

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ КЛИПИРОВАНИЯ РАЗОРВАВШИХСЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Н.А. Бобряков¹, С.И. Петров^{1,2}, Э.В. Серeda^{1,2}, А.Г. Москалев¹, А.А. Пономарев¹, И.Ю. Казанков¹,
 Е.Ю. Седова¹, Е.Н. Максимова¹

¹ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, 664049 Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 664049 Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100

Контакты: Николай Алексеевич Бобряков irkutsk102013@gmail.com

Цель исследования – изучение значимых изменений показателей (ЗИП), зарегистрированных при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) во время клипирования разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга у пациентов с отсроченной церебральной ишемией (ОЦИ) в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 16 пациентов, в том числе 7 (43,8 %) мужчин и 9 (56,2 %) женщин, в возрасте $51,1 \pm 9,3$ года, которым выполнено клипирование разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга в период с 2016 по 2021 г., при этом в 1-е послеоперационные сутки неврологический дефицит (НД) оставался на дооперационном уровне, но нарастал к моменту окончания госпитализации. С целью изучения факторов, приводящих к развитию ОЦИ, выделены 2 группы с преходящими ЗИП по данным ИОНМ: группа с развитием ОЦИ – 7 пациентов из числа вышеуказанных 16 пациентов (3 (42,9 %) мужчины и 4 (57,1 %) женщины) в возрасте $49,6 \pm 8,5$ года; контрольная группа – 19 человек (9 (47,4 %) мужчин и 10 (52,6 %) женщин) в возрасте $46,2 \pm 10,9$ года, у которых НД в 1-е послеоперационные сутки и к моменту выписки не нарастал. Группы статистически значимо не различались по возрасту, полу, локализации аневризмы, периоду разрыва и исходному уровню НД.

Результаты. У пациентов с ОЦИ в 9 (56,2 %) случаях за время операции ЗИП со стороны соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТкМВП) не зарегистрировано, в 7 (43,8 %) случаях зарегистрированы преходящие ЗИП, из них у 3 (42,8 %) пациентов – со стороны ТкМВП и ССВП, у 2 (28,6 %) пациентов – только ТкМВП, у 2 (28,6 %) – только ССВП. В контрольной группе преходящие ЗИП ТкМВП и ССВП зарегистрированы у 4 (21,6 %) пациентов, только ТкМВП – у 9 (47,4 %), только ССВП – у 6 (31,6 %).

При сравнении 2 групп пациентов с преходящими ЗИП – с ОЦИ и без нарастания НД – было выявлено статистически значимое преобладание в 1-й группе пациентов в состоянии III степени тяжести по шкале Hunt–Hess (42,9 % против 5,2 %), тогда как во 2-й группе преобладали пациенты в состоянии I и II степени тяжести (94,8 % против 57,2 %) ($p < 0,05$).

При анализе данных ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий в обеих группах выявлено статистически значимое нарастание пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (в группе с ОЦИ до операции – 100 (80–139) см/с, после операции – 175 (139–278) см/с ($p = 0,001$); в контрольной группе до операции – 100 (100–118) см/с, после операции – 150 (116–194) см/с ($p = 0,0001$)), а также индекса Линдегаарда (в группе с ОЦИ до операции – $2,5 \pm 0,7$, после операции – $3,5 \pm 1,1$ ($p = 0,01$); в контрольной группе до операции – $2,1 \pm 0,3$, после операции – $2,9 \pm 1,1$ ($p = 0,0002$)), однако различия между группами были статистически незначимы ($p = 0,092$).

Заключение. На данном этапе нельзя однозначно утверждать, что преходящие ЗИП по данным ИОНМ могут быть одним из факторов риска развития ОЦИ после клипирования разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга. Однако пациенты с преходящими ЗИП по данным ИОНМ, степень тяжести состояния которых при поступлении оценивается в 3 балла по шкале Hunt–Hess, статистически значимо чаще подвержены развитию ОЦИ.

Ключевые слова: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, транскраниальные моторные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы, отсроченная церебральная ишемия

Для цитирования: Бобряков Н.А., Петров С.И., Середя Э.В. и др. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг у пациентов с отсроченной церебральной ишемией после клипирования разорвавшихся артериальных аневризм. Нейрохирургия 2024;26(2):26–36.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-2-26-36>

Intraoperative neurophysiological monitoring in patients with delayed cerebral ischemia after clipping of ruptured arterial aneurysms

N.A. Bobriakov¹, S.I. Petrov^{1,2}, E.V. Sereda^{1,2}, A.G. Moskalev¹, A.A. Ponomarev¹, I.Yu. Kazankov¹, E.Yu. Sedova¹, E.N. Maksimova¹

¹Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; 100 Yubileyny Dst., Irkutsk 664049, Russia;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 100 Yubileyny Dst., Irkutsk 664049, Russia

Contacts: Nikolay Alekseevich Bobriakov irkutsk102013@gmail.com

Aim. Research of significant changes in parameters (SCP) by intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) during clipping of ruptured cerebral aneurysms in patients with delayed cerebral ischemia (DCI) in the postoperative period.

Materials and methods. The study included 16 patients, 7 (43.8 %) men and 9 (56.2 %) women, aged 51.1 ± 9.3 years, who underwent clipping of ruptured cerebral aneurysms for the period 2016–2021, in which the neurological deficit (ND) remained at the preoperative level on the first postoperative day, but increased by the end of hospitalization. In order to study the factors leading to the development of DCI, 2 groups were identified with transient SCP according to IONM: with the development of DCI – 7 patients out of the above 16 patients, including 3 men (42.9 %) and 4 women (57.1 %), aged 49.6 ± 8.5 years; and control group – 19 patients, including 9 men (47.4 %) and 10 women (52.6 %), aged 46.2 ± 10.9 years, in whom ND did not increase on the first postoperative day and by the time of discharge. The groups did not differ significantly in age, sex, aneurysm location, rupture period, and baseline ND.

