіоспазму нами в літературі не знайдено. При аналізі інтраопераційних (при ЕС) ангиограм нами відмічено, що за несприятливого перебігу післяопераційного періоду вже до операції має місце симетричне звуження просвіту артерії з обох боків, тобто є ознаки полісегментарного вазоспазму. На нашу думку, саме цей чинник відіграє важливу роль у розвитку інтраопераційного вазоспазму та післяопераційних ішемічних ускладнень. Асиметрія авторегуляції (встановлена методом ТКДГ і near-infrared spectroscopy (NIRS)) зростала у пацієнтів, у яких розвивалася вторинна ішемія мозку, що дало підставу припустити однобічний зрив авторегуляції [232]. Проте, коли асиметрія «зменшувалась» за рахунок поширення дизрегуляції на обидві півкулі, у пацієнтів зростала ймовірність несприятливого наслідку [232]. Інфаркт мозку за ускладненого перебігу САК

розвивався у 3% хворих без вазоспазму або з легким вазоспазмом (0–33% звуження судини), у 10% — з помірним вазоспазмом (34–66% звуження), у 46% — з тяжким вазоспазмом (звуження $\geq 67\%$). Отже, виявлено тісний кореляційний зв'язок між ангіографічним вазоспазмом і церебральною ішемією [161]. Звертає на себе увагу, що автори використовують класифікацію вазоспазму, яка відрізняється від наведених вище (в огляді літератури).

У 2012 р. ми запровадили спосіб діагностики інтраопераційного вазоспазму, який полягає у вимірюванні мінімального діаметра магістральної артерії на боці аневризми до і після ендovasкулярного втручання та діаметра симетричного сегмента артерії на протилежному боці, результати використання якого опубліковані [6].

Н. Danura та співавтори у 2013 році запропонували обчислювати відношення діаметра артерії в місці найбільшого її звуження після операції ($D_{\text{стенозу}}$) до діаметра цієї артерії до лікування ($D_{\text{норма}}$) за формулою: $\% \text{ стенозу} = \left[1 - \left(\frac{D_{\text{стенозу}}}{D_{\text{норма}}} \right) \right] \times 100$ [192]. Тяжкість інтраопераційного вазоспазму автори класифікують залежно від ступеня зменшення діаметра судини: легкий — на 10–30%, помірний — на 30–50%, тяжкий — понад 50%. На наш погляд, вжитий у цій формулі термін «стеноз» не відображає адекватно патофізіологічної суті процесів, котрі відбуваються при ангіоспазмі, а також термін «нормальний» діаметр судини, з яким автори порівнюють діаметр при «стенозі», є дискутабельним, оскільки при САКу судини можуть змінювати свій діаметр, тому називати його «нормою» є не цілком коректно. Автори зазначають, що гострий, хірургічно-індукований вазоспазм може впливати на частоту виникнення відтермінованого вазоспазму і результати лікування пацієнтів після кліпування та емболізації розірваних і нерозірваних аневризм. У пацієнтів з гострим САК частота розвитку інтраопераційного вазоспазму була більшою, ніж у хворих, яким проводили вибіркоче лікування нерозірваних аневризм ($p=0,02$). У 22% хворих із САК під час транскраніальних втручань зафіксовано розвиток інтраопераційного вазоспазму [192]. Частота

інтраопераційного вазоспазму у пацієнтів, яким проводять лікування з приводу розірваних аневризм, недооцінюється. Причини інтраопераційного вазоспазму залишаються остаточно нез'ясованими, проте виявлено тісну кореляцію між інтраопераційним і відтермінованим вазоспазмами та вторинним неврологічним дефіцитом [192].

Таким чином, отримані нами дані в цілому корелюють з даними літератури. Ангіографічні вияви вазоспазму тісно пов'язані з клінічним перебігом захворювання. Звертають на себе увагу відмінності у діаметрі артерії з вазоспазмом до і після проведення хірургічного втручання. За сприятливого перебігу різниця становить у середньому $(0,21 \pm 0,15)$ мм, тобто спостерігається недостовірне ($p > 0,2$) звуження артерії після операції на 8,4% порівняно з вихідним мінімальним діаметром, а за несприятливого перебігу відзначено зменшення діаметра артерії з вазоспазмом у середньому на 30,1% ($p = 0,02$).

Виявлено невідповідність у класифікації тяжкості вазоспазму в різних літературних джерелах [31, 161, 192]. Це можна пояснити як різноманітністю клінічних ситуацій при САК, так і об'єктивними труднощами з установленням ступеня втрати судиною частини її діаметра, оскільки залишається невідомим діаметр тої чи іншої судини у конкретного пацієнта до крововиливу. На нашу думку, важливе значення має не лише встановлення факту звуження судини як вияву вазоспазму, а і визначення динаміки цього параметра відносно певного «вихідного» рівня, що особливо важливо при проведенні нейросудинних втручань. Згідно з нашими даними, поглиблення вазоспазму вже на 30,1% порівняно з «вихідним» діаметром слід трактувати як розвиток «тяжкого» вазоспазму (мав місце в групі хворих з несприятливим перебігом САК). У цій групі лише в 1 (14,3%) хворого на момент закінчення операції не спостерігалось прогресування вазоспазму. При поглибленні інтраопераційного вазоспазму на 10% і менше результат хірургічного лікування хворих із САК був сприятливим.

Враховуючи вищевказане, для визначення ступеня прогресування інтраопераційного ангіоспазму нами запропоновано модифікацію наведеної вище формули Danuga, а саме:

$$\% \text{ прогресування ангіоспазму} = \left[1 - \left(\frac{\text{Дзавершення операції}}{\text{Дпочаток операції операції}} \right) \right] \times 100 \quad (1)$$

Згідно запропонованої нами формули і отриманих даних, при поглибленні інтраопераційного вазоспазму на 10% і менше результат хірургічного лікування хворих із САК був сприятливим. Тому доцільно класифікувати за тяжкістю не лише вазоспазм загалом, а й інтраопераційний вазоспазм, а саме: < 10% — легкий інтраопераційний вазоспазм, 10–30% — помірний, > 30% — тяжкий, що принципово відрізняє пропонуванний нами підхід від того, який використовують в своїй роботі Н. Danuga та співавтори [192].

Ще суттєвіші відмінності спостерігаються при аналізі площі поперечного перерізу артерій. Площа кола визначається за формулою:

$$S = \pi R^2 = \pi (d/2)^2 \quad (2)$$

Таким чином, зменшення діаметру судини на 20% супроводжується зменшенням площі її поперечного перерізу на 36%. Відомо, що зменшення радіуса судини на 20% приводить до падіння тиску більш ніж удвічі в постстенотичному сегменті [10]. Це, очевидно, має суттєвий вплив на кровопостачання відповідної ділянки головного мозку, і може бути фактором розвитку ішемічних ускладнень [123].

Частота і тяжкість ішемічних ускладнень зростає як при розвитку інтраопераційного церебрального вазоспазму, так і тромбозу. Комплекс заходів при інтраопераційному розвитку церебрального вазоспазму і тромбозу описаний в літературі в різних варіантах та, як уже було сказано, не є

стандартизованим. О.О. Zaidat та співавтори досліджували ефективність комбінованого внутрішньовенного та внутрішньоартеріального тромболізу [299]. Не відмічено суттєвих відмінностей щодо частоти реканалізації, геморагічних ускладнень і бала за шкалою NIHSS між комбінованим та інтраартеріальним тромболізисом. Повна реканалізація досягнута в 80% випадків комбінованого тромболізу та у 63% внутрішньоартеріального тромболізу. Погано піддаються тромболізу, на думку авторів, випадки, коли крім тромбозу ВСА спостерігається оклюзія, яка поширюється в ПМА і СМА. Таким чином, автори вважають, що комбінований або внутрішньоартеріальний тромболізис можуть бути ефективними для покращення функціонального результату при оклюзії дистальної частини ВСА [299]. Згідно даних літератури, частіша реканалізація та кращі результати лікування корелюють в значній мірі з часом початку лікування [298, 299]. У випадку успішної реканалізації основної артерії в нашого хв. Д. введення rt-PA розпочато в перші 5 хвилин. В даному випадку грубий вазоспазм і тромбоз основної артерії виник одразу після введення композиції та видалення мікрокатетера. Введено інтраартеріально 2 мл 2,5% папаверину гідрохлориду, розведеного на 20 мл фіз. розчину, хоча відомими є його можливі побічні ефекти стосовно оксигенації мозку [244]. Проводилась механічна фрагментація тромба в основній артерії. Почато інфузію rt-PA за схемою (див. нижче). Ступорозний стан тривав протягом 10 хв. і регресував разом з повним відновленням кровоплину по основній артерії. АА на контролі виключена тотально.

Показники згортання крові визначались у лабораторії Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова згідно стандартних лабораторних методик лікарем-лаборантом. Оцінка першої фази зсідання крові — протромбіназоутворення — проводилась шляхом визначення активованого часу рекальцифікації (за H.D. Bergerhof, U.L. Rok, 1954), норма — 60–120''. Вкорочення активованого часу рекальцифікації свідчить про гіперкоагуляцію [57]. В наших пацієнтів з інтраопераційним тромбозом даний

показник до операції в середньому дорівнював $58,5 \pm 2,5''$, в першу добу після операції — $62,3 \pm 3,3''$, що свідчить про гіперкоагуляцію, особливо в доопераційному періоді, в ранні терміни після САК.

Оцінка другої фази зсідання — тромбіноутворення — проводили на підставі визначення протромбінового індексу (за А.І. Quick, 1935), норма 75–100%. Пониження протромбінового індексу має місце при тяжких ураженнях печінки, застосуванні непрямих антикоагулянтів. Зниження протромбінового індексу нижче 40% свідчить про ризик кровотечі [57]. В наших хворих з інтраопераційним тромбозом даний показник складав до і після операції $87,9 \pm 3,2\%$ $86,8 \pm 6,0\%$ відповідно.

Оцінка третьої фази зсідання — фази утворення фібрину — проводилась шляхом визначення кількості фібриногену ваговим уніфікованим методом (за Р.А. Рутберг, 1961), норма 2–4 г/л. Кількість фібриногену збільшується при запальних процесах, травмах, в післяопераційному періоді, при інфекційних захворюваннях [57], і, як бачимо в наших спостереженнях, при тяжкому інсульті. В підгрупі хворих з інтраопераційним тромбозом рівень фібриногену становив $4,1 \pm 1,2$ г/л, в першу добу після операції — $3,6 \pm 0,5$ г/л, тобто до операції спостерігалась тенденція до його підвищення.

Оцінка антикоагулянтної активності крові проводилась через визначення толерантності плазми до гепарину (за S. Sigg, 1952), норма 3–5', яка є підвищеною, якщо внесення гепарину вкорочує зсідання плазми, що свідчить про гіперкоагуляцію [57]. В аналізованій підгрупі хворих толерантність плазми до гепарину як до, так і після операції була близькою до нижньої межі норми, становлячи $7'49'' \pm 19''$ та $7'54'' \pm 20''$ відповідно, що свідчить про тенденцію до гіперкоагуляції.

Таким чином, в пацієнтів з інтраопераційним тромбозом спостерігаємо граничні показники усіх ланок тромбоутворення.

ЦПТ є наступним важливим показником, зниження якого за інших несприятливих умов може призвести до розвитку ішемічних ускладнень. Існує ряд факторів, які впливають на ЦПТ. При наявності вазоспазму і ВЧГ внаслідок

геморагічного інсульту інформації лише про параметри системної гемодинаміки є недостатньо для оцінки реальної перфузії головного мозку (рис. 1).

Фактори, які впливають на перфузію тканини мозку

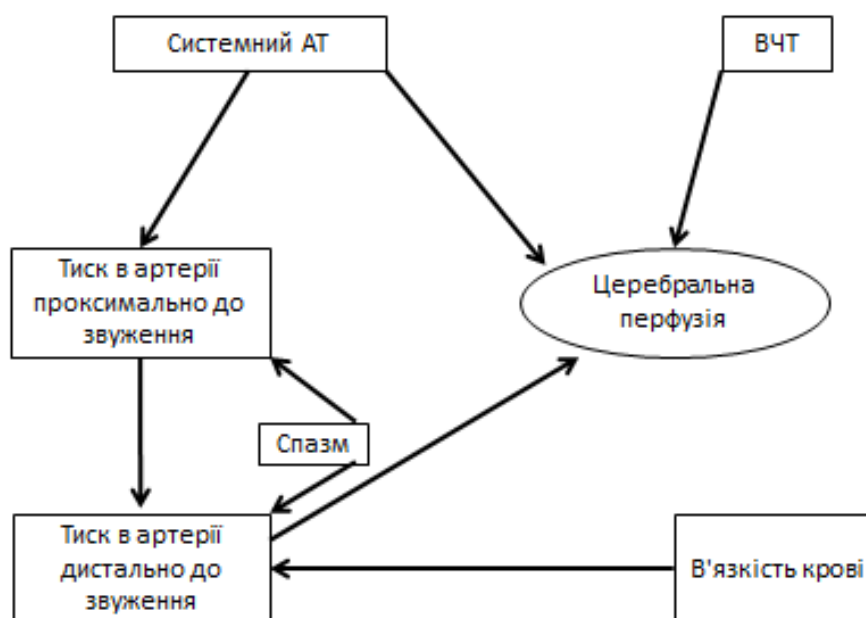


Рис. 1. Схематичне зображення факторів, які чинять вплив на ЦПТ.

Як видно з рис. 1, більшість наведених факторів, а саме ВЧГ, вазоспазм, підвищена в'язкість крові, чинять негативний вплив на церебральну перфузію. Окремо слід виділити такий фактор, як вплив ступеня, довжини звуження артерії внаслідок вазоспазму на тиск в її різних ділянках. Проте об'єктивне визначення певних параметрів є технічно складним, як у випадку прямого вимірювання ВЧТ [88, 107, 270], недостатньо достовірним відносно впливу вазоспазму [286], як при застосуванні ТКДГ. Інформація про рівень тиску в артерії перед звуженням в артерії не відображає реального тиску перфузії головного мозку. А відомо, що зміна гідростатичного тиску може бути причиною порушення фільтраційно-реабсорбційної рівноваги на рівні капілярного русла [10]. Проте, згідно даних літератури, спроб встановлення рівня тиску в постстенотичному сегменті артерії на даний час не проводилось.

