

ВМІСТ С—РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ РОЗРИВУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОЇ АНЕВРИЗМИ

М. В. Глоба, М. І. Лісяний, О. А. Цімейко, С. О. Літвак

Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ

CONTENT OF C—REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS IN AN ACUTE PERIOD OF A RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSM

M. V. Globa, M. I. Lisyanyi, O. A. Tsimeyko, S. O. Litvak

Субарахноїдальний крововилив (САК) внаслідок розриву внутрішньочерепних АА є судинною катастрофою з високою інвалідизацією та смертністю. При розриві АА потрібне хірургічне лікування у максимально короткі строки для попередження повторного крововиливу, ризик якого становить 1 — 2% кожної доби протягом першого місяця, що підвищує летальність до 65 — 80% [1, 2]. На тлі загального покращення результатів хірургічного лікування АА частота несприятливих наслідків операцій, виконаних у гострому періоді, досить висока внаслідок виникнення ускладнень, зокрема, набряку головного мозку (ГМ), ЦВС, відстроженої ішемії ГМ, гідроцефалії тощо [2].

Патофізіологічні механізми при САК, за даними експериментальних та клінічних досліджень, представляють каскад послідовних процесів при трансформації згортка крові у субарахноїдальному просторі, індукований продуктами розпаду еритроцитів, тромбіном, токсичним ефектом заліза, що спричиняє активацію неспецифічного запалення та оксидантного стресу [2, 3].

Багато уваги вчені приділяють вивченню провідної ролі ендотелій—залежних чинників дилатації у виникненні ЦВС при САК [4], проте, роль інших прозапальних маркерів недостатньо висвітлена. Перехід захворювання супроводжується активацією прозапальних процесів, порушенням імунної відповіді [5], встановлений зв'язок про-

Реферат

У 36 хворих у гострому періоді розриву внутрішньочерепної артеріальної аневризми (АА) визначали вміст С—реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові. Він був значно більший, ніж у контрольній групі, перевищував 10 мг/л у 1 — 4—ту добу захворювання. Рівень СРП різнився залежно від тяжкості церебрального вазоспазму (ЦВС), встановленого за даними ультразвукового дослідження (УЗД). За вираженого ЦВС у більшості хворих рівень СРП у сироватці крові перевищував 10 мг/л, а також зберігався підвищеним у спинномозковій рідині (СМР) на 7 — 10—ту добу захворювання на відміну від цього показника у пацієнтів за помірно вираженого ЦВС або без такого. У хворих за тяжкої інвалідизації або тих, які померли, рівень СРП був достовірно вищим.

Ключові слова: внутрішньочерепна аневризма; розрив; церебральний вазоспазм; С—реактивний протеїн.

Abstract

A content of C—reactive protein (CRP) in the blood serum was determined in 36 patients in acute period of a ruptured intracranial arterial aneurysm (AA). It was significantly more, than in a control group, and have exceeded 10 mg/l in 1 — 4th day of the disease. The level of CRP have had differ, depending on severity of cerebral vasospasm (CVS), determined in accordance to the ultrasound investigation data. In a pronounced CVS in majority of patients the level of CRP in the blood serum have had exceed 10 mg/l, and have secured elevated in a spinal liquor on the 7 — 10th day of the disease, differing from this index in patients with moderately pronounced CVS or without it. In patients with severe invalidization or those, who have died, the level of CRP was trustworthy higher.

Key words: intracranial aneurysm; rupture; cerebral vasospasm; C—reactive protein.

запальних цитокінів (інтерлейкіну—6 — ІЛ—6) з формуванням ЦВС та несприятливими наслідками захворювання [6]. Це підтверджене при дослідженні вмісту цитокінів у хворих при аневризматичному САК [7]. СРП як високочутливий індикатор запальної відповіді, поряд з ІЛ—6, також вважають маркером, що характеризує вираженість системного запалення, тяжкість ушкодження тканин. Вивчення змін вмісту СРП у гострому періоді розриву АА спрямоване на пошук предикторів тяжкості перебігу та ускладнень захворювання.

Мета: вивчити зміни вмісту СРП у сироватці крові та СМР у пацієнтів у

динаміці гострого періоду розриву внутрішньочерепної АА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, проведених у 36 пацієнтів у гострому періоді САК, спричиненого розривом АА ГМ, яких лікували у клініці. Вік хворих від 26 до 60 років, у середньому (48,4 ± 11,9) року, жінок — 16, чоловіків — 20. Пацієнти госпіталізовані на першому тижні від початку захворювання.