Results. In patients with DCI, in 9 cases (56.2 %), during the operation, SCP from the side of somatosensory evoked potentials (SSEP) and transcranial motor evoked potentials (TcMEP) was not registered, in 7 cases (43.8 %) transient SCP was registered, of which 3 patients (42.8 %) had TcMEP and SSEP, in 2 patients (28.6 %) – only TcMEP and in 2 patients (28.6 %) – only SSEP. In the control group, transient SCR of TcMEPs and SSEPs were registered in 4 patients (21.6 %), only TcMEPs – in 9 patients (47.4 %), only SSEPs – in 6 patients (31.6 %).

When comparing two groups of patients with transient SCR (DCI-group and control group), a statistically significant predominance was revealed in the first group of patients with severity 3 according to the Hunt–Hess scale (42.9 % vs 5.2 %), while in the second group patients of severity 1 and 2 prevailed (94.8 % vs 57.2 %) ($p < 0.05$). When analyzing the data of ultrasonic duplex scanning of extra- and intracranial arteries in both groups, a statistically significant increase in peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery was revealed (in the group with DCI before surgery – 100 (80–139) cm/s, after surgery – 175 (139–278) cm/s ($p = 0.001$), in the control group before surgery – 100 (100–118) cm/s, after surgery – 150 (116–194) cm/s ($p = 0.0001$)), as well as the Lindegaard index (in the group with DCI before surgery – 2.5 ± 0.7 , after surgery – 3.5 ± 1.1 ($p = 0.01$), in the control group before surgery – 2.1 ± 0.3 , after surgery 2.9 ± 1.1 ($p = 0.0002$)), but the differences between the groups were not statistically significant ($p = 0.092$).

Conclusion. At this stage, it cannot be unequivocally stated that transient SCP according to IONM may be one of the risk factors for the development of DCI after clipping of ruptured cerebral aneurysms. However, patients with transient SCR according to IONM, whose severity at admission is estimated at 3 points on the Hunt–Hess scale, are statistically significantly more likely to develop DCI.

Keywords: intraoperative neurophysiological monitoring, transcranial motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials, delayed cerebral ischemia

For citation: Bobriakov N.A., Petrov S.I., Sereda E.V. et al. Intraoperative neurophysiological monitoring in patients with delayed cerebral ischemia after clipping of ruptured arterial aneurysms. *Neurokhirurgiya* = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(2):26–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-2-26-36>

ВВЕДЕНИЕ

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) характеризуется экстравазацией крови в субарахноидальное пространство вследствие разрыва внутричерепной артериальной аневризмы и представляет собой разновидность геморрагического инсульта, связанного с высоким уровнем смертности и инвалидизации [1].

Отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ) — возникновение очаговых неврологических нарушений или угнетение сознания на 2 и более балла по шкале комы Глазго продолжительностью не менее 1 ч, проявляющееся на 3-й и более день после аневризматического САК или не ранее чем на 2-е сутки после окклюзии аневризмы, а также выявление зоны инфаркта по данным мультиспиральной компьютерной томографии

(МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в течение 6 нед после аневризматического САК либо при последнем исследовании, сделанном до смерти в течение 6 нед, либо при аутопсии (но при отсутствии ее по данным МСКТ или МРТ, проведенных между 24 и 48 ч после ранней окклюзии аневризмы), не связанное с другими причинами [2]. ОЦИ признана одной из ведущих причин неблагоприятного исхода после САК. Общая распространенность ОЦИ у пациентов с аневризматическим САК составляет в среднем 29 (20–40) % и не снижается за последние 20 лет [1, 3, 4].

Несмотря на достижения в изучении патогенеза ОЦИ, до конца патологический механизм и все факторы риска этого феномена не изучены. Согласно текущему пониманию ОЦИ, это динамично развивающийся многофакторный процесс, в патогенезе которого ключевую роль играет рассогласование между повышенной потребностью мозговой ткани в кислороде, с одной стороны, и снижением либо отсутствием повышения уровня мозгового кровотока — с другой (см. рисунок) [5, 6].

Понимание точных механизмов, приводящих к развитию ОЦИ, важно для разработки новых тактик лечения [3]. Во избежание неоправданно длительного нахождения пациента в отделении интенсивной терапии профилактическое и терапевтическое лечение ОЦИ должно быть ориентировано прежде всего на тех, кто подвергается наибольшему риску. Таким образом, может быть полезным дифференцировать пациентов с аневризматическим САК в состоянии средней степени тяжести на группы с низким и высоким риском развития ОЦИ [7].

На сегодняшний день накоплены данные о клиническо-анамнестических, инструментальных, в том числе рентгенологических, ультразвуковых, электрофизиологических, а также биохимических и генетических предикторах развития ОЦИ [7–9]. При этом интраоперационные факторы риска развития ОЦИ изучены недостаточно.

Существенную роль в оценке регионарной церебральной перфузии в вовлеченном в патологический процесс бассейне кровоснабжения, а также оценке состояния функционально значимых зон головного мозга играет интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ). В литературе ранее сообщалось лишь о случаях развития ОЦИ без значимых изменений со стороны транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТкМВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) во время операции.

В 2017 г. F. Ghavami и соавт. опубликовали сообщение о случае перманентной потери коркового ответа ССВП у пациента во время рентгенэндоваскулярной окклюзии фузиформной частично тромбированной аневризмы Р2-сегмента правой задней мозговой артерии, у которого на 2-е сутки после операции наблюда-

лась преходящая слабость в левой руке, регрессировавшая после управляемого повышения среднего артериального давления, а на 3-и сутки, после отмены инотропной поддержки и перевода в общую палату, развился выраженный левосторонний гемипарез. По данным МРТ была выявлена зона ишемии в области правого зрительного бугра. В данном случае значимые изменения ССВП указывали на снижение мозгового кровотока, которое не проявлялось клинически благодаря управляемому повышению среднего артериального давления еще во время операции. Клинические проявления возникли лишь после отмены инотропной поддержки, что привело к усугублению фокальной ишемии [10].