Інвазивне вимірювання САТ та оцінка параметрів гемодинаміки, що отримані в різних відділах внутрішньочерепних та позачерепних артерій дає додаткову об'єктивну інформацію про рівень ЦПТ під час ендоваскулярних нейрорентгенохірургічних втручань. Вздовж судинного русла паралельно із звуженням просвіту артерій знижується тиск крові в них. Тиск на рівні артерій суттєво не знижується порівняно з тиском в аорті і становить близько 85% [10]. При звуженні в певному сегменті артерії тиск до місця звуження повинен зрости, щоб забезпечити підвищення тиску в постстенотичному сегменті. Якщо ж тиск проксимально до стенозу (спазму) залишається «нормальним», то дистально від місця звуження відбувається його суттєве зниження. Тому при наявності звужень артерій внаслідок вазоспазму неможливо отримати достовірну характеристику ЦПТ в постспастичних відділах артеріального русла, маючи інформацію лише про системний АТ і використовуючи математичні розрахунки.

Як нами встановлено, тиск, який виміряний інвазивно у С4 сегменті ВСА, відповідає ЦПТ. САТ, виміряний у внутрішньочерепних сегментах А1 та М1, відображає ЦПТ в окремих судинних басейнах і чітко корелює із системним АТ. При аневризмах в басейні СМА достовірних відмінностей у досліджуваних показниках відмічено не було. При аневризмах в басейні ПМА відмічається достовірно нижчий тиск в А1 сегменті на стороні аневризми при несприятливому перебігу, а різниця ВСА-ІК при цьому зростає до $28,5 \pm 5,1$ мм рт. ст. порівняно із $20,6 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p=0,25$. Відмінності різниці ВСА-ІК при аневризмах ПМА недостовірні, що зумовлено суттєвими індивідуальними коливаннями цього показника ($2,4-88$ мм рт. ст.), проте дані відомості можуть служити додатковим інтраопераційним критерієм гіперперфузії головного мозку. Зокрема, якщо різниця тиску у С1 сегменті ВСА та внутрішньочерепному сегменті А1 знаходиться у зоні високих результатів, тобто вищих від верхньої 75-ї перцентилі, і становить більше 40 мм рт. ст., то ризик ішемії й несприятливого результату лікування є максимальним. Різниця тиску на плечовій артерії та в ВСА при аневризмах ПМА (н/інв-ВСА) при

сприятливому перебігу становила $9,9 \pm 2,1$ мм рт. ст., а при несприятливому — $10,1 \pm 1,4$ мм рт. ст., $p > 0,5$. Показник $n/\text{інв-ІК}$ при аневризмах в басейні ПМА у відповідних групах становив $29,4 \pm 5,5$ і $29,4 \pm 4,0$ мм рт. ст., $p > 0,5$, а при аневризмах басейну СМА — $25,6 \pm 5,5$ і $16,8 \pm 3,8$ мм рт. ст. відповідно, $p > 0,25$.

Отже, для отримання вірогідної діагностичної інформації щодо рівня ЦПТ необхідно проводити комплексне вимірювання АТ, що включає як неінвазивний моніторинг на плечовій артерії, так і інвазивне вимірювання в екстра- та інтракраніальних сегментах мозкових артерій. Згідно наших даних, достовірна прогностична інформація може бути отримана при аневризмах басейну ПМА, коли інтраопераційні прояви гіпоперфузії у вигляді зростання різниці САТ в екстра- та інтракраніальних сегментах мали несприятливе прогностичне значення.

Безпосередній вплив на ВЧТ має стан шлуночкової системи. Серед хворих з ВД у 30,4% відмічені ішемічні ускладнення на противагу хворим без ВД, коли відсоток ішемічних ускладнень — 13%. Слід вказати, що у хворих, які включені в дослідження, діагноз ВД встановлювався лікарем КТ без врахування клінічних показників і базувався як на візуальній експертній оцінці розміру шлуночків, так і підтверджувався шляхом вимірювання абсолютних розмірів шлуночків. Рутинне визначення використаних нами вентрикулометричних індексів не проводилось. Як вказує проведене нами визначення відносних показників, їх значення в більшості випадків є недооцінене. При визначенні відносних індексів параметри, характерні для гідроцефалії (індекс Еванса більший 30%, індекс Шлатенбрандта менший 20) відмічені в 50% хворих із констатованою на КТ ВД із САК+ВШК і в 33,3% хворих із САКом. Проте виявлення ВД в гострому періоді аСАК або САК+ВШК вказує, на нашу думку, на підвищений ризик ішемічних ускладнень. Навіть при незначному відхиленні від норми індексів, що визначалися нами, тобто вже на початкових стадіях гідроцефалії і при її субкомпенсованому перебігу, показане втручання, скероване на дренування ліквору (люмбальні пункції, люмбальний дренаж). Дані літератури вказують, що подібні лікувальні заходи спроможні сприяти

контролю ВЧТ [44, 177]. Наші дані чітко корелюють з даними літератури: хворим із аневризматичним крововиливом показане тривале дренивання ліквору, оскільки дана процедура приводила до достовірно кращого результату лікування згідно мШР — $3,15 \pm 0,20$ балів порівняно з $4,74 \pm 0,25$ балами в групі із несприятливим перебігом ($p < 0,01$) при аналогічних вихідних клінічних та інструментальних показниках.

Взаємозв'язок між макроструктурними змінами (ангіоспазм сегментів магістральних артерій, вогнища інфарктування головного мозку) та біохімічними змінами різних ланок гомеокінезу, пов'язаних із нервовою тканиною і судинною системою, стає чіткіше зрозумілим при вивченні мікроструктури головного мозку, що проведено як багатьма дослідниками [176, 208], так і нами, в ході створення і вивченні експериментальної моделі САКу на щурах. Після ін'єкції фіз. розчину NaCl шляхом субокципітальної пункції спостерігалось розширення перицелюлярних просторів навколо нейронів сенсомоторної кори і клітин макроглії. Відмічено також набубнявіння головного мозку, що проявлялось в округлості тіл нейронів. Найбільше уражались астроцити, що розміщувалися біля судин, вони перетворювались у безвідросткові тіла, які лежать у набряклих «лагунах», що відповідає даним літератури [65]. Подібні зміни були відмічені і в групі А, які, згідно з даними літератури [321], пов'язують із процесом забивання тварини, що проявляється у периваскулярному і перицелюлярному набряку, незначному зморщуванні пірамідних клітин, ущільненні, гіперхромності їх ядер, повнокровності дрібних судин. В групі В, окрім набубнявілих тіл нейронів, спостерігалися також нейрони, які перебували в стані виснаження, зменшені в розмірах і частково зморщені. Це співпадає з даними літератури [109], хоча перераховані патоморфологічні ознаки є неспецифічними і можуть спостерігатися в будь-яких відділах нервової системи при різних патогенних впливах, як травма, ішемія, інтоксикація або хронічний стрес. Таких змін, як виявлення слабозабарвлених нейронів з розплавленими контурами, зменшеним в обсязі ядром, зруйнованим фібрилярним апаратом (пікноформні пірамідні нейрони),

каріоцитолізом, що б вказувало на те, що всі клітинні енергетичні запаси витрачені, в наших мікропрепаратах не було виявлено.

Морфологічні параметри пірамідних нейронів зазнавали достовірних змін у відповідь на певні маніпуляції. Після введення фіз. розчину у групі Б площа поверхні нейронів та їх об'єм достовірно не змінювались. Введення аутокрові супроводжувалось достовірним зростанням площі поверхні і об'єму нейронів порівняно з контрольною групою А, а в порівнянні з групою Б достовірних відмінностей не відмічено. В групі Г спостерігається достовірне збільшення площі поверхні нейронів порівняно з інтактними тваринами контрольної групи А ($p < 0,001$) до $641,1 \pm 28,6$ мкм², а з іншими групами тварин відмінності носили недостовірний характер. В групі Г спостерігається достовірне збільшення об'єму нейронів порівняно з інтактними тваринами контрольної групи А ($p < 0,001$) і тваринами групи Б ($p = 0,03$) до $994,1 \pm 64,7$ мкм³, а в порівнянні з тваринами групи Г відмінностей не виявлено. В групі Г, як видно на рис. 4,г, нейрони є нормохромними, розподіл речовини Ніссля рівномірний, дещо вища щільність мікрогранул, що свідчить, імовірно, про високу активність процесів синтезу білку, тобто структура хроматофільної субстанції близька до групи Б. Після ін'єкції крові з наступним введенням препарату вираженість патологічних змін була меншою, ніж в групі В: тіла нейронів однорідні за розміром, їх форма наближена до трикутної, більша частина нейронів, як і клітин макроглії, мають близьку до нормальної структуру і перицелюлярну зону, відмічаються окремі лакуни навколо гліоцитів.

Як відомо, пошкодження мікросудин пов'язано найчастіше з нервово-судинними порушеннями (спазм), тканинної гіпоксією, імунопатологічні реакціями, котрі призводять до підвищення судинної проникності [111]. При експериментальному САКу в щурів при електронній мікроскопії нами спостерігалися ультраструктурні зміни, котрі свідчать про розвиток мікроангіоспазму, підвищення проникності капілярів. Це збільшення кількості везикул в цитоплазмі ендотеліоцитів, їх набряк, що проявляється в достовірному збільшенні висоти ендотеліоцитів до 791 ± 94 нм порівняно з

показником в тварин групи 1 (405 ± 32 нм, $p=0,02$). Ендотеліальна дисфункція, підвищення проникності стінки капілярів приводить до порушення функції ГЕБ, що спричиняє посилення набряку тканин, порушення дифузії і транспорту через ГЕБ. Набряк ендотеліоцитів призводить до звуження просвіту капіляра, що затрудняє проходження еритроцитів через мікроциркуляторне русло [12, 81], і таким чином погіршується мікроциркуляція, посилюється ішемія тканини мозку. Транспорт через ГЕБ затрудняється також через набряк, дезорганізацію таких перикапілярних структур, як перицити, відростки протоплазматичних астроцитів, що проявляється розвитком цитодеструктивних змін. Вказані зміни, на нашу думку, являють собою ультраструктурну основу дистального мікроангіоспазму при аСАК. Терапія донатором NO (група Г) приводить до попередження розвитку патоморфологічних проявів. Відростки астроцитів були помірної електронної щільності, цитоплазматичні органели чітко структуровані. Люмінальна поверхня ендотеліоцитів була рівномірною, без явних інвагінацій і ворсинок. В субендотеліальному просторі і цитоплазмі ендотеліоцитів виявляли поодинокі піноцитозні пухирці (везикули). Відомо, що значна кількість мікрворсинок на люмінальній поверхні ендотеліальних клітин, згідно літературних даних, вказує на присутність циркуляторної гіпоксії в органі [48]. Вертикальний розмір ендотеліоцитів був близьким до показника тварин групи 1 (405 ± 32 нм, $p>0,5$) і становив 463 ± 55 нм, і був достовірно нижчим, ніж в групі 3 (791 ± 94 нм, $p=0,02$). На відміну від тварин групи 3, не простежували ділянок стоншування базальної мембрани аж до її зникнення на досить значному протязі, хоча на поперечному зрізі в ділянках складок як біля основи, так і біля верхівки складок базальна мембрана набувала шаруватого вигляду.

Як чітко відомо, функцію ендотеліальних клітин регулює рівень пристінкової напруги зсуву [211, 212]. Хоча специфічна роль ендотеліальних клітин в розвитку аневризми є неясною, можна припустити, що ендотеліальна клітина, за посередництвом пристінкової напруги зсуву, є важливою в дегенерації судинної стінки і рості аневризми. Тривалий вплив низького рівня

пристінкової напруги зсуву приводить до клітинної смерті за рахунок апоптозу [164, 169, 212], і часто призводить до розвитку судинних і судинно-мозкових захворювань. Фрагментація внутрішньої еластичної мембрани і апоптоз гладких м'язових клітин присереднього шару часто є пов'язаними з формуванням аневризми [163]. Дослідження Liang-Der Jou та співавторів [184] узгоджується з даними [265] про те, що пристінкова напруга зсуву в аневризмі СМА була нижчою, ніж в сусідній ділянці судини.

Локалізація аневризми видається важливим фактором, який впливає на гемодинаміку і структуру стінки, та визначає чи пери-аневризмальне оточення є стримуючим або захисним. Оцінка функції ендотелію і шляхи корекції його дисфункції є важливим засобом діагностики і лікування судинних захворювань загалом [66], так і профілактики ускладнень при аСАК зокрема [27]. Згідно наших даних, терапія донатором NO приводить до зменшення патологічних мікроструктурних порушень, котрі виникають у відповідь на САК й є ланками патогенезу порушень регуляції мозкового кровоплину на макро- і мікроструктурному рівні, змін судинної проникності, проявом ангіоспазму та імовірною причиною вторинного пошкодження головного мозку.

Нами встановлений ряд організаційних і клінічних факторів, які впливають на результат лікування. Рання госпіталізація є необхідною умовою успіху лікування, при госпіталізації в першу добу найкращий результат спостерігається після проведення ЕС, і навіть при високому ступеню за шкалою Fisher функціональний результат лікування був відмінним, хоча в літературі є дані про те, що ранні строки госпіталізації є одним з факторів несприятливого прогнозу [82]. Аналогічний результат отримали при проведенні МВ в «холодному» періоді. У хворих похилого віку [32] інтракраніальна операція по виключенню АА з кровоплину, що виконана в перші три доби після САК супроводжується на 21% більшою частотою інтраопераційних соматичних ускладнень, на 34,6% — загальних післяопераційних ускладнень, на 15,6% — тих, що пов'язані з соматичними чинниками та на 28,7% більшою частотою загальної інвалідизації в післяопераційному періоді, ніж аналогічна операція,

що виконана після 13–14 доби САК. У наших хворих в групі МВ рання госпіталізація в термін $1,8 \pm 0,3$ доби та наступна операція, проведена в «холодному» періоді (середній термін 10,5–14,3 діб) у хворих з клінічним ступенем за Hunt-Hess і WFNS на момент операції відповідно $2,25 \pm 0,22$ і $1,58 \pm 0,29$ незалежно від віку були факторами, що визначали сприятливий прогноз і відмінний результат лікування (середній бал за шкалою мШР $1,9 \pm 0,1$). Хоча, згідно даних інших авторів [23], відкладання операції з приводу розриву аневризми у пацієнтів з масивним базальним САК (Fisher 3) супроводжується значним збільшенням кількості несприятливих наслідків через великий ризик повторного розриву аневризми. Інші автори з метою покращення результатів прямого хірургічного втручання у пацієнтів, оперованих у строки до 6 діб після виникнення аСАК, рекомендують використання терапевтичної гіпотермії та декомпресивної трепанації черепа з метою попередження та лікування вторинної ішемії головного мозку [40] і призначення симвастатину для лікування ВС [39]. Фактором несприятливого прогнозу в групі МВ серед наших хворих був значний термін до госпіталізації, який був достовірно довшим, і становив $4,3 \pm 1,2$ ($1,8 \pm 0,3$, $p < 0,05$) доби. В групі хворих, прооперованих в першу добу (виключно методом ЕС), добрий результат лікування відмічено в 87,5% випадків (за мШР середній бал при виписці склав $2,2 \pm 0,1$ балів), незважаючи на високий ступінь при поступленні за шкалою Fisher ($3,8 \pm 0,1$). В той же час, при високому ступеню за Fisherом в літературі зустрічаємо дані про кращі післяопераційні результати в групі хворих, оперованих прямим методом після 15-ї доби [20]. У групі ЕС при сприятливому перебігові, попри практично ідентичний бал функціональної спроможності за мШР при виписці, доопераційний ($4,0 \pm 0,8$ доби) і середній ($14,6 \pm 1,1$ діб) ліжко-день достовірно коротший ($p < 0,01$) від групи МВ із сприятливим перебігом ($25,9 \pm 2,6$ діб).