Тяжкість стану оцінювали за шкалою Всесвітньої федерації ней-

рохірургів (WFNS), наприкінці лікування — за шкалою виходу Глазго (ШВГ). Нейровізуалізуючі методи в усіх пацієнтів включали спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) ГМ, рентгеноконтрастну церебральну ангіографію, за даними якої встановлювали джерело САК — локалізацію й розміри АА, а також наявність ЦВС. Ультразвукове дуплексне сканування у режимі кольорового доплерівського картування судин шийї та голови (апарат Sonoline G—50, Німеччина) і транскраніальну доплерографію (апарат Multigon 500M, США) проводили всім хворим після госпіталізації та в динаміці післяопераційного періоду через кожні 2 — 3 доби з метою виявлення ЦВС в артеріях ГМ за стандартною методикою [8]. Визначали градації ЦВС: легкого/початкового ступеня (систолична лінійна швидкість кровотоку — $LШК_{\text{сист.}}$ 140 — 160 см/с, помірного $LШК_{\text{сист.}}$ 160 — 240 см/с та вираженого $LШК_{\text{сист.}}$ понад 240 см/с) [8]. На підставі аналізу даних клініко — інструментальних досліджень в усіх хворих встановлені показання до виконання операції, що передбачала виключення АА, яку виконували з використанням транскраніального доступу у 1 — 2-ту добу після госпіталізації.

Вміст СРП визначали за методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів "Вектор—Бест", (Росія). Кров забирали з периферійної вени до операції, у 27 пацієнтів — у 1 — 4-ту добу після виникнення САК, у 21 — на 7 — 10-ту добу (у 10 — до лікування, в 11 — повторно після операції); СМР у 22 хворих брали з базальних цистерн під час оперативного втручання. Як контроль використовували сироватку крові 10 умовно здорових осіб такого самого віку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клініко — інструментальних досліджень, в усіх хворих виявлений САК внаслідок розриву внутрішньочерепної АА, в тому числі у басейні передньої мозкової артерії — у 23 (63,9%), внутрішньої

сонної артерії — у 7 (19,4%), середньої мозкової артерії — у 6 (16,6%). За даними СКТ ГМ неускладнений САК відзначений у 22 (61,1%) хворих, субарахноїдально — паренхіматозний крововилив — у 8 (22,2%), субарахноїдально — вентрикулярний — у 6 (16,6%). Тяжкість стану під час госпіталізації за шкалою WFNS відповідала I ступеня — у 6 пацієнтів, II ступеня — у 19, III ступеня — у 10, IV ступеня — в 1. За даними ангіографії та УЗД встановлено ЦВС базальних сегментів артерій ГМ, частота виявлення ЦВС збільшувалась у динаміці гострого періоду, у 1 — 4-ту добу після виникнення САК — у 12 (32,4%) хворих, на 7 — 14-ту добу — у 33 (89,1%).

ЦВС легкого ступеня відзначали у 6 (16,6%) пацієнтів, помірного — у 14 (38,8%), вираженого — у 12 (33,3%).

Вміст СРП визначали у зразках крові у 1 — 4-ту добу після крововиливу — у 27 хворих, на 7 — 10-ту добу — у 21. Дослідження проведені з метою вивчення активності запальних процесів у динаміці гострого періоду САК, строки відповідали появі та максимальним проявам ЦВС, що ускладнював перебіг захворювання.

Концентрація СРП у сироватці крові всіх хворих збільшена від 5,3 до 10 мг/л та більше, у здорових осіб — від 0,6 до 4,2 мг/л, у середньому $(2,34 \pm 1,42)$ мг/л. Порівняльна оцінка рівня СРП недостатньо відображала ступінь його підвищення у хворих при САК, оскільки не оцінений рівень СРП понад 10 мг/л. Тому додатково визначали кількість зразків, в яких рівень СРП перевищував 10 мг/л, у динаміці захворювання, що виявлене у 30,6% спостережень. Достовірно більшу частку "поза межних" значень реєстрували у зразках крові у 1 — 4-ту добу після САК у порівнянні з такими у більш пізньому періоді. Так, у сироватці крові, взятої у 1 — 4-ту добу захворювання, вміст СРП перевищував 10 мг/л у 12 (44,4%) хворих і становив у середньому — $(8,89 \pm 1,56)$ мг/л; на 7 — 10-ту добу захворювання — у 3 (14,3%), у середньому $(7,42 \pm 1,74)$ мг/л.

При зіставленні результатів дослідження рівня СРП у крові з наявністю і тяжкістю ЦВС встановлено, що середні значення показника суттєво не різнилися у хворих залежно від тяжкості ЦВС: за вираженого, помірного та легкого ЦВС або без такого вони становили відповідно $(9,1 \pm 1,2)$, $(8,1 \pm 1,8)$ та $(7,7 \pm 2,1)$ мг/л. Проте, підвищення рівня СРП понад 10 мг/л відзначали частіше за вираженого ЦВС — у 9 (52,9%) з 17 хворих, ніж за помірного ЦВС — у 4 (25%) з 16 або без ознак ЦВС — у 3 (20%) з 15 ($p=0,05$).

Вміст СРП у СМР у 22 хворих у гострому періоді розриву АА становив від 0,3 до 8,7 мг/л, у середньому у 1 — 4-ту добу захворювання — $(3,8 \pm 2,4)$ мг/л, на 7 — 10-ту добу — $(2,1 \pm 2,0)$ мг/л, підвищення рівня СРП понад 10 мг/л не виявлене. Таким чином, рівень СРП у СМР хворих при САК помірно підвищений, переважно у ранні строки захворювання.