В доступной литературе мы не нашли описания ни одного наблюдения развития в послеоперационном периоде ОЦИ в сочетании с преходящими значимыми изменениями ТкМВП и/или ССВП за время операции.

Цель исследования — изучение значимых изменений показателей (ЗИП), зарегистрированных при проведении ИОНМ во время клипирования аневризм сосудов головного мозга, осложненных разрывом, у пациентов с ОЦИ в послеоперационном периоде.

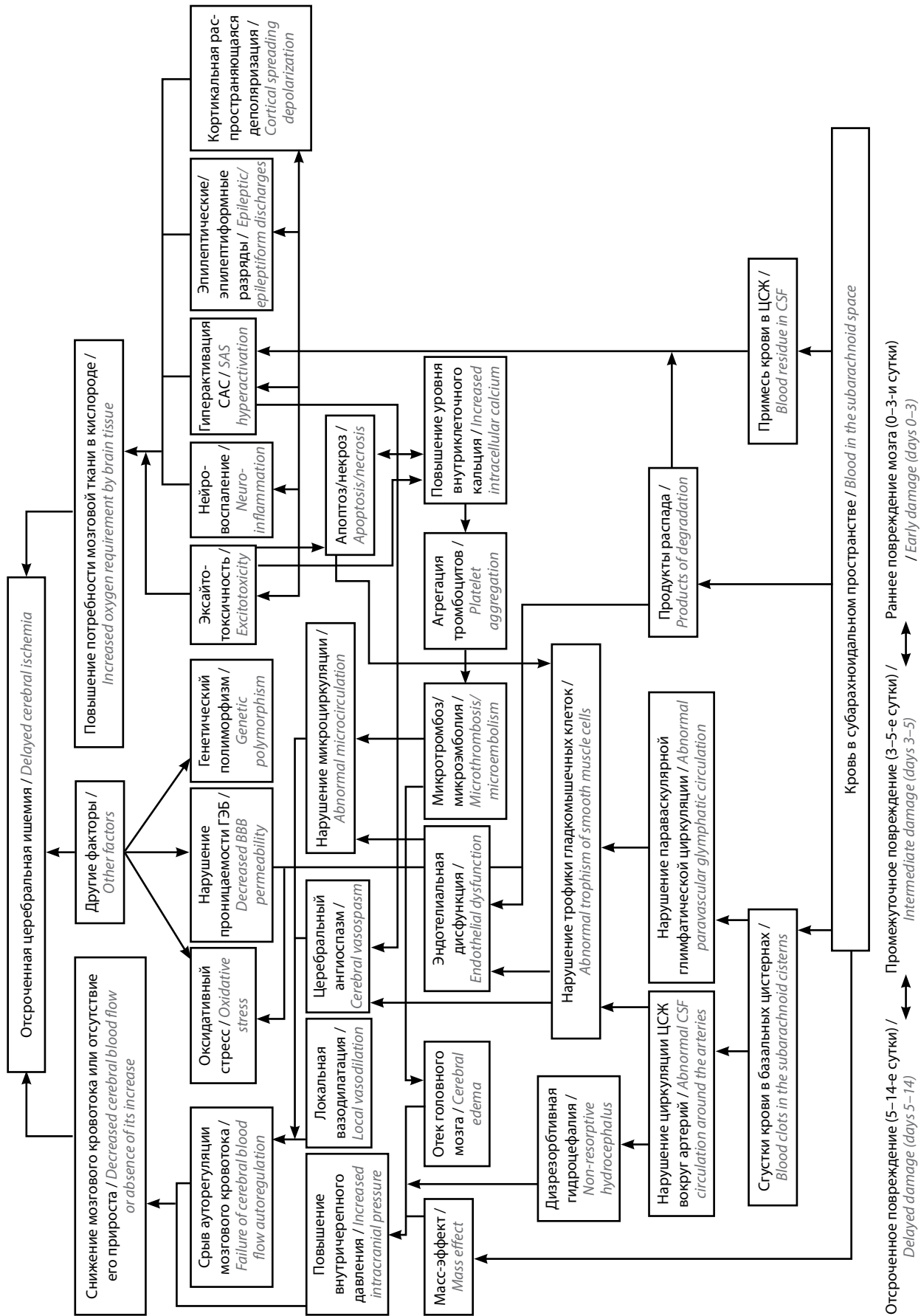
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 16 пациентов (7 (43,8 %) мужчин и 9 (56,2 %) женщин) в возрасте $51,1 \pm 9,3$ года, оперированных по поводу разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга с применением ИОНМ в нейрохирургическом отделении Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы в период 2016–2021 гг., у которых в 1-е послеоперационные сутки неврологический дефицит (НД) оставался на дооперационном уровне, но нарастал к моменту окончания госпитализации.

Основанием для включения в исследование являлись клинические критерии ОЦИ: возникновение очаговых неврологических симптомов и/или угнетение сознания на 2 и более балла по шкале комы Глазго продолжительностью не менее 1 ч на 2-е и более сутки после клипирования разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга.

Критерии исключения: 1) наличие только инструментальных признаков вазоспазма по данным транскраниальной доплерографии или наличие гиподенсивных зон по данным МСКТ, но отсутствие клинических проявлений ОЦИ; 2) наличие других причин появления нового НД и/или угнетения сознания, выявленных с помощью клинической оценки, нейровизуализации и лабораторных исследований.