Вірогідним критерієм прогнозу несприятливого перебігу є клінічний ступінь за шкалою Hunt-Hess ($2,71 \pm 0,20$) і за шкалою WFNS ($2,06 \pm 0,24$) на момент операції, який був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж при сприятливому перебігу — ступінь $2,15 \pm 0,07$ і $1,5 \pm 0,1$ відповідно. Прогноз перебігу

захворювання в загальній вибірці хворих не був пов'язаний з вихідним ступенем за шкалою Fisher і з вихідним клінічним ступенем (Hunt-Hess, WFNS). Хоча, згідно даних літератури, в пацієнтів з хорошим ступенем за клінічними шкалами при госпіталізації в 5% спостерігається асимптомний ангіоспазм, а з них в кожного другого розвивається в майбутньому відтермінований неврологічний дефіцит [288]. При госпіталізації середній ступінь за WFNS був достовірно вищим у групі МВ, як і середній ступінь за шкалою Hunt-Hess на момент операції. Це пояснює вищу післяопераційну летальність у групі МВ. Тяжкість стану пацієнта на момент операції в літературі визнається одним з найважливіших факторів перебігу захворювання [105]. Одним з засобів покращення результату лікування при прямих втручаннях в хворих із високим ступенем за шкалою Fisher і Hunt-Hess в літературі пропонується відмивання згортків крові з базальних цистерн і перфорацію кінцевої пластинки та мембрани Лілієквіста [45]. В групі ЕС WFNS, яка враховує в першу чергу рівень свідомості, на момент госпіталізації має достовірне прогностичне значення, а на момент операції в обох групах вища цінність шкали Hunt-Hess, котра базується на оцінці в першу чергу неврологічного дефіциту. Щодо вибору методу, в літературі вказують на кращі результати при емболізації, особливо у хворих з хорошим клінічним ступенем на противагу пацієнтам із поганим вихідним ступенем, в котрих ця перевага несуттєва [178].

Серед інструментальних параметрів прогностична цінність встановлена нами для ангіометричних параметрів: діаметру артерій до і після ЕС, тиску в інтракраніальних відділах артерій. При сприятливому перебігу діаметри ВСА, СМА і ПМА в термін 4–12 доба на стороні аневризми до операції достовірно ($p=0,04-0,05$) зменшувалися, як і достовірним було зменшення діаметру СМА ($p<0,01$) на протилежній аневризмі стороні порівняно з 1–3 добою, що свідчить про збережену реактивність судин мозку та їх близький до нормального діаметр у найгостріший період (1–3 доба). Дифузне звуження артерій дзеркальних басейнів в найгостріший період (1–3 доба) проявляється в чіткій тенденції до

нижчого ($p=0,05-0,1$) діаметру судин усіх басейнів при подальшому несприятливому перебігу, що є раннім проявом поширеного ангіоспазму.

За сприятливого перебігу післяопераційного періоду в групі ЕС спостерігається недостовірне ($p>0,2$) інтраопераційне звуження СМА в середньому на 8,4% порівняно з вихідним діаметром, а за несприятливого перебігу відзначено достовірне ($p=0,05$) його зменшення в середньому на 30,1%, що є проявом інтраопераційного ангіоспазму і одним з факторів несприятливого прогнозу.

Окрім інтраопераційних ускладнень, специфічних для кожного виду операції, існує ряд спільних патогенетичних чинників, спільних для обох груп. У нашій клініці, де використовуються обидва методи лікування, спостерігалась чітка тенденція до покращення результатів лікування в часі, тобто зменшення показників післяопераційної летальності з 29,4% у 2008 р. до 11,3% у 2010 р — період підготовки дослідження, який передував початку набору клінічного матеріалу. Як свідчать наші результати, ендovasкулярне лікування супроводжується меншим рівнем ускладнень в гострому періоді, проте більшою частотою реканалізацій порівняно з мікрохірургічним кліпуванням — 4,6 проти 0%.

Процедура інвазивного вимірювання АТ не впливає на тривалість операції і не потребує додаткової травматизації пацієнта. Оцінка отриманих параметрів гемодинаміки в різних відділах внутрішньочерепних та позачерепних артерій дає об'єктивну інформацію про рівень ЦПТ і ВЧТ під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань, а підвищення тиску в аневризмі на проміжних етапах ендovasкулярної операції вказує на підвищений ризик інтраопераційного розриву і реканалізації аневризми у віддаленому періоді. Достовірно ($p<0,05$) нижчим є тиск в сегменті А1 при аневризмах басейну ПМА при подальшому несприятливому перебігу захворювання ($62,1\pm 3,8$ мм рт. ст.), ніж при сприятливому перебігу ($73,0\pm 2,9$ мм рт. ст.).

Біохімічні критерії прогнозу проаналізовані вище. Слід відмітити, що у хворих, в котрих в подальшому розвинулась ішемія (підгрупа 2), на 1–3 добу

відмічено достовірно підвищений рівень продуктів ПОЛ ($p < 0,01$), тенденцію до зростання екскреції нітратів з сечею ($p > 0,1$) порівняно з групою 1 (субклінічний ангіоспазм), достовірне зниження відносно контрольного ($p < 0,01$) рівня аргініну, фракції ПОБ4 ($p = 0,02$), та зростання СРБ до $20,9 \pm 5,6$ мг/л, ($p = 0,05$ 0,06). На 4–6 добу в підгрупі 1 відмічено наростання на 4–6 добу екскреції метаболітів NO, достовірне зниження рівня аргініну (порівняно з 1–3 добою і підгрупою 2). На 4-6 добу у хворих підгрупи 2 екскреція нітратів, рівень аргініну змін в часі не зазнавали, відмічена вірогідна ($p < 0,05$) активація окиснювальної модифікації білків фракцій ПОБ1, ПОБ2, ПОБ3 порівняно з аналогічним терміном підгрупи 1. Отже, бачимо, що розвиток ішемічних ускладнень відбувається у хворих з недостатністю аргініну на фоні помірного зростання екскреції метаболітів NO з сечею в ранні терміни (1–3 доба), подальші зміни показників ендотеліної дисфункції (після 4-ї доби) значної ролі в генезі ішемічних ускладнень не відіграють.

Регіональна гіперперфузія й олігемія часто розвивалися в басейнах без спазму судин [123]. У розвитку критичного зниження перфузії повинні брати участь і інші чинники, на додаток до звуження крупних судин [123]. Ішемічні ускладнення САК спричиняються не лише розвитком вазоспазму, а появою цілого спектру патогенетичних чинників, які, на наш погляд, можна об'єднати під терміном «вазоспазм-асоційовані». Подальші дослідження механізмів ушкодження головного мозку при САК доцільно проводити з врахуванням мультифакторіального генезу ішемічних його ускладнень.

Таким чином, можемо відмітити залежність подальшого перебігу захворювання від визначених нами біохімічних критеріїв, що дає змогу використовувати їх як критерії прогнозу суміжно із клінічними (Hunt-Hess, WFNS), інструментальними (ЦАГ, моніторинг ЦПТ) показниками при плануванні хірургічного лікування і виборі методу операції. Використання пропонованих нами критеріїв відбору пацієнтів на операцію дозволило знизити рівень післяопераційної летальності при крововиливах в обох групах з 17,4% в 2012 році до 7,7% в 2014 році (рис. 2), визначити за рахунок вибору

оптимального терміну і відповідного методу операції клінічну групу хворих із відповідними біохімічними показниками, даними інструментальних досліджень, в котрій результат лікування був відмінним (за мШР при виписці до $1,9 \pm 0,1$ балів в групі MB і $2,2 \pm 0,1$ балів в групі EC). Перебіг хірургічного втручання в групі EC є доступнішим для інтраопераційного моніторингу ЦПТ та діаметру магістральних артерій, що робить можливим контроль перебігу і ефективності операції в режимі реального часу без використання додаткових засобів.

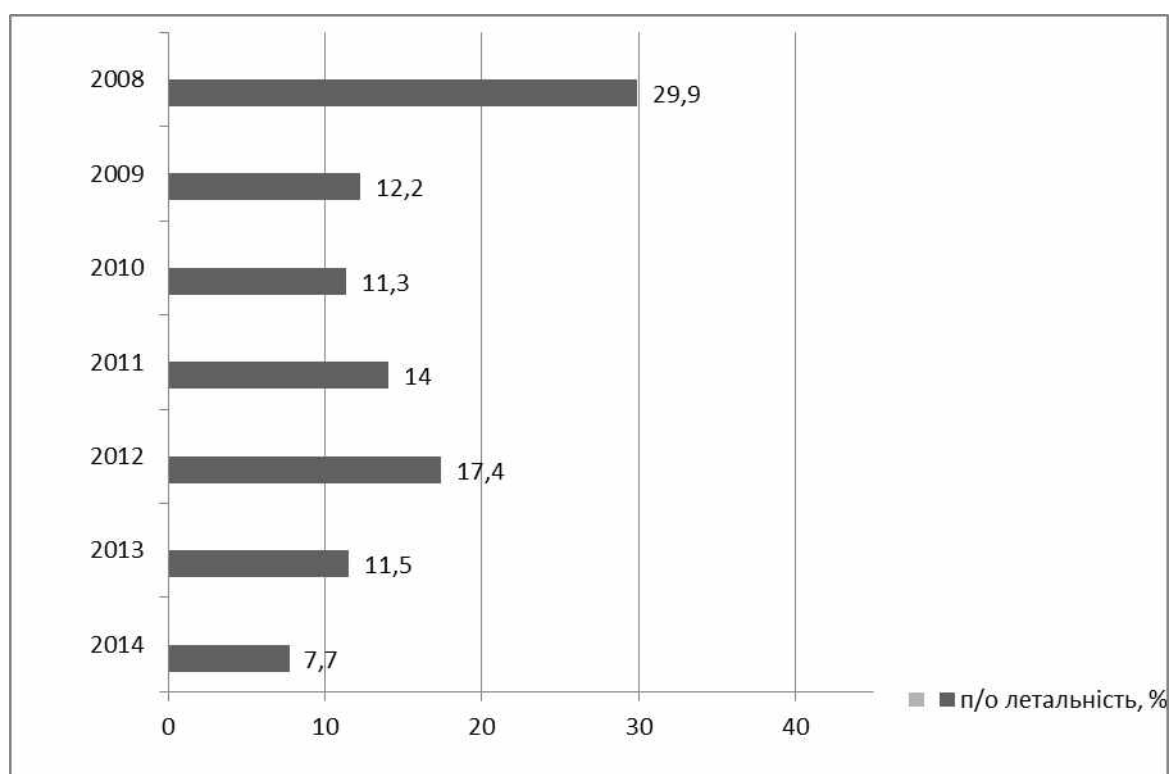


Рис. 2. Післяопераційна летальність та її динаміка, визначена ретроспективно (2008–2010 рр.) і на протязі дослідження (2011–2014 рр.).

Перспективи подальших досліджень. Покращення надання допомоги хворим з розривами АА можливе при застосуванні диференційованого підходу до вибору часу і методу операції. Своєчасна госпіталізація є визначальним чинником ефективного лікування, що потребує ретельного дотримання стандартів надання медичної допомоги хворим із розривами АА. Зростання рівня маркерів запалення, виражена ендотеліальна дисфункція, об'єктивно

встановлене зниження локальної церебральної перфузії і зменшення діаметру артерій головного мозку в магістральних сегментах є факторами, котрі супроводжують несприятливий післяопераційний перебіг. Подальше вивчення впливу ангіоспазму, особливо дистальних сегментів артеріального русла, викликаних крововиливом і його ускладненнями мікроструктурних змін, порушення функції ГЕБ і клінічних проявів, які виникають внаслідок цих змін, може відкрити поглиблене розуміння патогенезу ускладненого перебігу розривів АА, вказати напрями пошуку нових ефективних засобів лікування, які доповнять хірургію.

ВИСНОВКИ

1. Ускладненнями клінічного перебігу в хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм є: внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи (27,6%); гостра гідроцефалія з потребою у постановці вентрикулярного дренажа (4,2%); ангіоспазм (37,2%), вторинна ішемія головного мозку (24,1%, з них: в 22,2% оперованих, і у 31,8% неоперованих пацієнтів); повторний розрив аневризми (6,5%); інтраопераційні ускладнення у вигляді тромбозу, посилення ангіоспазму, міграції спіралі в судинне русло та інтраопераційного розриву аневризми (9,1%).

2. Вірогідними критеріями прогнозу несприятливого перебігу післяопераційного періоду є проведення операції по виключенню аневризми у хворих з ступенем за шкалою Hunt-Hess ($2,7 \pm 0,2$) і за шкалою WFNS ($2,1 \pm 0,2$) порівняно із $2,2 \pm 0,1$ і $1,5 \pm 0,1$ відповідно. Післяопераційна летальність при транскраніальних втручаннях (16,2 %) різниться порівняно з групою емболізацій (10,2%), що зумовлено тяжчим клінічним станом та вищим середнім ступенем при госпіталізації за WFNS ($2,1 \pm 0,2$) і на момент операції за шкалою Hunt-Hess ($2,5 \pm 0,1$).

3. Інвазивний моніторинг артеріального тиску під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань, дозволяє прогнозувати підвищений ризик інтраопераційного розриву і реканалізації аневризми у віддаленому періоді при підвищенні тиску в аневризмі на проміжних етапах ендovasкулярної операції порівняно з вихідним та діагностувати прогностично несприятливу гіперперфузію головного мозку в окремих судинних басейнах. Зниження артеріального тиску в А1 сегменті нижче $62,1 \pm 3,8$ мм рт. ст., зростання різниці між середнім артеріальним тиском, що виміряний манжетною, і середнім артеріальним тиском в сегменті М1 більше $25,6 \pm 5,5$ мм рт. ст. при аневризмах відповідної локалізації є факторами несприятливого перебігу післяопераційного періоду.