Рівень СРП у СМР хворих на перший погляд не залежав від тяжкості ЦВС. Так, за вираженого ЦВС він становив у середньому $(3,1 \pm 2,4)$ мг/л, помірного — $(2,3 \pm 2,1)$ мг/л, легкого або без такого — $(3,8 \pm 2,9)$ мг/л. Проте, при аналізі показника залежно від строків після виникнення САК виявлено тенденцію до зменшення показників на 7 — 10-ту добу захворювання у пацієнтів без ЦВС — $(0,78 \pm 0,25)$ мг/л або за помірного ЦВС — $(0,63 \pm 0,15)$ мг/л. У хворих за вираженого ЦВС концентрація СРП у СМР підвищена протягом 10 діб гострого періоду САК.

Під час аналізу вмісту СРП залежно від наслідків захворювання за ШВГ встановлено, що за незначної різниці середніх показників у сироватці крові вміст СРП понад 10 мг/л частіше спостерігали у хворих за незадовільних результатів. Так, з 27 пацієнтів, які одужали або за помірної інвалідизації, рівень СРП перевищував 10 мг/л у 8 (22,2%) сумарно у 1 — 4-ту та 7 — 10-ту добу захворювання; за значної інвалідизації або тих, які померли — у 6 (54,5%) ($\chi^2 = 4,2, p < 0,05$).

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які відзначали підвищення рівня

СРП у сироватці крові на 3—ту добу після САК, і вважали його індикатором вираженості ушкодження ГМ при крововиливі [9]. Автори виявили підвищення рівня СРП у СМР на 2 — 3—ту добу після САК [10]. Встановлений кореляційний зв'язок високої достовірності між підвищенням рівня СРП у сироватці хворих у гострому періоді САК, тяжкістю їх стану за шкалою Hunt і Hess понад 3 бали ($p=0,003$) та несприятливими наслідками лікування за ШВГ ($r=0,73$), а також певний зв'язок підвищеного рівня СРП з ознаками ЦВС за даними ангиографії ($p=0,04$) [11].

Таким чином, підвищення рівня СРП є чутливим, хоча й неспецифічним маркером активності за-

пальної відповіді у пацієнтів при розриві внутрішньочерепної АА, певним індикатором тяжкості процесів, що зумовлюють ускладнення у гострому періоді захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Рівень СРП у сироватці крові у гострому періоді розриву АА значно підвищений (понад 10 мг/л) у порівнянні з таким у контрольній групі у 30,6% хворих, а також у СМР. Концентрація СРП у сироватці крові достовірно більша у 1 — 4—ту добу після САК ($p<0,05$), у СМР — недостовірно більша у 1 — 4—ту добу з тенденцією до зменшення на 7 — 10—ту добу захворювання.

2. Вміст СРП різнився у хворих залежно від наявності та тяжкості

ЦВС. Так, за вираженого ЦВС у більшості хворих вміст СРП у сироватці крові перевищував 10 мг/л у порівнянні з таким у хворих без ЦВС ($p=0,05$); за вираженого ЦВС не спостерігали зниження рівня СРП у СМР на 7 — 10—ту добу захворювання на відміну від такого за помірною ЦВС та його відсутності.

3. Рівень СРП у сироватці крові більшою мірою підвищений за незадовільних наслідків захворювання (значної інвалідизації, смерті хворих) у порівнянні з таким у пацієнтів, які одужали або за помірної інвалідизації ($p<0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

- Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. B. Bederson, E. Sander Connolly Jr., H. Hunt Batjer [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 994 — 1025.
- Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, И. М. Годков [и др.]; под ред. В. В. Крылова. — М., 2011. — Т. 1. — 423 с.
- Sehba F. A. Mechanisms of acute brain injury after intracerebral haemorrhage / F. A. Sehba, J. B. Bederson // *Neurol. Res.* — 2006. — Vol. 28. — P. 381 — 398.
- Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment / R. Pluta // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 105. — P. 23 — 56.
- Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation / A. S. Dumont, R. J. Dumont, M. M. Chow [et al.] // *Neurosurgery*. — 2003. — Vol. 53, N 1. — P. 123 — 135.
- Harrod C. G. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review / C. G. Harrod, B. R. Bendok, H. H. Batjer // *Ibid.* — 2005. — Vol. 56, N 4. — P. 633 — 654.
- Дослідження цитокінового статусу у хворих в гострому періоді розриву інтракраніальної артеріальної аневризми / М. В. Глоба, М. І. Лісяний, Л. М. Бельська, О. А. Цімейко // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2014. — № 3. — С. 55 — 60.
- Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенютин, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов. — СПб.: Элби, 2008. — 280 с.
- C—reactive protein and white blood cell count in the pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / R. D. Rothoerl, C. Axmann, A. L. Pina [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 68 — 72.
- Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / T. Takizawa, T. Tada, K. Kitazava [et al.] // *Neurol. Res.* — 2001. — N 23. — P. 724 — 730.
- C—reactive protein might predict outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / K. N. Fountas, M. Kassam, T. G. Mashinis [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New strategies in research and treatment*; ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. — Wien; New York: Springer Verlag, 2008. — P. 377 — 381.