Из этого числа 5 (31,2 %) пациентов были с аневризмами передней мозговой/передней соединительной артерии, 9 (56,3 %) — с аневризмами внутренней сонной/средней мозговой артерии, 2 (12,5 %) — с множественными аневризмами. По данным МСКТ-ангиографии



Основные звенья патогенеза отсроченной церебральной ишемии (по данным [3, 6, 9, 11, 12]): САС – симпатoadrenalная система; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

Key points of the delayed cerebral ischemia pathogenesis (according to [3, 6, 9, 11, 12]). SAS – sympatho-adrenal system; CSF – cerebrospinal fluid; BBB – blood-brain barrier

в 4 (25,0 %) случаях виллизиев круг был нормального строения, а в 12 случаях (75,0 %) — разомкнутого типа, из них в 8 случаях — за счет гипо- и аплазии задних соединительных артерий, в 4 случаях — за счет гипо- и аплазии передней соединительной артерии.

У всех 16 пациентов клипированы разорвавшиеся аневризмы, из них в остром периоде — у 12 (75 %) человек, в подостром — у 4 (25 %) человек.

Оценка тяжести состояния пациентов с разорвавшимися аневризмами по шкале Hunt—Hess была следующей: I степени — у 6 (37,5 %) пациентов, II степени — у 3 (18,7 %), III степени — у 7 (43,8 %). Степень САК по шкале Fischer: I — у 2 (12,5 %) человек, II — у 3 (18,7 %), III — у 5 (31,3 %), IV — у 6 (37,5 %).

Временное клипирование несущей аневризму артерии средней продолжительностью 200 с (115–395 с) выполнялось в 8 (47,1 %) случаях, из них в 3 (37,5 %) случаях — многократное, в 5 (62,5 %) случаях — однократное.

Степень НД оценивали до операции при поступлении в стационар, на 3-и (1–13-е) сутки от момента разрыва, по истечении 1-х суток после операции, на 6-е (3–16-е) сутки от момента разрыва, при выписке, на 25-е (17–31-е) сутки от момента разрыва с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS).

С целью изучения факторов, приводящих к развитию ОЦИ у пациентов с преходящими ЗИП по данным ИОНМ, мы сформировали контрольную группу из 19 человек (9 мужчин (47,4 %) и 10 (52,6 %) женщин) в возрасте 46 (41,0–54,5) лет, у которых за время операции также были зарегистрированы преходящие ЗИП, из них со стороны ТкМВП — у 9 (47,4 %) пациентов, ССВП — у 6 (31,6 %) пациентов, со стороны ТкМВП и ССВП — у 4 (21,6 %) пациентов, однако НД в 1-е послеоперационные сутки и к моменту выписки не нарастал.

Всем пациентам выполняли высокоразрешающее дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и транскраниальное ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) по стандартной методике с использованием портативных ультразвуковых систем Sonosite M-turbo (Fujifilm SonoSite Inc., Япония) и Sonoscape S8 (SonoScape Co. Ltd., Китай) электронными многочастотными широкополосными линейными датчиками с частотой сканирования от 5 до 9 МГц и широкополосными секторными (векторными) датчиками 1–4 МГц соответственно. При УЗДС экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий визуализировали и лоцировали внутренние сонные артерии в экстракраниальных отрезках (шейная часть, сегменты C1 по A. Bouthillier). При ультразвуковом исследовании в двухмерном серошкальном режиме, а также цветовом и спектральном доплеровских режимах оценивали проходимость внутренних сонных артерий. На прямолинейном участке без зон

физиологической и патологической турбулентности осуществляли оценку пиковой систолической скорости кровотока (ПССК). При транскраниальном УЗДС визуализировали и лоцировали цветовые картограммы потоков в средних мозговых артериях (сегменты M1 по A. Bouthillier). На всем протяжении, доступном для локализации, проводили оценку ПССК. Для дальнейшего расчета принимали максимальную зарегистрированную ПССК.

Индекс Линдегаарда (ИЛ) рассчитывали как отношение максимальной ПССК в средней мозговой артерии к ПССК в ипсилатеральной внутренней сонной артерии.

Ультразвуковое дуплексное сканирование проводили до операции и в раннем послеоперационном периоде ежедневно до перевода пациента из отделения реанимации в профильное отделение. В исследование для послеоперационного периода включали максимальные значения ПССК и ИЛ. Днем ухудшения по данным УЗДС считали сутки, на которые впервые после операции были зарегистрированы признаки ангиоспазма: увеличение ПССК до 120 см/с и более, повышение ИЛ до 3,0 и более, а также появление межполушарной асимметрии ПССК — 30 % и более.

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг ТкМВП и/или ССВП проводили с помощью 4-канального нейромонитора Viking Quest 11.0 (Nicolet Biomedical, США).

Во время клипирования аневризм передней циркуляции регистрировали ССВП с нижних конечностей (в ответ на стимуляцию большеберцового нерва) и ТкМВП с верхних и нижних конечностей с 2 сторон. Во время клипирования аневризм средней циркуляции регистрировали ССВП с контралатеральной верхней конечности (в ответ на стимуляцию срединного нерва) и ТкМВП с контралатеральных верхней и нижней конечностей. В случае множественных аневризм регистрировали ССВП и ТкМВП с верхних и нижних конечностей с 2 сторон.

При регистрации ССВП изменения показателей считали значимыми, если наблюдались полная потеря или снижение амплитуды коркового компонента N20–P25 на 50 % и более от исходных значений, зарегистрированных в момент выхода на базовый уровень глубины анестезии, соответствующий завершению трепанации черепа перед вскрытием твердой мозговой оболочки.

При регистрации ТкМВП изменения показателей считали значимыми, если наблюдались быстрая полная потеря или снижение амплитуды М-ответа на 50 % и более, не устраняемые путем увеличения силы стимула на 20 мА или (в случае исходного применения стимула максимальной силы) путем фасилитации.

Перманентными считали вышеописанные изменения параметров, возникшие на любом этапе операции и сохранявшиеся к моменту ее завершения, преходящими — изменения, в случае которых значения

параметров к концу операции восстанавливались до исходных или допустимых значений.