4. Доопераційними факторами несприятливого перебігу захворювання при розривах внутрішньочерепних артеріальних аневризм є зменшення діаметру магістральних артерій головного мозку: внутрішньої сонної артерії на стороні аневризми до $2,91 \pm 0,24$ мм, з протилежної сторони - $2,56 \pm 0,40$ мм і менше; діаметру середньої мозкової артерії на стороні аневризми до $2,38 \pm 0,11$ мм і менше, а на протилежній стороні – $2,23 \pm 0,42$ мм і менше; діаметру передньої мозкової артерії на стороні аневризми до $1,74 \pm 0,11$ мм і менше, а на протилежній стороні – $1,43 \pm 0,44$ мм і менше. Зменшення діаметру середньої мозкової артерії на стороні операції більше ніж на 30% порівняно з вихідним при ангиометрії є фактором розвитку несприятливого перебігу післяопераційного періоду.

5. При аневризматичних внутрішньочерепних крововиливах відбувається двофазна активація перекисного окиснення ліпідів із піками на 1–3-тю і на 6-10-ту добу та підвищення вмісту продуктів перекисного окиснення білків протягом гострого періоду захворювання. При несприятливому перебігу активність процесів перекисного окиснення ліпідів на 6-10 добу зростає вдвічі порівняно з 4-5 добою, а сприятливий перебіг в ці терміни характеризувався тенденцією до їх нормалізації та вищим рівнем утворення нейтральних альдегідних, нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків в терміни 4-13 доба і на 14-30 добу.

6. Маркерами ендотеліальної дисфункції та її несприятливого прогностичного значення на 4-13 добу, залежно від проведеного методу операції є: нижчий рівень екскреції метаболітів нітрокисиду в групі емболізацій; нижчий рівень аргініну і нітрокисиду в групі транскраніальних втручань; зниження в післяопераційному періоді рівня аргініну в 1,8 разів і зниження рівня екскреції метаболітів нітрокисиду порівняно з доопераційним в групі транскраніальних втручань.

7. Найчастіше ускладнення при розривах артеріальних аневризм спостерігаються в період від 4 до 12 доби. В цей час виявлено зростання вмісту маркерів запалення (інтерлейкіну-6 в сироватці крові та спинномозковій рідині;

С-реактивного білку в сироватці крові) порівняно з терміном 1-3 доба. Несприятливий післяопераційний перебіг проявляється підвищенням рівня маркерів запалення (інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих групи транскраніальних втручань та рівня С-реактивного білка - в групі емболізацій) порівняно із сприятливим перебігом. В групі транскраніальних втручань при несприятливому перебігу рівень маркерів нейронального ушкодження (нейронспецифічна енолаза) і запалення (інтерлейкін-6) залишались вищими від показників в групі емболізацій, а вміст С-реактивного білка був вищим від контрольного.

8. При експериментальному субарахноїдальному крововиливі у білих щурів встановлено зниження дослідницької активності. В тварин, яким проводилась терапія донатором нітрокисиду, відмічено високий вихідний рівень рухової та дослідницької активності, в зв'язку з чим при завершенні експерименту спостерігалось зниження горизонтальної рухової активності та дослідницької активності щурів. Виявлено зростання порівняно з контролем рівня метаболітів нітрокисиду в сечі. Рівень нейтральних кетонних і основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків в сироватці крові тварин був нижчим порівняно з контролем. Терапія донатором нітрокисиду сприяла нормалізації рівня в сироватці крові основних альдегідних продуктів перекисного окиснення білків і зниженню вмісту молекул середньої маси.

9. У щурів з експериментальним субарахноїдальним крововиливом виявлено набряк адвентиції та м'язового шару артеріол оболон; вірогідне збільшення товщини, лейкоцитарну інфільтрацію і порушення регулярності структури волокон сполучної тканини мозкових оболон; набряк медії, розшарування міжм'язових просторів, часткову деструкцію середньої оболонки магістральних сегментів інтракраніальних артерій, інвагінації ендотеліоцитів в просвіт капілярів та позитивний профілактичний ефект від введення донатора нітрокисиду на вираженість вказаних змін.

10. Інтраопераційні церебральний ангіоспазм та тромботичні ускладнення проявляються погіршенням ангіографічної картини і є факторами

несприятливого перебігу хірургічного втручання та перебігу захворювання, зумовлюючи високу летальність при їх розвитку – 27,8% та унеможливаючи успішну емболізацію у 38,8% випадків. При розвитку церебрального ангіоспазму та тромботичних ускладнень виникає необхідність за життєвими показами до інтраартеріального введення вазодилататорів (папаверину гідрохлориду) та до проведення тромболізу rt-PA в якомога раніші терміни.

11. Використання з першої доби в комплексі терапії поліпептидних препаратів у хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм вже на 4-12 добу захворювання приводить до нормалізації біохімічних показників перекисного окиснення білків та ліпідів, клітинної інтоксикації, запальної відповіді.

12. Покази до відповідного методу операції ґрунтуються на врахуванні клінічних даних, а саме проведення транскраніальних втручань в термін 10,5-14,3 діб та ендovasкулярних втручань в першу добу (в хворих з $2,25 \pm 0,22$ і $1,58 \pm 0,29$ ступенем за шкалою Hunt-Hess і WFNS відповідно на момент операції), і біохімічних критеріїв (до емболізації рівень метаболітів нітроксіду в сечі $2,88 \pm 0,75$ мкг/мл; до транскраніального втручання рівень аргініну $21,0 \pm 1,5$ мкг/мл). Ці заходи, а також використання інтраопераційного моніторингу інтраартеріального тиску та визначення діаметру магістральних артерій із забезпеченням контролю перебігу і ефективності операції в режимі реального часу, дозволили знизити рівень післяопераційної летальності при крововиливах з 17,4% в 2012 році до 7,7% в 2014 році, бал за модифікованою шкалою Rankin при виписці до $1,9 \pm 0,1$ балів в групі транскраніальних втручань і до $2,2 \pm 0,1$ бала в групі ендovasкулярних емболізацій аневризм.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендованими є рання (в термін $1,8 \pm 0,3$ доби) госпіталізація хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм, проведення транскраніальних втручань в термін 10,5–14,3 діб, що дозволяє досягти

відмінного клінічного результату (середній бал при виписці за шкалою мШР $1,9 \pm 0,1$) та ендovasкулярних втручань в першу добу (за мШР середній бал при виписці склав $2,2 \pm 0,1$ балів) у хворих з клінічним ступенем за шкалою Hunt-Hess і WFNS на момент операції відповідно $2,25 \pm 0,22$ і $1,58 \pm 0,29$. При можливості виконання операції кожним з методів, в даній підгрупі хворих рекомендованим є проведення ендovasкулярних емболізацій, оскільки при ідентичному балі функціональної спроможності за мШР при виписці середній ліжко-день ($14,6 \pm 1,1$ діб) є статистично вірогідно коротшим ($p < 0,01$), ніж після проведення транскраніальних втручань ($25,9 \pm 2,6$ діб).

2. Для діагностики інтраопераційного ангіоспазму, що є одним з факторів несприятливого прогнозу, необхідно під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань вимірювати з використанням програми QVA діаметри магістральних внутрішньочерепних артерій посегментно на момент початку і завершення операції. Незалежно від термінів проведення операції, несприятливим критерієм є достовірне ($p < 0,05$) зменшення діаметру середньої мозкової артерії на момент завершення операції порівняно з її початком в середньому на 30,1% на противагу сприятливому перебігу, коли спостерігається недостовірне ($p > 0,2$) звуження артерії в середньому на 8,4%. Для визначення ступеню інтраопераційного ангіоспазму рекомендовано використовувати формулу:

$$\% \text{ прогресування ангіоспазму} = \left[1 - \left(\frac{D_{\text{завершення операції}}}{D_{\text{початок операції операції}}} \right) \right] \times 100.$$

Розроблена нами з врахуванням клінічних результатів класифікація інтраопераційного ангіоспазму: $< 10\%$ - легкий; $10-30\%$ - помірний; $> 30\%$ - тяжкий ступінь, дозволяє прогнозувати наслідки хірургічного лікування розривів аневризм.

3. Під час ендovasкулярних нейрорентгенохірургічних втручань на різних етапах операції в медичних установах III рівня акредитації рекомендовано проводити інвазивне вимірювання артеріального тиску в різних відділах внутрішньочерепних артерій та позачерепних артерій та оцінку

отриманих параметрів гемодинаміки, що дозволяє отримати додаткову інформацію про рівень внутрішньочерепного тиску, стан локальної церебральної перфузії, збільшення ризику інтраопераційного розриву і реканалізації аневризми. Процедура інвазивного вимірювання АТ не впливає на тривалість операції.

4. Хворим з крововиливами на ґрунті розривів внутрішньочерепних артеріальних аневризм показане призначення донаторів нітрокисиду в рекомендованих виробником дозах і використання в комплексі терапії поліпептидних препаратів, що дозволяє досягти нормалізації біохімічних показників перекисного окиснення білків та ліпідів, ендотелійної дисфункції, клітинної інтоксикації, запальної відповіді в терміни формування ускладнень аневризматичного субарахноїдального крововиливу (на 4–12 добу захворювання).

5. Використання індексів Еванса і Шлатенбрандта–Нюрнбергера рекомендовано до використання в клінічній практиці, що дає змогу чітко виділити групу хворих з ранніми ознаками гідроцефалії та своєчасно розпочати дренування спинномозкової рідини (люмбальні пункції, люмбальний дренаж), спрямоване на санацію спинномозкової рідини, контроль внутрішньочерепного тиску та профілактику ішемічних ускладнень. Показом до проведення тривалого дренування є значення індекса Еванса $26,4 \pm 1,6\%$ і більше та індекса Шлатенбрандта–Нюрнбергера $22,7 \pm 7,3$ і менше, оскільки ішемічні ускладнення при вказаному ступені вентрикулоділятації спостерігаються у 30,4% випадків на противагу хворим без вентрикулоділятації — у 13% випадків.

6. Хворим із аневризматичним крововиливом показано зовнішнє люмбальне дренування спинномозкової рідини, оскільки, як нами встановлено, застосування даної процедури приводить до достовірно кращого результату лікування згідно мШР — $3,15 \pm 0,20$ балів порівняно з $4,74 \pm 0,25$ балами в групі із несприятливим перебігом ($p < 0,01$) при аналогічних вихідних клінічних та інструментальних показниках.

7. При розвитку інтраопераційних ускладнень під час емболізації аневризм і появи в судинному руслі фрагментів катетерів ефективним засобом їх видалення є ендovasкулярна катетеризація мікропровідником і фіксація на балоні, що дозволяє уникнути розширених судинних втручань.

8. При ендovasкулярному виключенні церебральних мікроаневризм діаметром до 3 мм рекомендовано використання однієї мікроспіралі Ultrasoft з щільністю розташування у відповідності 1 виток на 1 мм³ її об'єму, що дозволяє шляхом виконання запропонованих нами математичних розрахунків встановити оптимальну довжину мікроспіралі та знизити ризик ускладнень у вигляді інтраопераційного розриву та реканалізації аневризм.

9. Рекомендовано проводити визначення церебрального перфузійного тиску в різних судинних басейнах з використанням даних транскраніальної доплерографії і неінвазивного вимірювання артеріального тиску та розрахунку середнього артеріального тиску (згідно відомої формули $САТ = (Сист.АТ + Діаст.АТ/3) + Діаст.АТ$) і подальшого обчислення згідно формули, запропонованої М. Czornyka та співавторами (2012) [2], а саме:

$$ЦПТ = САТ \times діаст.ЛШК / сер.ЛШК + 14$$

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллах Діка Абдулгані. Структурно–функціональні властивості молекул середньої маси в плазмі крові людей з ішемічною хворобою серця: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / Абдуллах Діка Абдулгані. — К., 2004. — 18 с.
2. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, Є. Нідзюлка, В. В. Влізло // Біологія тварин. — 2009. — Т. 11, № 1–2. — С. 59—70.
3. Анализ результатов лечения больных при разрыве артериальных аневризм головного мозга / Н. А. Зорин, С. П. Григорук, И. Е. Плющев [и др.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2013. — № 4. — С. 23—28.
4. Анализ содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга крыс при изучении защитного действия кортексина / Д. С. Есипов, О. В. Есипова, Т. В. Зиневич [и др.] // Вестник МИТХТ. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 59—63.
5. Аналіз впливу засобів із церебропротективними властивостями на мнестичні процеси та поведінкові реакції щурів в умовах гострої ішемії головного мозку / В. Й. Мамчур, Н. В. Журавель, В. І. Жилюк, К. О. Кравченко // Медичні перспективи. — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 4—8.
6. Ангіографічні вияви і клінічні наслідки інтраопераційного вазоспазму при ендоваскулярному виключенні артеріальних аневризм / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. — 2013. — № 3. — С. 35—42.
7. Афанасьев В. В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / В. В. Афанасьев, Ю. Лукьянова. — СПб., 2010. — 80 с.
8. Багаурі О. В. Характеристика морфологічних змін сомато–сенсорної кори головного мозку щурів на тлі експериментальної терапії модельного інсульту похідним 3,2'-спіро–пірроло–2-оксіндолу (сполука r-86) та

цитиколіном / О. В. Багаурі, О. А. Ходаківський // Укр. мед. альманах. — 2013. — Т. 16, № 5. — С. 3—7.

9. Башкатова В. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата / В. Башкатова, К. Раевский // Биохимия. — 1998. — № 7. — С. 1020—1028.

10. Биофизика / В. Ф. Антонов, А. М. Черныш, В. И. Пасечник [и др.]; под ред. В. Ф. Антонова. — М.: Владос, 2000. — 293 с.

11. Бібікова В. М. Морфологічна характеристика нейродегенеративних змін у тканинах мозку за умов повторного інтрацеребрального крововиливу в експерименті / В. М. Бібікова // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2014. — Т. 18, № 2. — С. 353—355.

12. Бобёр Ю. Н. Исследование сердечно-сосудистой системы: метод. указания для проведения практ. занятий для студентов ФВМ заочной формы получения высшего образования / Ю. Н. Бобёр, А. А. Долгий. — Гродно, 2012. — 35 с.

13. Буряк О. Г. Чинники активації вільнорадикального окислення білків у новонароджених з тяжкою дихальною недостатністю / О. Г. Буряк, Ю. Б. Ященко, Д. Ю. Нечитайло // Клініч. та експерим. патологія. — 2010. — Т. 11, № 3 (33). — С. 18—20.

14. Вазоспазм у больных с разрывом артериальных аневризм переднего полукольца, осложненных внутримозговыми и внутрижелудочковыми кровоизлияниями / О. А. Цимейко, Е. З. Аббасзаде, В. В. Мороз [и др.] // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 2 (82). — С. 98—101.

15. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3—5.

16. Влияние концентраций оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки / В. В. Никитина, Н. Б. Захарова, Г. П. Гладилин, Г. В. Коршунов // Клин. лаб. диагностика. — 2014. — № 5. — С. 11—13.