У всех пациентов применяли эндотрахеальный наркоз, внутривенную анестезию (на основе инфузии пропофола в дозе 0,5–4 мг/кг/ч) без использования или в комбинации с ингаляционными анестетиками в небольшой концентрации (севофлуран 0,2 МАК). Анальгетический компонент обеспечивался непрерывной внутривенной инфузией фентанила в средней дозе 5–12 мкг/кг/ч. Миоплегию обеспечивали рокурнием только во время интубации трахеи в дозе 0,5 мг/кг, на всех последующих этапах анестезии и операции дополнительно миорелаксанты не использовали.

При развитии ЗИП ТкМВП и/или ССВП принимали меры по нейропротекции, включавшие орошение теплым физиологическим раствором, внутривенное болюсное введение цитиколина в дозе 2000 мг, повышение системного артериального давления, аппликацию папаверина в рану, изменение параметров искусственной вентиляции легких (увеличение содержания кислорода в дыхательной смеси, увеличение положительного давления в конце выдоха).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью онлайн-калькуляторов веб-ресурса <http://www.medstatistic.ru/>, <https://www.jamovi.org> и программы Microsoft Excel. Сравнение количественных показателей между группами осуществляли с помощью критерия Стьюдента в случае нормального распределения показателей или с помощью критерия Манна–Уитни в случае ненормального распределения. Для определения нормальности распределения данных в группах использовали тест Шапиро–Уилка. Распределение считали нормальным при значении $p \geq 0,05$. Сравнение групп по качественным показателям осуществляли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Исследование динамики в группах проводили с использованием критерия Стьюдента и критерия МакНемара. Все различия считали значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные в случае ненормального распределения представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль, в случае нормального распределения – как $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ОЦИ средний показатель по шкале NIHSS до операции составил 1 (0–5) балл, в 1-е сутки после операции – 1 (0–4,5) балл, к моменту окончания госпитализации – 7 (1,0–26,5) баллов.

Летальный исход произошел в 4 (25,0 %) случаях, тяжелый НД наблюдался в 1 (6,25 %) случае, умеренный НД – в 6 (37,5 %) случаях, легкий НД –

в 5 (31,25 %) случаях. У 2 (12,5 %) пациентов НД носил транзиторный характер, у 14 (87,5 %) – перманентный характер.

По данным контрольной МСКТ в 8 (50,0 %) случаях визуализированы очаги ишемии, в 5 (31,25 %) случаях – очаги ишемии с вторичной геморрагической трансформацией, в 3 (18,75 %) случаях очаговой патологии выявлено не было.

При проведении ИОНМ у пациентов с ОЦИ в 9 (56,2 %) случаях за время операции ЗИП со стороны ССВП и ТкМВП не зарегистрированы, в 7 (43,8 %) случаях зарегистрированы переходящие ЗИП, из них у 3 (42,8 %) пациентов – со стороны ТкМВП и ССВП, у 2 (28,6 %) – только со стороны ТкМВП, у 2 (28,6 %) – только со стороны ССВП. В 3 (42,8 %) случаях ЗИП возникали после постоянного клипирования, в 2 (28,6 %) случаях – на этапе временного клипирования и в 2 (28,6 %) случаях – на этапе мобилизации аневризмы.

По данным УЗДС до операции у 11 (68,75 %) пациентов скоростные показатели были в пределах референсных значений. У 5 (31,25 %) пациентов выявлены признаки ангиоспазма, в этих случаях применялась выжидательная тактика, оперативное лечение проводилось лишь после нормализации скоростных показателей.

Нарастание степени НД наблюдалось в среднем на 3-и (2,0–4,5-е) сутки после операции, что соответствует срокам ухудшения показателей по данным УЗДС – на 2-е (2,0–4,5-е) сутки.

Таким образом, интересующая нас группа – с переходящими ЗИП по данным ИОНМ и последующим развитием ОЦИ – представлена 7 пациентами, в том числе 3 (42,9 %) мужчинами и 4 (57,1 %) женщинами, в возрасте $49,6 \pm 8,5$ года. При сравнении этой группы пациентов с контрольной группой не выявлено статистически значимых различий по возрасту (критерий Стьюдента, $p = 0,899$), полу (критерий χ^2 , $p = 0,350$), локализации аневризмы (критерий χ^2 , $p = 0,615$), периоду разрыва (критерий χ^2 , $p = 0,831$) и исходному уровню НД (критерий Манна–Уитни, $p = 0,074$) (табл. 1).

К моменту завершения госпитализации уровень НД по шкале NIHSS был статистически значимо выше в группе с ОЦИ (7 (1,0–26,5) баллов) по сравнению с контрольной группой (0 (0–0) баллов) (критерий Манна–Уитни, $p = 0,037$, $p < 0,05$).

При сравнении 2 групп выявлены статистически значимые различия в степени тяжести состояния при САК по шкале Hunt–Hess: в группе с ОЦИ выше доля пациентов с III степенью тяжести (42,9 % против 5,2 %), в контрольной группе – со II степенью (63,2 % против 14,3 %) (критерий χ^2 , $p = 0,026$, $p < 0,05$). При этом не выявлено статистически значимых различий между группами по степени САК по шкале Fischer (критерий χ^2 , $p = 0,179$). Не обнаружено значимых различий по количеству пациентов, которым выполнялось временное

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, у которых по данным интраоперационного нейрофизиологического мониторинга зарегистрированы преходящие значимые изменения показателей**Table 1.** Comparative characteristics of patients groups with transient significant response changes, according to intraoperative neurophysiological monitoring data