17. Влияние лазерной гемотерапии на некоторые биохимические показатели крови в остром периоде лакунарных инфарктов мозга / Н. И. Нечипуренко, Л. Н. Анацкая, Л. И. Матусевич [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114, № 7. — С. 43—48.
18. Влияние окислительного стресса на активность синтазы оксида азота мозга *in vivo* и *in vitro* / М. В. Онуфриев, М. Ю. Степаничев, О. С. Митрохина [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1999. — № 4. — С. 531—538.
19. Вміст С-реактивного протеїну у пацієнтів у гострому періоді розриву внутрішньочерепної аневризми / М. В. Глоба, М. І. Лісяний, О. А. Цімейко, С. О. Літвак // Клінічна хірургія. — 2015. — № 3. — С. 29—31.
20. Внутримозговые кровоизлияния в результате разрыва артериальных аневризм средней мозговой артерии / Э. З. Аббасзаде, О. А. Цимейко, В. В. Мороз [и др.] // Укр. мед. альманах. — 2011. — Т. 14, № 2. — С. 7—10.
21. Вовенко Е. П. Продольные градиенты напряжения кислорода на мельчайших микрососудах коры головного мозга крысы при развитии острой анемии / Е. П. Вовенко А. Е. Чуйкин // Рос. физиол. журнал. — 2011. — № 11. — С. 1270—1280.
22. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.
23. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложненных массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher 3) / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Т. А. Шатохин [и др.] // Нейрохирургия. — 2015. — № 3. — С. 11—17.
24. Гетьман О. И. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией / О. И. Гетьман, В. В. Гирич // Укр. терапевт. журнал. — 2011. — № 3. — С. 89—92.
25. Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин [и др.] // Вестн. РАМН. — 2000. — № 9. — С. 44—48.

26. Глоба М. В. Клініко–патогенетичні особливості аневризматичного субарахноїдального крововиливу, прогнозування та профілактика ішемічних ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / М. В. Глоба. — К., 2015. — 44 с.
27. Глоба М. В. Оцінка ендотеліальної функції у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом / М. В. Глоба, І. Г. Васильєва, О. І. Цюбко // Укр. неврол. журнал. — 2015. — № 2. — С. 47—54.
28. Глоба М. В. Предиктори розвитку симптомного церебрального вазоспазму у хворих з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом / М. В. Глоба // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2014. — Вип. 23, кн. 1. — С. 113—120.
29. Глоба М. В. Прогнозування ішемічних ускладнень церебрального вазоспазму при хірургічному лікуванні інтракраніальної аневризми у гострому періоді її розриву / М. В. Глоба // Клінічна хірургія. — 2014. — № 9. — С. 44—47.
30. Головченко Ю. И. Особенности физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum. Ukraina. — 2008. — № 11. — С. 38—40.
31. Гончарук О. М. Судинний спазм при крововиливах у задню черепну яму / О. М. Гончарук, Д. В. Щеглов // Здобутки клініч. і експерим. медицини. — 2010. — № 2. — С. 35—38.
32. Григорук О. П. Лікування артеріальних аневризм головного мозку у людей похилого віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / О. П. Григорук. — К, 2007. — 20 с.
33. Гузева В. И. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов / В. И. Гузева, М. Л. Чухловина, Е. М. Мацукатова // Материалы юбилейной X науч.–практ. конф. неврологов «Нейроиммунология», Санкт–Петербург, 28–31 мая 2001 г.). — СПб., 2001. — Т. 2. — С. 49.
34. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 326, [2] с.

35. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов [и др.] // Клини. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
36. Динаміка вмісту нейронспецифічної енолази — маркера пошкодження головного мозку при анестезіологічному забезпеченні інтракраніальних оперативних втручань / Д. В. Близнюк, І. І. Тітов, О. В. Волошинський, І. В. Вінтоняк // Chem._Biol. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 74—76.
37. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 528 с.
38. Дослідження цитокінового статусу у хворих у гострому періоді розриву інтракраніальної артеріальної аневризми / М. В. Глоба, М. І. Лісяний, О. А. Цімейко, Л. М. Бельська // Укр. нейрохірург. журнал. — 2014. — № 3. — С. 55—60.
39. Дудукина С. А. Эффективность симвастатина в лечении ангиоспазма у больных при разрыве артериальных аневризм головного мозга / С. А. Дудукина // Укр. нейрохірург. журнал. — 2013. — № 1. — С. 45—49.
40. Дудукіна С. О. Безпосередні результати лікування хворих з приводу інтракраніальних крововиливів внаслідок розриву артеріальних аневризм та їх прогнозування / С. О. Дудукіна, О. М. Мацуга // Укр. нейрохірург. журнал. — 2015. — № 1. — С. 43—50.
41. Ена Л. М. Механизмы действия и перспективы применения препаратов для метаболической терапии ишемической болезни сердца / Л. М. Ена, П. П. Чаяло, А. М. Христофорова // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 5. — С. 100—106.
42. Ендоваскулярные лікування мікроаневризм судин головного мозку в гострому періоді субарахноїдального крововиливу / В. М. Шевага, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький [та ін.] // Зб. матеріалів IV наук. симпозиуму «Сучасний стан ендоваскулярної нейрорентгенохірургії в Україні: основні напрямки розвитку», Харків, 15–16 жовтня 2015р.). — С. 38—40.

43. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. — 2003. — № 2 (22). — С. 108—109.
44. Єлейник М. В. Хірургічна корекція та профілактика порушень ліквородинаміки при лікуванні розривів артеріальних аневризм головного мозку: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / М. В. Єлейник. — К., 2015. — 20 с.
45. Єлейник М. В. Хірургічне лікування хворих з розривом артеріальних аневризм головного мозку ускладнених гострою оклюзійною гідроцефалією / М. В. Єлейник, Л. М. Яковенко // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. — 2014. — № 3. — С. 61—69.
46. Зайниддинова Р. Роль нитроксидергической системы в патогенезе поражения головного мозга / Р. Зайниддинова, А. Степанов // Рос. педиатр. журнал. — 2005. — № 5. — С. 21—25.
47. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. — М.: МИА, 2002. — 416 с.
48. Зербіно Д. Д. Раптова смерть внаслідок хвороб системи кровообігу, гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда: вік, статі и професія померлих (аналіз динаміки за 18 років) / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук, О. Малик // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5(43). — С. 106—109.
49. Зінько А. В. Кровоносне русло променистого вінця щура в нормі та за умов довготривалого впливу опіюїду / А. В. Зінько // Запорозький мед. журнал. — 2015. — № 3. — С. 78—81.
50. Зінько А. В. Особливості структури та гемомікроциркуляторного русла променистого вінця за умов двотижневого впливу опіюїду в експерименті / А. В. Зінько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2015. — Т. 14, № 3. — С. 44—47.
51. Зозуля Ю. А. Церебральный вазоспазм после субарахноидальной геморрагии. Молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции (обзор

литературы) / Ю. А. Зозуля, Л. Н. Сенько // Укр. нейрохірург. журнал. — 2001. — № 1. — С. 3—16.

52. Зозуля Ю. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе / Ю. Зозуля, Л. Сенько // Журн. АМН України. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 3—26.

53. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: учеб. пособие / под ред. В. Д. Малышева. — М.: Медицина, 2000. — 464 с.

54. Использование безрамочной КТ-навигации и локального фибринолиза в хирургии нетравматических внутримозговых кровоизлияний глубокой локализации / Н. А. Зорин, С. П. Григорук, А. Г. Сирко [и др.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2010. — № 2. — С. 20—26.

55. Казмирчук В. Е. Принципы интерпретации данных иммунограммы / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Ліки України. — 2012. — № 9(165). — С. 14—21.

56. Карякина Г. М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г. М. Карякина, М. В. Надеждина, М. А. Хинко // Неврологический вестник. — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 41—44.

57. Кінах М. В. Тромбофілії і тромбози у хірургічній практиці: навч. посібник / М. В. Кінах, В. В. Михайлович, О. Б. Матвійчук. — Львів: Каменяр, 2008. — 114 с.

58. Климов А. Б. Эндovasкулярное лечение артериальных аневризм головного мозга: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия»; 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия / А. Б. Климов. — М., 2005. — 26 с.

59. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под. ред. А. Б. Белевитина, С. Г. Щербака. — СПб.:ЭЛБИ–СПб, 2006. — 397, [1] с.

60. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. В 2х т. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2013. — Т. 1. — 928 с.

61. Кметь Т. І. Реакція клітин кори лобової частки великих півкуль головного мозку щурів на ішемічно–реперфузійне пошкодження / Т. І. Кметь // Буковинський мед. вісн. — 2013. — Т. 17, № 4 (68). — С. 70—73.
62. Койлинг аневризм внутрочерепных сосудов с использованием стентов. Предикторы развития осложнений, реканализации и исхода в 508 наблюдениях / Н. Чалоуи, П. Джаббоур, С. Сингхал [и др.] // Stroke. — 2013. — № 2 (30). — С. 40—47.
63. Коренев. М. М. Показники перекисного окислення білків і антиоксидантного захисту у дітей із різною патологією міокарда / М. М. Коренев, Л. І. Рак // Вісн. Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. — 2009. — № 855. — С. 34—38.
64. Кортесин — пятилетний опыт отечественной неврологи: сб. науч. статей / под. ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. — 2-е изд. — СПб.: Наука, 2006. — 224 с.
65. Коцюмбас Г. І. Вплив клозаверму А, клозантелу, аверсекту на ультраструктуру сенсомоторної кори головного мозку щурів / Г. І. Коцюмбас, М. І. Гуменецька // Науково–технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. — 2013. — Вип. 14, № 3–4. — С. 218—225.
66. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерии и пути ее коррекции (обзор литературы) / А. А. Рунович, Т. Е. Курильская, Ю. И. Пивоваров [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 5. — С. 3—7.
67. Крылов В. В. Компьютерная томография и магнитно–резонансная томография в диагностике аневризм головного мозга / В. В. Крылов, У. В. Григорьева // Нейрохирургия. — 2012. — № 3. — С. 9—17.
68. Крылов В. В. Предоперационные факторы риска неблагоприятного исхода хирургического лечения аневризм передней мозговой и передней соединительной артерий в остром периоде кровоизлияния / В. В. Крылов, И. В. Сенько // Нейрохирургия. — 2012. — № 4. — С. 49—56.

69. Куровська В. О. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічно–реперфузійних ушкодженнях головного мозку / В. О. Куровська, В. П. Пішак, С. С. Ткачук // Буковинський мед. вісн. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 143—149.

70. Лапша В. И. Изменение активности NO–синтазы, ферментов энергетического обмена и ультраструктуры в нейронах коры большого мозга при моделировании кратковременной ишемии / В. И. Лапша, В. Н. Бочарова, В. Н. Гурин // Морфология. — 2003. — № 3. — С. 32—36.

71. Леоненко Н. С. Стан перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків в організмі щурів при дії метсульфурон–метилу в малих дозах / Н. С. Леоненко // Сучасні проблеми токсикології. — 2005. — № 4. — С. 53—57.

72. Лизогуб М. В. Клініко–імунохімічна оцінка ефекту захисту мозку при тяжкій черепно–мозковій травмі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / М. В. Лизогуб. — Донецьк, 2008. — 19 с.

73. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга: руководство для врачей / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили, В. А. Фокин, Д. В. Свистов ; Воен.–мед. акад. — СПб.: Элби–СПб, 2006. — 224 с.

74. Людковская И. Г. Атеросклеротическая ангиопатия / И. Г. Людковская, В. А. Моргунов // Очерки по патологии нервной системы / под ред. Ю. А. Медведева, Д. Е. Мацко. — СПб., 1996. — С.145 — 159.

75. Людковская И. Г. Деструктивные изменения средней оболочки интрацеребральных артерий при артериальной гипертензии / И. Г. Людковская, Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов // Архив патологии. — 1982. — № 9. — С. 66—72.

76. Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга (роль нейрональных источников) / Н. Е. Максимович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2003. — № 4(4). — С. 7—10.

77. Малахов В. А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система / В. А. Малахов, В. О. Монастырский, Т. Т. Дженелидзе // *Международ. неврол. журнал.* — 2008. — № 3(19). — С. 14—18.
78. Малахов В. О. Клінічна лікворологія: навч. посібник / В. О. Малахов, О. О. Потапов, В. С. Личко. — Суми: Сумський держ. ун-т, 2011. — 167 с.
79. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. — Харьков: Изд-во Форсинг, 2000. — 432 с.
80. Малий В. П. Реамберин у комплексній терапії гострих менінгітів / В. П. Малий, П. В. Нартов // *Мед. перспективи.* — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 70—73.
81. Мамалыга М. Л. Применение инновационных технологий при изучении церебральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Научные и учебно-методические рекомендации / М. Л. Мамалыга. — М.: Прометей, 2015. — 80 с.
82. Мамонова М. Ю. Інтенсивна терапія ангіоспазму та набряку мозку при розриві інтракраніальних аневризм шляхом внутрішньоартеріального введення вазоактивних препаратів: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 / Мамонова Марина Юріївна. — К., 2007. — 217, [5] с.
83. Марков Х. М. О биорегуляторной системе L-аргинин — оксид азота / Х. М. Марков // *Пат. физиология и эксперим. терапия.* — 1996. — № 1. — С. 34—39.
84. Мельник А. А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация: справочник / А. А. Мельник. — К.: Книга-плюс, 2011. — 288 с.
85. Мещишен І. Ф. Основи обміну речовин та енергії / І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, Н. П. Григор'єва. — Чернівці: Медуніверситет, 2005. — 187 с.
86. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // *Нейро News.* — 2008. — № 3. — С. 76—77.
87. Молекулы средней массы как показатель повреждения нервных клеток при остром нарушении мозгового кровообращения / Н. И. Лисяный, О.

А. Цимейко, М. В. Глоба [и др.] // Укр. неврол. журнал. — 2014. — № 3–4. — С. 104—105.

88. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии / А. В. Ошоров, А. С. Горячев, К. А. Попугаев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2013. — Т. 10, № 2. — С. 52—59.

89. Мороз В. В. Хірургічне лікування розривів артеріальних аневризм головного мозку, ускладнених ангіоспазмом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / В. В. Мороз. — К., 2004. — 22 с.

90. Морфологические изменения в артериях и веществе головного мозга при травматическом субарахноидальном кровоизлиянии / А. Н. Савчук, Д. В. Свистов, Д. Е. Мацко // Нейрохирургия. — 2002. — № 1. — С. 6—12.

91. Мохамед А. М. Молекули середньої маси та процеси перекисного окислення ліпідів у крові хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / А. М. Мохамед. — К., 1999. — 19 с.

92. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 квітня 2014 року № 275. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив) [Електроний ресурс] / розроб.: М. К. Хобзей, Т. С. Міщенко, А. В. Степененко [та ін.]. — К., 2014. — 99 с.