Параметр Parameter	Группа с ОЦИ ($n = 7$) DCI group ($n = 7$)	Контрольная группа (без нарастания НД) ($n = 19$) Control group (without increasing of ND) ($n = 19$)	p
Возраст, лет Age, years	49,6 ± 8,5	46,2 ± 10,9	0,899
Пол, n (%): Sex n (%): мужской male женский female	3 (42,9) 4 (57,1)	9 (47,4) 10 (52,6)	0,350
Длительность пребывания в стационаре, дней Length of stay in hospital, days	16,7 ± 6,3	18,6 ± 8,4	0,796
Локализация аневризмы, n (%): Localization of aneurysm, n (%): передняя циркуляция anterior circulation средняя циркуляция middle circulation множественные multiple	4 (57,1) 2 (28,6) 1 (14,3)	13 (68,4) 6 (31,6) 0	0,615
Период разрыва, n (%): Period of rupture n (%): острый acute подострый subacute холодный remote	6 (85,7 %) 1 (14,3 %) 0	15 (78,9) 3 (15,8) 1 (5,3)	0,831
Степень тяжести состояния по шкале Hunt–Hess, n (%): Severity on the Hunt–Hess scale, n (%): I II III	3 (42,9) 1 (14,3) 3 (42,9)	6 (31,6) 12 (63,2) 1 (5,2)	0,026*
Степень САК по шкале Fischer, n (%): Severity of SAH on the Fischer scale, n (%): I II III IV	1 (14,2) 2 (28,6) 2 (28,6) 2 (28,6)	3 (15,7) 4 (21,1) 8 (42,1) 4 (21,1)	0,179
Оценка по шкале NIHSS, баллы: NIHSS, score: при поступлении initial при выписке final	1 (0–10) 5 (0,5–31,0)	1 (0–2) 0 (0–0)	0,074 0,037**
Временное клипирование аневризмы, n (%): Temporary clipping of aneurysm, n (%): да yes нет no	5 (71,4) 2 (28,6)	14 (73,7) 5 (26,3)	0,939
Продолжительность временного клипирования, с Temporary clipping duration, s	263,5 (151,25–480,0)	150 (106,5–235,0)	0,091

*Различия статистически значимы по критерию χ^2 ; **различия статистически значимы по критерию Манна–Уитни.*Statistically significant differences according to the χ^2 criterion; **statistically significant differences according to the Mann–Whitney test.**Примечание.** ОЦИ – отсроченная церебральная ишемия; НД – неврологический дефицит; САК – субархноидальное кровоизлияние; NIHSS – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья.**Note.** DCI – delayed cerebral ischemia; ND – neurological deficit; SAC – subarchnoid hemorrhage; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale.

клипирование несущей аневризму артерии (критерий χ^2 , $p = 0,939$), а также по продолжительности временного клипирования (критерий Манна–Уитни, $p = 0,091$).

Со стороны нейрофизиологических показателей также не выявлено статистически значимых различий по модальности, со стороны которой наблюдались ЗИП (критерий χ^2 , $p = 0,511$), периоду операции, за время которого они наблюдались (критерий χ^2 , $p = 0,773$), а также по длительности снижения амплитуды ответа на 50 % и более (критерий Манна–Уитни, $p = 0,762$ (табл. 2).

При анализе данных УЗДС в обеих группах выявлено статистически значимое увеличение числа пациентов с признаками ангиоспазма в послеоперационном периоде, при этом в контрольной группе исходно не было ни одного пациента с признаками ангиоспазма (в группе ОЦИ ангиоспазм до операции наблюдался у 37,5 %, после операции – у 100 % пациентов, в контрольной группе до операции ангиоспазм не наблюдался (0 % пациентов), после операции – у 63,2 % пациентов (критерий МакНемара, $p < 0,01$)). В обеих группах выявлено статистически значимое нарастание ПССК в средних мозговых артериях (в группе с ОЦИ до операции – 100 (80–139) см/с, после операции – 175 (139–278) см/с (критерий Манна–Уитни, $p = 0,001$), в контрольной группе до операции – 100 (100–118) см/с, после операции – 150 (116–194) см/с (критерий Манна–Уитни, $p = 0,0001$)), а также ИЛ (в группе с ОЦИ до операции – $2,5 \pm 0,7$, после операции – $3,5 \pm 1,1$ (критерий Стьюдента, $p = 0,01$), в контрольной группе до операции $2,1 \pm 0,3$, после операции – $2,9 \pm 1,1$ (критерий Стьюдента, $p = 0,0002$)) без статистически значимых различий между группами. В послеоперационном периоде значения ПССК в средних мозговых артериях, а также ИЛ были выше в группе ОЦИ по сравнению с контрольной группой, однако эта разница была статистически незначимой (критерий Манна–Уитни, $p = 0,092$; критерий Стьюдента, $p = 0,071$ соответственно; $p > 0,05$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у 46,2 % пациентов с ОЦИ интраоперационно зарегистрированы преходящие ЗИП со стороны ТкМВП и/или ССВП в виде снижения амплитуды ответов на 50 % и более средней продолжительностью 7 (5–10) мин. Этот факт, ранее не освещенный в доступной нам литературе, заставил нас выдвинуть предположение о немаловажной роли данного явления в патогенезе ОЦИ. В недавних ретроспективных клинических исследованиях на модели каротидной эндартерэктомии было показано, что ЗИП по данным ИОНМ могут свидетельствовать о снижении цереброваскулярного резерва – способности мозгового кровяного русла увеличивать кровоток в ответ на различные физиологические и фармакологические раздражители, что является одним из ключевых

звеньев патогенеза ОЦИ и фактором риска развития отдаленных инсультов [13]. Обратимость ЗИП обусловлена как включением физиологических компенсаторных механизмов, так и проведением комплекса лечебных мероприятий уже во время операции.

По данным литературы, положительная прогностическая ценность развития НД в 1-е сутки после операции для преходящей потери ТкМВП составила 31 %, а преходящая полная потеря коркового компонента N20 ССВП с верхних конечностей оказалась прогностически даже более неблагоприятной (отношение шансов 7,55), чем критическое снижение амплитуды и увеличение латентности его на момент окончания операции (отношение шансов 5,63) [14].