93. Насибуллин Б. А. Цикл оксида азота и деятельность центральной нервной системы / Б. А. Насибуллин, А. И. Гоженко // Патология. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 15—19.

94. Никоненко А. Г. Введение в количественную гистологию / А. Г. Никоненко. — К.: Книга-Плюс, 2013. — 256 с.

95. Окисна модифікація білків крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі фізичної реабілітації / О. С. Полянська, І. Ф. Мещишен, Т. В. Куртян, Т. М. Амеліна // Буковинський мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 50—54.

96. Оксид азоту пригнічує відкриття мітохондріальної пори і збільшує кальцієву ємність мітохондрій *in vivo* / О. В. Аكوпова, А. В. Коцюруба, Ю. П. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журнал. — 2005. — № 3. — С. 3—11.

97. Оксидантний стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова, Я. Р. Нарциссов, М. К. Бодыхов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 1. — С. 30—36.

98. Опыт использования эндоваскулярной фармакологической ангиопластики в терапии церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / Ю. А. Зозуля, М. В. Глоба, О. А. Цимейко, В. В. Мороз // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2014. — № 1 (21). — С. 117—126.

99. Орлов Ю. А. Гидроцефалия / Ю. А. Орлов. — К., 1995. — 87 с.

100. Особливості морфології головного мозку щурів при гострій церебральній ішемії на тлі уведення Волювену / А. І. Семененко, Н. О. Семененко, Б. О. Кондрацький [и др.] // Буковинський мед. вісник. — 2015. — Т. 19, № 1(73). — С. 137—141.

101. Особливості ультраструктури нейропіля кори лобних часток головного мозку білих щурів-самок за умов відміни споживання етанолу / В. І. Ковалишин, І. Й. Влох, Л. П. Козак [та ін.] // Практична медицина. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 122—132.

102. Паршина С. С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии / С. С. Паршина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 1. — С. 88—94.

103. Пат. 2005414 Российская Федерация, МПК А 61 В 6/00. Способ диагностики спазма артерий головного мозга / Захаров А.Г., Сарибекян А.С., заявитель: Московский научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; патентообладатель: Захаров Андрей Георгиевич;

Сарибекян Альберт Сарибекович. — №4877484/14; заявл. 25.10.1990; опубл. 15.01.1994.

104. Пат. 2140651 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/84. Способ прогнозирования развития ишемических осложнений после раннего хирургического лечения разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга / Карпюк В. Б., Шубич М. Г.; заявитель и патентообладатель Карпюк Владимир Борисович, Шубич Моисей Григорьевич. — № 98119819/14; заявл. 2.11.1998; опубл. 27.10.1999.

105. Пат. 2202269 Российская Федерация, МПК 7 А 61 В 5/02, А 61 В 10/00. Способ прогнозирования исхода хирургического лечения у больных среднего возраста в остром периоде внутричерепных кровоизлияний аневризматической природы / Закарявичюс Ж., Никифоров Б. М., Вершинина Е. А.; заявитель и патентообладатель Закарявичюс Жильвинас. — № 2001105046/14; заявл. 14.02.2002; опубл. 20.04.2003.

106. Пат. 2353297 Российская Федерация, МПК А 61 В 8/06. Способ прогнозирования развития ишемического поражения головного мозга после острого субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальных аневризм при внутричерепной гипертензии в условиях спазма сосудов головного мозга / Гриненко Е. А., Парфенов А. Л.; заявитель и патентообладатель Гриненко Елена Анатольевна, Парфенов Александр Леонидович, ГУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН». — № 2007145238/14; заявл. 7.12.2007; опубл. 27.04.2009. Бюл. № 12.

107. Пат. 2372027 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/03. Способ определения причин внутричерепной гипертензии в остром периоде субарахноидального кровоизлияния после разрыва артериальных аневризм / Гриненко Е. А., Парфенов А. Л.; заявитель и патентообладатель Гриненко Елена Анатольевна, Парфенов Александр Леонидович, ГУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН». — № 2008132595/14; заявл. 08.08.2008; опубл. 10.11.2009. Бюл. № 31.

108. Пат. 89743 Україна, МПК G01N 1/28. Спосіб визначення шарів твердої оболонки головного мозку та їхніх параметрів / Кувеньов А. О., Кувеньова О. М., Татаренко Д. М.; заявник і патентовласник А.О. Кувеньов, О.М. Кувеньова, Д.М. Татаренко. — № 2003014708; заявл. 16.12.2013; опубл. 25.04.2014. Бюл. № 8.

109. Патогенетическое обоснование противоболевых операций деструктивных зон задних корешков при поражениях корешков спинного мозга / О. В. Акатов, О. Н. Древаль, Г. Н. Кривицкая, М. Г. Рябыкин // Боль. — 2003. — № 1. — С. 30—33.

110. Петелкакі О. В. Патогенез і лікування субарахноїдального крововиливу / О. В. Петелкакі, О. О. Тарабрін // Інтегративна Антропологія. — 2010. — № 2 (16). — С. 80—85.

111. Плотникова Н. А. Общая и частная патологическая анатомия: учеб. пособие / Н. А. Плотникова, С. П. Кемайкин, С. В. Харитонов. — Саранск: Мордовский гос. ун-т им. Н.П. Огарева, 2009. — 71 с.

112. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» / А. А. Пермяков, Е. В. Елисеева, А. Д. Юдицкий, Л. С. Исакова // Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». — 2013. — № 3. — С. 83—90.

113. Погорелов О. В. Геометрія: Стереометрія: підруч. для 10–11 кл. серед. шк. / О. В. Погорелов. — К.: Освіта, 2004. — 128 с.

114. Порівняльний аналіз результатів інтраартеріального тромболізу та тромбекстракції при тромбоемболічних ускладненнях в ендovasкулярній нейрохірургії / В. В. Чебурахін, А. Г. Луговський, М. Ю. Орлов [и др.] // Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. — 2015. — № 2(12). — С. 23—31.

115. Природов А. В. Экспериментальные модели изучения сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии in vivo / А. В. Природов, Е. Ю. Бахарев // Нейрохирургия. — 2014. — № 3. — С. 65—70.

116. Путилина М. В. Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 112—121.
117. Регуляторная роль оксида азота в апоптозе нейтрофилов / Е. А. Степовая, Т. В. Жаворонок, Ю. В. Стариков [и др.] // Бюл.эксперим. биологии и медицины. — 2008. — Т. 146, № 12. — С. 646—650.
118. Регуш А. В. Хірургічне лікування внутрішньошлуночкового крововиливу з використанням зовнішнього ліквородренування / А. В. Регуш // Укр. нейрохірург. журнал. — 2009. — № 4. — С. 44—50.
119. Результаты хирургического лечения в остром периоде разрывов артериальных аневризм передних отделов артериального круга большого мозга у больных с артериальной гипертензией / А. С. Сон, О. В. Хрущ, В. Я. Гуменюк, О. В. Петелкакі // Укр. нейрохірург. журнал. — 2001. — № 1. — С. 123—125.
120. Результаты длительного наблюдения за пациентами с неотделившимися в ходе выполнения эндоваскулярной эмболизации церебральной аневризмы микроспиральями (2 наблюдения) / Ю. В. Чередниченко, А. Ю. Мирошниченко, Н. А. Зорин [и др.] // Эндоваскулярна нейрорентгенохірургія. — 2015. — № 2(12). — С. 50—62.
121. Русин В. І. Ультразвуковий моніторинг ендоваскулярної емболізації артеріовенозних мальформацій та аневризм головного мозку / В. І. Русин, Є. С. Буцко, Б. Л. Трускавецький // Вісн. Харк. нац. ун-ту. — 2004. — № 614. — С. 86—92.
122. Сачек М. М. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации при вирусных и бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.10 «Инфекционные болезни» / М. М. Сачек. — М., 2000. — 36 с.
123. Связь между ангиографически подтвержденным вазоспазмом и региональной гипоперфузией при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / Р. Дар, М. Т. Скальфани, С. Блэкберн [и др.] // Stroke. — 2012. — № 3. — С. 29—37.

124. Сидорак А. Д. Интраопераційні ускладнення в хірургії аневризм дистальних сегментів передньої мозкової артерії / А. Д. Сидорак, В. В. Мороз, О. А. Цімейко // *Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія*. — 2015. — № 2(12). — С. 16—22.
125. Скороходов А. П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсультов / А. П. Скороходов // *Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии: сб. науч. статей / под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова*. — СПб.: Наука, 2006. — С. 68—81.
126. Смоланка В. І. Інтраопераційний моніторинг мозкового кровотоку при операціях на сонних артеріях / В. І. Смоланка // *Укр. нейрохірург. журнал*. — 2001. — № 4. — С. 122—125.
127. Снесарев П. Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней / П. Е. Снесарев. — М.: Медгиз, 1950. — 372 с.
128. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, Л. Б. Беляева [и др.] // *Междунар. неврол. журнал*. — 2002. — № 3. — С. 9—13.
129. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения аневризм головного мозга / Д. В. Свистов, Д. В. Кандыба, А. В. Савелло, С. А. Ландик // *Воен.-мед. журнал*. — 2008. — № 11. — С. 36—42.
130. Супрун Е. В. Ефекти системи оксиду азоту при експериментальному ішемічному інсульті та їх корекція ронколейкіном / Е. В. Супрун // *Одеський мед. журнал*. — 2011. — № 1(123). — С. 7—11.
131. Тинтиналли Дж. Е. Неотложная медицинская помощь / Дж. Е. Тинтиналли, Р. Л. Кроум, Е. Руиз; пер. с англ. В. И. Кандрора [и др.]; под ред. В. Т. Ивашкина, П. Г. Брюсова. — М.: Медицина, 2001. — 1000 с.
132. Титов В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В. Н. Титов // *Лаб. дело*. — 2004. — № 6. — С. 3—9.

133. Тітов І. І. Стан центральної та церебральної гемодинаміки на етапах наркозу і операції з видалення інсульт-гематом в осіб старшого віку / І. І. Тітов, Д. В. Близнюк, І. В. Вінтоняк // Шпитальна хірургія. — 2011. — № 2. — С. 45—49.
134. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (Обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Соврем. пробл. токсикологии. — 2005. — № 3. — С. 20—27.
135. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5(85). — С. 97—109.
136. Ускладнення при емболізації мішкоподібних аневризм судин головного мозку / В. Ф. Кухарук, І. С. Бобрик, С. І. Бобрик [та ін.] // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. — 2015. — № 1(11). — С. 16—22.
137. Федин А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А. И. Федин // Нервные болезни. — 2002. — № 1. — С. 15—18.
138. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / авт. кол.: В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, И. М. Годков [и др.]; под ред. В. В. Крылова. — Т. 1. — М., 2011. — 423 с.
139. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / авт. кол.: В. В. Крылов, С. А. Буров, А. Г. Винокуров [и др.]; под ред. В. В. Крылова. — Т. 2. — М., 2011. — 506 с.
140. Царенко С. В. Церебральное перфузионное давление и вторичная ишемия головного мозга / С. В. Царенко, В. В. Крылов // Нейрохирургия. — 1998. — № 1. — С. 57—62.
141. Цинзерлинг В. А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей / В. А. Цинзерлинг, М. Л. Чухловина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 448 с.
142. Цуркаленко О. С. Прогностичні критерії перебігу субарахноїдальних крововиливів, обумовлених повторним розривом артеріальних аневризм:

автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / О. С. Цуркаленко. — Харків, 2009. — 22 с.

143. Черкасов В. Г. Ультраструктурні зміни нейронів фронтальної кори щура під впливом інтоксикації метилтретбутиловим ефіром / В. Г. Черкасов, Д. А. Василенко, А. А. Парахін // *Нейрофізіологія (Neurophysiology)*. — 2010. — Т. 42, № 6. — С. 471—481.

144. Черно В. С. Гістотопографія артеріальних судин твердої оболонки головного мозку та її похідних — стінок синусів / В. С. Черно, Ю. К. Хилько // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2010. — Вип. 4. — С. 185—188.

145. Чехонин В. П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / В. П. Чехонин, Т. Б. Дмитриева, Ю. А. Жирков. — М.: Медицина, 2000. — 415 с.

146. Чубучна І. І. Використання бета-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з метою корекції ендотеліальної дисфункції / І. І. Чубучна, З. О. Гук-Лешневська // *Укр. кардіол. журнал*. — 2010. — № 5. — С. 90—95.

147. Шведський В. В. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, О. А. Ходаківський // *Клінічна фармація*. — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 7—12.

148. Шеверьова В. М. Вплив хронічного емоційного стресу на поведінку в тесті «відкритого поля» щурів із різним рівнем рухової активності / В. М. Шеверьова // *Фізіол. журнал*. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 94—105.

149. Щеглов Д.В. Діагностика та ендovasкулярне лікування внутрішньочерепних артеріальних аневризм: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: 14.01.05 «Нейрохірургія» / Д. В. Щеглов. — К., 2014. — 46 с.

150. Яблонь О. С. Роль нейронспецифічних білків в діагностиці гіпоксичного ушкодження мозку у недоношених дітей / О. С. Яблонь, Ю. О. Кислова // *Перинатологія и педиатрия*. — 2010. — № 1 (41). — С. 94—96.

151. A Case of Hyperacute Onset of Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Refractory Vasospasm Treated with Intravenous and Intraventricular Nitric Oxide: A Mini Review / A. Ehlert, G. Manthei, V. Hesselmann [et al.] // *World Neurosurgery*. — 2016. — Vol. 91. — P. 673.e11—673.e18.
152. A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent / J. J. Schneiders, E. Vanbavel, C. B. Majoie [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2013. — Vol. 34. — P. 1—4.
153. A Low Mortality Rat Model to Assess Delayed Cerebral Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage / R. V. Dudhani, M. Kyle, C. Dedeo [et al.] // *J. Vis. Exp.* — 2013. — Vol. 71. — e4157.
154. A systematic review of nitric oxide donors and L-arginine in experimental stroke; effects on infarct size and cerebral blood flow / M. Willmot, L. Gray, C. Gibson [et al.] // *Nitric. Oxide*. — 2005. — Vol. 12, N 3. — P. 141—149.
155. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study' / T. T. Idicula, J. Brogger, H. Naess [et al.] // *BMC Neurol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 18.
156. Ahmed A. Anaesthesia for interventional neuroradiology / A. Ahmed // *J. Ayub. Med. Coll. Abbott Abad.* — 2007. — Vol. 19, N 3. — P. 80—84.
157. Allan S. M. Cytokines and acute neurodegeneration / S. M. Allan, N. J. Rothwell // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2, N 10. — P. 734—744.
158. Aminoguanidine ameliorates and L-arginine worsens brain damage from intraluminal middle cerebral artery occlusion / F. Zhang, R. M. Casey, M. E. Ross, C. Iadecola // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27, N 2. — P. 317—323.
159. Andaluz N. Blister-like aneurysms of the anterior communicating artery: a retrospective review of diagnosis and treatment in five patients / N. Andaluz, M. Zuccarello // *Neurosurgery*. — 2008. — Vol. 62. — P. 807—811.
160. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment / J. R. Cebal, F. Mut, M. Raschi [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 27—33.

161. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage / R. W. Crowley, R. Medel, A. S. Dumont [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42, N 4. — P. 919—923.
162. Aparicio S. R. A rapid methylene blue–basic fuchsin stain for semi–thin sections of peripheral nerve and other tissues / S. R. Aparicio, P. Marsden // *J. Microsc.* — 1969. — Vol. 89, N 1. — P. 139—141.
163. Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats / S. Kondo, N. Hashimoto, H. Kikuchi [et al.] // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 181—189.
164. Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress / E. Sho, H. Nanjo, M. Sho [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 601—612.
165. Asano T. Antioxidant therapy against cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / T. Asano, T. Matsui // *Cell Mol. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 19, N 1. — P. 31—44.
166. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl–L–arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage / C. S. Jung, B. A. Iuliano, J. Harvey–White [et al.] // *J Neurosurg.* — 2004. — Vol. 101, N 5. — P. 836—842.
167. Balanzar G. G. Vasospasm in subarachnoid hemorrhage / G. G. Balanzar, Y. Guinto–Nishimura // *World Neurosurg.* — 2014. — Vol. 82, N 6. — e677—e678.
168. Balloon–assisted extrasaccular coil embolization technique for the treatment of very small cerebral aneurysms / A. Gil, P. Vega, E. Murias, H. Cuellar // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112. — P. 585—588.
169. Blood flow decrease induces apoptosis of endothelial cells in previously dilated arteries resulting from chronic high blood flow / E. Sho, M. Sho, T. M. Singh [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 1139—1145.

170. Blood pressure management in patients with intracerebral and subarachnoid hemorrhage / J. Mocco, J. C. Rose, R. J. Komotar, S. A. Mayer // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 25—40.
171. Bouma G. J. Relationship between cardiac output and CBF in patients with intact and improper autoregulation / G. J. Bouma, J. P. Muizelaar // *J. Neurosurg.* — 1990. — Vol. 73, N 3. — P. 368—374.
172. Cebral J. R. Suggested Connections between Risk Factors of Intracranial Aneurysms: A Review // J. R. Cebral, M. Raschi / *Ann. Biomed. Eng.* — 2013. — Vol. 41, N 7. — P. 1366—1383.
173. Cerebral Aneurysms Treated with Flow-Diverting Stents: Computational Models with Intravascular Blood Flow Measurements / M. R. Levitt, P. M. McGah, A. Aliseda [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2014. — Vol. 35. — P. 143—148.
174. Cerebrospinal fluid pathways from cisterns to ventricles in N-butyl cyanoacrylate-induced hydrocephalic rats / Jong-Hyuk Park, Yong-Sook Park, Jong-Sik Suk [et al.] // *J. Neurosurg.: Pediatrics.* — 2011. — Vol. 7, N 6. — P. 640—646.
175. Characterisation of ramified microglial cells: detailed morphology, morphological plasticity and proliferative capability / J. A. Glenn, S. A. Ward, C. R. Stone [et al.] // *J. Anat.* — 1992. — Vol. 180, Pt. 1. — P. 109—118.
176. Characterization of an improved double hemorrhage rat model for the study of delayed cerebral vasospasm / J. Y. Lee, D. L. Huang, R. Keep, O. Sagher // *J. Neurosci. Methods.* — 2008. — Vol. 168. — P. 358—366.
177. Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure / J. Tuettenberg, M. Czabanka, P. Horn [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 110. — P. 1200—1208.
178. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis / H. Li, R. Pan, H. Wang [et al.] // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44, N 1. — P. 29—37.

179. Coil Embolization Versus Clipping for Ruptured Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Published Studies / G. Lanzino, M. H. Murad, P. I. D'Urso, A. A. Rabinstein // *Am. J. Neuroradiol.* — 2013. — Vol. 34, N 9. — P. 1764—1768.

180. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms / N. K. de Rooij, B. K. Velthuis, Ale Algra, Gabriël J. E. Rinkel // *J. Neurology.* — 2009. — Vol. 256, N 1. — P. 45—50.

181. Considerations about the pathophysiology of the so-called cisterno-ventricular reflux / A. Palma, T. Kolberg, W. Entzian, A. Palma // *Proceedings of the 27th annual meeting of the deutsche gesellschaft für neurochirurgie, Berlin, September 12–15, 1976.* — P. 137—143.

182. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters / H. M. Fernandes, S. Siddique, K. Banister [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2000. — Vol. 76, Suppl. — P. 463—466.

183. Correlation between intrasac pressure measurements of a pressure sensor and an angiographic catheter during endovascular repair of abdominal aortic aneurysm / P. G. Silveira, C. W. T. Miller, R. F. Mendes, G. N. Galego // *Clinics.* — 2008. — Vol. 63, N 1. — P. 59—66.

184. Correlation between Luminal Geometry Changes and Hemodynamics in Fusiform Intracranial Aneurysms / Liang-Der Jou, Gregory Wong, Brad Dispensa [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2357—2363.

185. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler, J. Mancilla, S. Endres [et al.] // *Blood.* — 1990. — Vol. 75. — P. 40—47.

186. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke / K. W. Muir, C. J. Weir, W. Alwan [et al.] // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 981—985.

187. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage / J. J. Shankar, I. Y. Tan, T. Krings [et al.] // *Neuroradiology*. — 2012. — Vol. 54. — P. 197—203.
188. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group / M. D. Vergouwen, M. Vermeulen, J. van Gijn [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 2391—2395.
189. Di Napoli M. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor / M. Di Napoli, F. Papa, V. Bocola // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 917—924.
190. Di Napoli M. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke / M. Di Napoli, F. Papa, V. Bocola // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 133—138.
191. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department / S. W. Glickman, S. Phillips, K. J. Anstrom [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2011. — Vol. 41, N 3. — P. 333—339.
192. Does intraoperative angiographic vasospasm during aneurysm clipping influence the incidence of delayed cerebral vasospasm and delayed neurological deficits? / H. Danura, B. Schatlo, S. Marbacher [et al.] // 12th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage, July 10–12, 2013, Lucerne, Switzerland. — P. 58.
193. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure / C. Tsigos, D. A. Papanicolaou, R. Defensor [et al.] // *Neuroendocrinology*. — 1997. — Vol. 66. — P. 54—62.
194. Dual role of nitric oxide in focal cerebral ischemia / T. Dalkara, T. Yoshida, K. Irikura, M. A. Moskowitz // *Neuropharmacology*. — 1994. — Vol. 33, N 11. — P. 1447—1452.
195. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Siironen,

M. Porras, J. Varis [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, N 6. — P. 1074—1079.

196. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited / J. Claassen, G. L. Bernardini, K. Kreiter [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P. 2012—2020.

197. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms / Z. Kulcsár, S. G. Wetzel, L. Augsburger [et al.] // *Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 67. — P. 789—793.

198. Effect of Human Albumin on TCD Vasospasm, DCI, and Cerebral Infarction in Subarachnoid hemorrhage: the ALISAH study / J. I. Suarez, R. H. Martin, E. Calvillo [et al.] // *Acta Neurochir. (Suppl.)* — 2015. — Vol. 120. — P. 287—290.

199. Effective Improvement of the Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage with Low-Dose Nitroglycerin / I. Yoshifumi, I. Eiji, M. Yusuke [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35, N 1. — P. 45—50.

200. Effects of L-arginine on the brain ischaemia-reperfusion damage in rats: An investigation by somatosensory evoked potentials and histopathology / T. Kurt, A. Oguzhanoglu, R. Ortac [et al.] // *Neurosci. Res. Comm.* — 2002. — Vol. 12. — P. 175—182.

201. Effects of raloxifene on cerebral vasospasm after experimental Subarachnoid Hemorrhage in rabbits / L. Gürses, H. Seçkin, S. Simşek [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2009. — Vol. 72, N 5. — P. 490—494.

202. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation / Y. Koga, Y. Akita, N. Junko [et al.] // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66, N 11. — P. 1766—1769.

203. Endovascular treatment of small intracranial aneurysms: three alternatives to coil occlusion / H. Henkes, J. Reinartz, H. Preiss [et al.] // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2006. — Vol. 49, N 2. — P. 65—69.

204. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms / Z. Chen, H. Feng, W. Tang [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2008. — Vol. 70, N 1. — P. 30—35.

205. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine / Z. Huang, P. L. Huang, J. Ma [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 1996. — Vol. 16, N 5. — P. 981—987.
206. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines / D. A. Papanicolaou, J. S. Petrides, C. Tsigos [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, N 3, Pt. 1. — E601—605.
207. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study / B. Friedrich, F. Müller, S. Feiler [et al.] // *J. Cerebral. Blood Flow & Metabolism.* — 2012. — Vol. 32. — P. 447—455.
208. Experimental subarachnoid hemorrhage: Cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in the rat / G. F. Prunell, T. Mathiesen, N. A. Svendgaard [et al.] // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 54. — P. 426—436.
209. Ferguson G. G. Direct measurement of mean and pulsatile blood pressure at operation in human intracranial saccular aneurysms / G. G. Ferguson // *J. Neurosurg.* — 1972. — Vol. 36. — P. 560—563.
210. Fisher C. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning / C. M. Fisher, J. P. Kistler, J. M. Davis // *Neurosurgery.* — 1980. — Vol. 6. — P. 1—9.
211. Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall / J. Cebral, E. Ollikainen, B. J. Chung [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2017. — Vol. 38, N 1. — P. 119—126.
212. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse / N. Resnick, H. Yahav, A. Shay-Salit [et al.] // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 81. — P. 177—199.
213. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage / W. C. Ziai, M. T. Torbey, N. J. Naff [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27. — P. 403—410.

214. Functions of microglia in the central nervous system — beyond the immune response / H. Wake, A. J. Moorhouse, J. Nabekura [et al.] // *Neuron. Glia. Biol.* — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 47—53.
215. Fundamentals of Hemodynamic Monitoring. Self-Learning Packet / Orlando Health. — Education & Development, 2011. — 52 p.
216. Furchgott R. F. The obligatory roll of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle be acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadski // *Nature.* — 1980. — Vol. 288. — P. 373—376.
217. Gabrielsen T. O. Normal size of the internal carotid, middle cerebral, and anterior cerebral arteries / T. O. Gabrielsen, T. Greitz // *Acta Radiol. Diagn.* — 1970. — Vol. 10. — P. 1—10.
218. Germans M. R. Clip or Coil—Is some of the effect on outcome related to the risk of delayed cerebral ischemia? / M. R. Germans, R. L. Macdonald // *World Neurosurg.* — 2014. — Vol. 82, N 6. — e679—e681.
219. Goldhaber Y. Metabolism in normal and ischemic myocardium / Y. Goldhaber // *Metabolism.* — N.Y.: Acad. Press, 1997. — P. 629—638.
220. Gruol D. L. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system / D. L. Gruol, T. E. Nelson // *Mol. Neurobiol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 307—339.
221. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience / Y. Murayama, Y. L. Nien, G. Duckwiler [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 98. — P. 959—966.
222. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E. S. Connolly, A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 1711—1737.
223. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association / J. B. Bederson, E. S. Connolly Jr., H. H. Batjer [et al.] // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 994—1025.

224. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds // *J. Neurotrauma*. — 2007. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 59—64.
225. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Morgenstern, J. C. Hemphill 3rd, C. Anderson, K. Becker // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 2108—2129.
226. Gupta B. Invasive blood pressure monitoring / B. Gupta // *Intensive Care Medicine Special Edition*. — 2012. — Vol. 28. — P. 36—42.
227. Hallenbeck J. M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke / J. M. Hallenbeck // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1363—1368.
228. Hashimoto T. Flow velocity studies in vein pouch model aneurysms / T. Hashimoto // *Neurol. Res.* — 1993. — Vol. 15. — P. 185—191.
229. Heiserman J. E. MR Angiography for the Diagnosis of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. Is It Accurate? Is It Safe? / J. E. Heiserman // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1571—1572.
230. Hemorrhage: The ALISAH Study / J. I. Suarez, R. H. Martin, E. Calvillo [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2015. — Vol. 120, Suppl. — P. 287—290.
231. Iadecola C. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates cerebral ischemic damage / C. Iadecola, F. Zhang, X. Xu // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268, N 1, Pt. 2. — R286—R292.
232. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study / K. P. Budohoski, M. Czosnyka, P. Smielewski [et al.] // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 3230—3237.
233. In vitro study of haemodynamics in a giant saccular aneurysm model: influence of flow dynamics in the parent vessel and effects of coil embolisation / Y. P. Gobin, J. L. Counord, P. Flaud, J. Duffaux // *Neuroradiology*. — 1994. — Vol. 36. — P. 530—536.

234. In vivo intraaneurysmal pressure measurements in experimental lateral wall aneurysms before and after onyx embolization / F. Acar, S. Men, V. Tayfur [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 252—256.

235. Inadvertent Foreign Body Embolization in Diagnostic and Therapeutic Cerebral Angiography / P. Shannon, J. M. Billbao, T. Marotta [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 278—282.

236. Incidence and Predictors of Angiographic Vasospasm, Symptomatic Vasospasm and Cerebral Infarction in Chinese Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / M. Mijiti, P. Mijiti, A. Axier [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 12. — e0168657.

237. Increased cerebral blood flow but no reversal or prevention of vasospasm in response to L-arginine infusion after subarachnoid hemorrhage / R. M. Pluta, J. K. Afshar, B. G. Thompson [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 92, N 1. — P. 121—126.

238. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial / C. S. Anderson, Y. Huang, J. G. Wang [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, N 5. — P. 391—399.

239. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats / Y. Naitoh, J. Fukata, T. Tominaga [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1988. — Vol. 155. — P. 1459—1463.

240. 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, R. S. Kerr, L. M. Yu [et al.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366 (9488). — P. 809—817.

241. Intra-aneurysmal hemodynamic alterations by a self-expandable intracranial stent and flow diversion stent: high intra-aneurysmal pressure remains regardless of flow velocity reduction / Y. Shobayashi, S. Tateshima, R. Kakizaki [et al.] // *J. Neurointerv. Surg.* — 2013. — Vol. 5, Suppl. 3. — P. 38—42.

242. Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: relation to aneurysm size and shape / I. Larrabide, M. L. Aguilar, H. G. Morales [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2013. — Vol. 34. — P. 816—822.
243. Intra-aneurysmal pressure measurements in experimental saccular aneurysms in dogs / L. N. Sekhar, R. J. Scwabassi, M. Sun [et al.] // *Stroke.* — 1988. — Vol. 19. — P. 352—356.
244. Intra-arterial papaverine used to treat cerebral vasospasm reduces brain oxygen / M. F. Stiefel, A. M. Spiotta, J. D. Udoetuk [et al.] // *Neurocritical. Care.* — 2006. — Vol. 4, N 2. — P. 113—118.
245. Intracarotid L-arginine reverses motor evoked potential changes in experimental cerebral vasospasm / Ünal Özüm, Adem Aslan, Ayflenur Tafi, H. Zafer Kars // *Turkish Neurosurgery.* — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 13—18.
246. Intracranial blood flow velocity and pressure measurements using an intra-arterial dual-sensor guidewire / S. P. Ferns, J. J. Schneiders, M. Siebes [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 324—326.
247. Intracranial pressure following aneurismal subarachnoid hemorrhage: monitoring practices and outcome data / W. J. Mack, R. G. King, A. F. Ducruet [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2003. — Vol. 14. — e3.
248. Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and SPECT in the management of patients with SAH Hunt and Hess grades I–II / G. Gambardella, F. De Blasi, G. Caruso [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1998. — Vol. 71, Suppl. — P. 215—218.
249. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications and outcomes in a large, prospective, multicenter study population / D. S. Rosen, R. L. Macdonald, D. Huo [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, N 2. — P. 261—265.
250. Jeong W. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Computational Analyses of Aneurysm Progress and Treatment [Electronic resource] / W. Jeong, K. Rhee // *Comput. Math. Methods Med.* — 2012. — 2012:782801. — <http://dx.doi.org/10.1155/2012/782801>

251. Kaca–Oryńska M. Neuron–specific enolase and S–100b protein as predictors of outcome in ischaemic stroke / M. Kaca–Oryńska, R. Tomasiuk, A. Friedman // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2010. — Vol. 44, N 5. — P. 459—463.
252. Kapadia F. N. Simultaneous lumbar and intraventricular manometry to evaluate the role and safety of lumbar puncture in raised intracranial pressure following subarachnoid haemorrhage / F. N. Kapadia, A. N. Jha // *Br. J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 10. — P. 585—587.
253. Kuang P. Effect of radix *Salviae miltiorrhizae* on nitric oxide in cerebral ischemic–reperfusion injury / P. Kuang, Y. Tao, Y. Tian // *Tradit. Clin. Med.* — 1996. — Vol. 16, N 3. — P. 224—227.
254. Laidlaw J. D. Poor–grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery / J. D. Laidlaw, K. H. Siu // *Neurosurgery.* — 2003. Vol. 53. — P. 1275—1280.
255. Lamotrigine attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits / H. Seçkin, K. Yigitkanli, O. Besalti [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2008. — Vol. 70, N 4. — P. 344—351.
256. L–arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B. L. Sun, S. M. Zhang, Z. L. Xia [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2003. — Vol. 29, N 3–4. — P. 391—400.
257. L–arginine infusion promotes nitric oxide–dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat / E. Morikawa, M. A. Moskowitz, Z. Huang [et al.] // *Stroke.* — 1994. — Vol. 25. — P. 429—435.
258. L–arginine, and S–nitrosoglutathione reduce embolization in humans / Z. Kaposzta, P. A. Baskerville, D. Madge [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2371—2375.
259. Late angiographic and clinical follow–up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single–center experience / H. S. Cekirge, I. Saatci, M. H. Ozturk [et al.] // *Neuroradiology.* — 2006. — Vol. 48. — P. 113—126.

260. Liu J. K. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. K. Liu, W. T. Couldwell // *Neurocrit. Care.* — 2005. — Vol. 2, N 2. — P. 124—132.
261. Local Intra-arterial Fibrinolysis of Thromboemboli Occurring During Neuroendovascular Procedures With Recombinant Tissue Plasminogen Activator / S. Hähnel, P. D. Schellinger, A. Gutschalk [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 1723—1729.
262. Lumbar Drainage of Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective, Randomized, Controlled Trial (LUMAS) / Y. Z. Al-Tamimi, D. Bhargava, R. G. Feltbower [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 677—682.
263. MacDonald R. L. Cerebral Vasospasm: Advances in Research and Treatment / Robert Loch MacDonald. — New York: Thieme, 2005. — 333 p.
264. Mack J. Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation / J. Mack, W. Squier, J. T. Eastman // *Pediatr. Radiol.* — 2009. — Vol. 39, N 3. — P. 200—210.
265. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms / M. Shojima, M. Oshima, K. Takagi [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 2500—2505.
266. Microglial Cell Cytotoxicity of Oligodendrocytes Is Mediated through Nitric Oxide' / J. E. Merrill, L. J. Ignarro, M. P. Sherman [et al.] // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, N 4. — P. 2132—2141.
267. MicroPlex coil system with V-Trak Delivery System [Electronic resource] // Instructions for Use. — 2015. — Mode of access: <http://www.microvention.com/assets/Helical/MicroPlex%20Coil%20>
268. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator / S. Moncada, P. M. Palmer, E. A. Higgs // *Hypertension.* — 1988. — Vol. 12. — P. 365—372.
269. Morikawa E. L-Arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependent mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischaemia / E.

Morikawa, S. Rosenblatt, M. A. Moskowitz // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 107. — P. 905—907.

270. Neuromonitoring in Intensive Care: A New Brain Tissue Probe for Combined Monitoring of Intracranial Pressure (ICP) Cerebral Blood Flow (CBF) and Oxygenation / E. Keller, J. Froehlich, C. Muroi [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2011. — Vol. 110, Suppl. — P. 217—220.

271. NGF restores decrease in catalase activity and increases superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in the brain of aged rats / G. Nistico, M. R. Ciriolo, K. Fiskin [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 12, N 3. — P. 177—181.

272. Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion / T. Malinski, F. Bailey, Z. G. Zhang, M. Chopp // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* — 1993. — Vol. 13. — P. 355—358.

273. Nitric oxide production during focal cerebral ischemia / A. Kader, V. I. Frazzini, R. A. Solomon, R. R. Trifiletti // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 1709—1716.

274. Nitric oxide synthase inhibition and extracellular glutamate concentration after cerebral ischemia/reperfusion / J. Zhang, H. Benveniste, B. Klitzman, C. A. Piantadosi // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, N 2. — P. 298—304.

275. Nitric oxide synthetase activity in cerebral post-ischemic reperfusion and effects of L-N-G-Nitroarginine and 7-nitroindazole on the survival / V. Sorrenti, C. Di Giacomo, A. Campisi [et al.] // *Neurochem. Res.* — 1999. — Vol. 24, N 7. — P. 861—866.

276. "Optimal cerebral perfusion pressure" in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage / P. Bijlenga, M. Czosnyka, K. P. Budohoski [et al.] // *Neurocrit. Care.* — 2010. — Vol. 13. — P. 17—23.

277. Osborn I. P. Anesthetic considerations for interventional neuroradiology / I. P. Osborn // *Int. Anesthesiol. Clin.* — 2003. — Vol. 41. — P. 69.

278. Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders / M. Naoi, W. Maruyama, M. Shamoto–Nagai [et al.] // *Mol. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 31. — P. 81—93.
279. Ozdamar N. Pressure distribution on the wall of experimental aneurysms / N. Ozdamar, G. Celebi // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1978. — Vol. 45. — P. 27—34.
280. Papanicolaou D. A. The pathophysiologic roles of interleukin–6 in human disease / D. A. Papanicolaou // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128 — P. 127—137.
281. Pathophysiologic effects of nitric oxide (NO) and endothelin–1 in global cerebral ischemia in an animal model—an overview / A. Strasser, Y. Yasuma, D. B. Stanimirovic [et al.] // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. — 1999. — Vol. 32, N 1. — P. 33—40.
282. Paxinos G. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* / G. Paxinos, C. Watson. — 6th ed. — Access Online via Elsevier, 2006. — 456 p.
283. Peak plasma interleukin–6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long–term outcome / C. J. Smith, H. C. A. Emsley, C. M. Gavin [et al.] // *BMC Neurol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 2.
284. Physical Factors Effecting Cerebral Aneurysm Pathophysiology / C. Sadasivan, D. J. Fiorella, H. H. Woo, B. B. Lieber // *Ann. Biomed. Eng.* — 2013. — Vol. 41, N 7. — P. 1347—1365.
285. Pia H.V. Operativ Behandlung intracerebraler and intraventricularer Blutungen / H. V. Pia // *Therapiewoche*. — 1974. — Bd. 28. — S. 3142—3144.
286. Predictive value initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoidal haemorrhage / M. Soehle, D. A. Chatfield, M. Czosnyka, P. J. Kirkpatrick // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2007. — Vol. 149, N 6. — P. 575—583.
287. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients / H. Sienkiewicz–Jarosz, M. Gałęcka–Wolska, A. Bidziński [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2009. — Vol. 43, N 2. — P. 126—133.

288. Predictors of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Asymptomatic Angiographic Vasospasm on Admission / A. Aldakkan, A. Mansouri, Blessing N. R. Jaja [et al.] // *World Neurosurg.* — 2016. — Vol. 97. — P. 199—204.

289. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States / A. I. Qureshi, M. A. Ezzeddine, A. Nasar [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 25. — P. 32—38.

290. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke / K. Winbeck, H. Poppert, T. Etgen [et al.] // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 2459—2464.

291. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Dávalos, A. Chamorro // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 2325—2329.

292. Prunel dos Santos G. F. Pathophysiology of experimental subarachnoid hemorrhage at the rat / G. F. Prunel dos Santos. — Karolinska University Press, 2003. — 65 p.

293. Ramadori G. Cytokines and the hepatic acute-phase response / G. Ramadori, B. Christ // *Semin. Liver. Dis.* — 1999. — Vol. 19. — P. 141—155.

294. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract] / D. A. Papanicolaou, C. Tsigos, D. J. Torpy [et al.] // *J. Invest. Med.* — 1996. — Vol. 44. — A266.

295. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patient a with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / G. G. Heuer, M. J. Smith, J. P. Elliott [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 101. — P. 408—416.

296. Relationship between intracranial pressure and the development of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / T. Fukuhara, C. M. Douville, J. P. Elliott [et al.] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 1998. — Vol. 38. — P. 710—715; discussion 716—717.

297. Reliability of the blood flow velocity pulsatility index for assessment of intracranial and cerebral perfusion pressures in head-injured patients / C. Zweifel, M. Czosnyka, E. Carrera [et al.] // *Neurosurgery*. — 2012. — Vol. 71, N 4. — P. 853—861.
298. Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke / A. I. Qureshi, A. M. Siddiqui, S. H. Kim [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25, N 2. — P. 322—328.
299. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion / O. O. Zaidat, J. I. Suarez, C. Santillan [et al.] // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, N 7. — P. 1821—1826.
300. Rigamonti A. Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care / A. Rigamonti, A. Ackery, A. J. Baker // *Can. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 55, N 2. — P. 112—123.
301. Risk factors for vasospasm—induced cerebral infarct when both clipping and coiling are equally available / K. Kanamaru, H. Suzuki, W. Taki [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2015. — Vol. 120, Suppl. — P. 291—295.
302. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipyridamole / A. Gamboa, R. Abraham, A. Diedrich [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2170—2175.
303. Role of NO in Cerebral Aneurysm Formation / S. Fukuda, N. Hashimoto, H. Naritomi [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 2532—2538.
304. Rose J. C. Optimizing blood pressure in neurological emergencies / J. C. Rose, S. A. Mayer // *Neurocrit. Care*. — 2004. — Vol. 1. — P. 287—299.
305. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler, M. Wiesmann, C. Friedrich, M. Kaps // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28, N 10. — P. 1956—1960.
306. Schaarschmidt H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases / H. Schaarschmidt, H. W. Prange, H. Reiber // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25, N 3. — P. 558—565.

307. Sehba F. A. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage / F. A. Sehba, J. B. Bederson // *Neurol. Res.* — 2006. — Vol. 28. — P. 381—398.

308. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution / J. I. Suarez, A. I. Qureshi, A. B. Yahia [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30, N 6. — P. 1348—1355.

309. Systemic administration of the endothelin-A receptor antagonist TBC 11251 attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: dose study and review of endothelin-based therapies in the literature on cerebral vasospasm / J. E. Wanebo, A. S. Arthur, H. G. Louis [et al.] // *Neurosurgery.* — 1998. — Vol. 43, N 6. — P. 1409—1417; discussion 1417—1418.

310. Técnicas asistidas para el tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales complejos o atípicos / A. Meilán Martínez, E. Murias Quintanaa, A. Gil Garcnab [et al.] // *Radiología.* — 2013. — Vol. 55. — P. 118—129.

311. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S-100 in ischemic and hemorrhagic stroke / D. Brea, T. Sobrino, M. Blanco [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — Vol. 47, N 12. — P. 1513—1518.

312. The Modified Graeb Score: An Enhanced Tool for Intraventricular Hemorrhage Measurement and Prediction of Functional Outcome / T. C. Morgan, J. Dawson, D. Spengler [et al.] // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44. — P. 635—641.

313. The prognostic value of C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute ischaemic stroke / B. B. Hamidon, S. Sapiaah, H. Nawawi, A. A. Raymond // *Med. J. Malaysia.* — 2004. — Vol. 59, N 5. — P. 631—637.

314. The prognostic value of NSE and S100b from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage / S. Moritz, J. Warnat, S. Bele [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 22, N 1. — P. 21—31.

315. Therapeutic embolization of arteriovenous malformations: the case for and against / N. A. Martin, R. Khanna, C. Doberstein, J. Bentson // *Clin. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 46. — P. 295.
316. Topiramate attenuates hippocampal injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits / H. Seçkin, S. Simşek, E. Oztürk [et al.] // *Neurol. Res.* — 2009. — Vol. 31, N 5. — P. 490—495.
317. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / B. A. Gross, P. M. Rosalind Lai, K. U. Frerichs, R. Du // *World Neurosurg.* — 2014. — Vol. 82, N 6. — e725—730.
318. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management / M. Wintermark, N. U. Ko, W. S. Smith [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27, N 1. — P. 26—34.
319. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / N. R. Gonzalez, W. J. Boscardin, T. Glenn [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, N 6. — P. 1101—1112.
320. Weir B. Time course of vasospasm in man / B. Weir, M. Grace, C. Rothberg // *J. Neurosurg.* — 1978. — Vol. 48. — P. 173—178.
321. Xi G. Pathophysiology of brain edema formation / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 13. — P. 371—383.
322. Zeumer H. A quantitative approach to measuring the cerebrospinal fluid space with CT / H. Zeumer, W. Hacke, P. Hartwich // *Neuroradiology.* — 1982. — Vol. 22. — P. 193.