Тем не менее далеко не во всех случаях наличие преходящих ЗИП по данным ИОНМ является предиктором развития ОЦИ, равно как и отсутствие преходящих ЗИП по данным ИОНМ более чем в половине случаев не гарантирует, что у пациента не нарастет отсроченный НД. Мы допускаем, что наличие преходящих ЗИП по данным ИОНМ в некоторых случаях может быть маркером снижения цереброваскулярного резерва, что при наличии других патогенетических факторов может привести к отсроченному нарастанию НД в послеоперационном периоде, однако утверждать это на данном этапе мы не готовы ввиду малого количества наблюдений.

Учитывая мультифакторную природу ОЦИ (см. рисунок), из всей выборки пациентов с отсроченным нарастанием НД мы отдельно выделили группу с наличием преходящих ЗИП по данным ИОНМ. При сравнении 2 групп пациентов с преходящими ЗИП по данным ИОНМ – с ОЦИ и без нарастания НД – было выявлено статистически значимое преобладание в 1-й группе пациентов в состоянии III степени тяжести по шкале Hunt–Hess, тогда как во 2-й группе преобладали пациенты в состоянии I и II степеней тяжести. При этом не было статистически значимых различий в оценках по шкале Fischer. Соответственно, пациенты, степень тяжести состояния которых до операции оценивается в 3 балла по шкале Hunt–Hess, нуждаются в более длительном наблюдении в условиях отделения реанимации даже при стабильном состоянии в послеоперационном периоде.

По данным УЗДС в обеих группах пациентов в послеоперационном периоде на 3–4-е сутки статистически значимо нарастает ПССК и ИЛ до уровня умеренного ангиоспазма по классификации А.Р. Шахновича (ПССК – 120–200 см/с). При этом в группе пациентов с ОЦИ в послеоперационном периоде отмечались более высокие абсолютные значения ПССК (175 (139–278) см/с), а также ИЛ ($3,5 \pm 1,1$), чем показатели ПССК (150 (116–194) см/с) и ИЛ ($2,9 \pm 1,1$) в контрольной группе, однако эти различия не являются статистически значимыми. Вполне вероятно, что они еще не достигли своей значимости ввиду малого объема выборки. Данный факт позволяет предположить, что у всей когорты пациентов

Таблица 2. Характеристика преходящих значимых изменений нейрофизиологических показателей во время операции в группе с отсроченной церебральной ишемией и контрольной группе**Table 2.** Characteristics of transient significant neurophysiological response changes during operation in the delayed cerebral ischemia group vs control group

Параметр Parameter	Группа с ОЦИ (<i>n</i> = 7) DCI group (<i>n</i> = 7)	Контрольная группа (без нарастания НД) (<i>n</i> = 19) Control group (without increasing of ND) (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>
Модальность ЗИП, <i>n</i> (%): Modality of TSR, <i>n</i> (%):			
ТкМВП	2 (28,6)	9 (47,4)	0,511
TcMEP			
ССВП	2 (28,6)	6 (31,6)	
SSEP			
ТкМВП + ССВП	3 (42,8)	4 (21,6)	
TcMEP + SSEP			
Время ухудшения, мин Time of worsening, min	7 (5–10)	10 (7,5–12,0)	0,762
Период ухудшения, <i>n</i> (%): Period of worsening, <i>n</i> (%):			
выделение аневризмы aneurysm mobilization	2 (28,6)	3 (15,8)	0,773
временное клипирование temporary clipping	2 (28,6)	5 (26,3)	
после постоянного клипирования after final clipping	3 (42,8)	9 (47,4)	
несколько этапов several periods	0	2 (10,5)	

Примечание. ОЦИ – отсроченная церебральная ишемия; НД – неврологический дефицит; ТкМВП – транскраниальные моторные вызванные потенциалы; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.

Note. DCI – delayed cerebral ischemia; ND – neurological deficit; TcMEP – transcranial motor evoked potentials; SSEP – somatosensory evoked potentials.

Таблица 3. Показатели ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) у пациентов с преходящими изменениями по данным интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в группе с отсроченной церебральной ишемией и в контрольной группе**Table 3.** Ultrasound duplex scanning (USDS) parameter value in patients with transient significant response changes, according to intraoperative neurophysiological monitoring data, in the group with delayed cerebral ischemia and in the control group

Параметр Parameter	Группа с ОЦИ (<i>n</i> = 7) DCI group (<i>n</i> = 7)	Контрольная группа (без нарастания НД) (<i>n</i> = 19) Control group (without increasing of ND) (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>
Нормальные показатели УЗДС, <i>n</i> (%): USDS normal values <i>n</i> (%):			
до операции before surgery	4 (57,1)	19 (100)	>0,05
после операции after surgery	0 (0)*	7 (36,8)*	
Ангиоспазм по данным УЗДС, <i>n</i> (%): USDS signs of angiospasm, <i>n</i> (%):			
до операции before surgery	3 (37,5)	0 (0)	>0,05
после операции after surgery	7 (100)**	12 (63,2)**	
День ухудшения показателей УЗДС Day of USDS data worsening	2 (1,5–2,5)	3 (2–4)	>0,05
Индекс Линдегаарда: Lindgaard index:			
перед операцией before surgery	2,5 ± 0,7	2,1 ± 0,3	0,08
после операции after surgery	3,5 ± 1,1	2,9 ± 1,1	0,09
Пиковая систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии, см/с: Peak systolic blood flow velocity in middle cerebral artery, cm/s:			
перед операцией before surgery	100 (80–139)	100 (100–118)	0,81
после операции after surgery	175 (139–278)	150 (116–194)	0,092

Окончание табл. 3

End of table 3

Параметр Parameter	Группа с ОЦИ (<i>n</i> = 7) DCI group (<i>n</i> = 7)	Контрольная группа (без нарастания НД) (<i>n</i> = 19) Control group (without increasing of ND) (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>
-----------------------	--	---	----------

*Статистически значимое снижение числа пациентов с нормальными скоростными показателями по данным УЗДС по критерию МакНемара ($p < 0,001$); **статистически значимое увеличение числа пациентов с ангиоспазмом по данным УЗДС по критерию МакНемара ($p < 0,01$).

*Statistically significant decrease in the number of patients with normal linear blood flow velocity by ultrasound, according to the McNemar criterion ($p < 0.001$);

**statistically significant increase in the number of patients with angiospasm by ultrasound, according to the McNemar criterion ($p < 0.01$).

с проходящими ЗИП по данным ИОНМ действуют сходные патогенетические механизмы, в том числе имеется снижение в той или иной степени цереброваскулярного резерва, которое достигает клинической значимости с течением времени у пациентов с более высокими значениями ПССК, приближающимися к уровню тяжелого ангиоспазма. Патологию этого феномена нельзя полностью объяснить на основании ретроспективных данных, необходимо проведение дальнейших клинических и экспериментальных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе нельзя однозначно утверждать, что проходящие ЗИП по данным ИОНМ могут быть

одним из факторов риска развития ОЦИ после клипирования разорвавшихся церебральных артериальных аневризм. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее изучение интраоперационных факторов риска развития ОЦИ. Однако пациенты с проходящими и перманентными ЗИП по данным ИОНМ, степень тяжести которых при поступлении оценивается в 3 и более баллов по шкале Hunt—Hess, статистически значимо чаще подвержены развитию ОЦИ в сравнении с пациентами в состоянии I и II степеней тяжести. Соответственно, таким пациентам требуется более длительное наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ввиду высокого риска отсроченного нарастания НД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang Y.B., Zheng F., Stavrinou L. et al. Admission serum iron as an independent risk factor for postoperative delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity-matched analysis. *Brain Sci* 2022;12(9):1183. DOI: 10.3390/brainsci12091183
- Vergouwen M.D., Vermeulen M., van Gijn J. et al. 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. *Stroke* 2010;41(10):2391–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275
- Budohoski K.P., Guilfoyle M., Helmy A. et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(12):1343–53. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307711
- Rigante L., van Lieshout J.H., Vergouwen M.D. et al. Time trends in the risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Focus* 2022;52(3):E2. DOI: 10.3171/2021.12.FOCUS21473
- Scherschinski L., Catapano J.S., Karahalios K. et al. Electroencephalography for detection of vasospasm and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis and systematic review. *Neurosurg Focus* 2022;52(3):E3. DOI: 10.3171/2021.12.FOCUS21656
- Suzuki H., Kawakita F., Asada R. Neuroelectric mechanisms of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Mol Sci* 2022;23(6):3102. DOI: 10.3390/ijms23063102
- Rautalin I., Juvela S., Martini M.L. et al. Risk factors for delayed cerebral ischemia in good-grade patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2022;11(23):e027453. DOI: 10.1161/JAHA.122.027453
- Castillo J.L., Reyes S.P., Gutiérrez R. et al. [Quantitative electroencephalogram for prediction of delayed ischemia in subarachnoid haemorrhage. Report of one case (In Spanish)]. *Rev Med Chil* 2021;149(9):1377–81. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901377
- Синкин М.В., Каймовский И.Л., Комольцев И.Г. и др. Электроэнцефалография в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(8–2):10–6. DOI: 10.17116/jnevro202012008210
- Sinkin M.V., Kaimovsky I.L., Komoltsev I.G. et al. Electroencephalography in acute stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020;120(8–2):10–6. (In Russ.).
- Ghavami F., Choudhri O., Marks M., López J.R. Intraoperative neurophysiologic monitoring (IONM) changes associated with a case of delayed thalamic infarct: implications for postoperative management. *J Clin Neurosci* 2018;47:139–42. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.10.035
- Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. В.В. Крылова. В 3 томах. Т. I. М., 2011. 432 с.
- Surgery of cerebral aneurysms. Ed. by V.V. Krylov. In three volumes. Vol. I. Moscow, 2011. 432 p. (In Russ.).
- Dodd W.S., Laurent D., Dumont A.S. et al. Pathophysiology of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a review. *J Am Heart Assoc* 2021;10(15):e021845. DOI: 10.1161/JAHA.121.021845
- Domenick Sridharan N., Chaer R.A., Thirumala P.D. et al. Somatosensory evoked potentials and electroencephalography during carotid endarterectomy predict late stroke but not death. *Ann Vasc Surg* 2017;38:105–12. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.07.064
- Kashkoush A.I., Jankowitz B.T., Nguyen C. et al. Perioperative stroke after cerebral aneurysm clipping: risk factors and postoperative impact. *J Clin Neurosci* 2017;44(10):188–95. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.030

Вклад авторов

Н.А. Бобряков: разработка дизайна исследования, проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, получение данных для анализа, обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.И. Петров, А.Г. Москалев: проведение операций, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа, обработка полученных данных, научное редактирование, научное консультирование;

Э.В. Серeda: проведение операций, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа, обработка полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование, научное консультирование;

А.А. Пономарев: проведение операций, ассистирование, выполнение инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, обработка полученных данных;

И.Ю. Казанков: разработка дизайна исследования, проведение операций, ассистирование, выполнение инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, обработка полученных данных;

Е.Ю. Седова: выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа, обработка полученных данных, написание текста статьи;

Е.Н. Максимова: анестезиологическое пособие при оперативных вмешательствах, курирование пациентов, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

N.A. Bobriakov: developing the research design, performing intraoperative neuromonitoring, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the topic of the article, article writing;

S.I. Petrov, A.G. Moskaev: performing operations, supervision of patients, instrumental diagnostics, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, scientific editing, scientific advice;

E.V. Sereda: performing operations, supervision of patients, instrumental diagnostics, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, scientific editing, scientific advice;

A.A. Ponomarev: performing operations, assisting in surgery, instrumental diagnostics, supervision of patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.Yu. Kazankov: developing the research design, performing operations, assisting in surgery, instrumental diagnostics, supervision of patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.Yu. Sedova: instrumental diagnostics, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

E.N. Maksimova: anesthetic support for surgical interventions, supervision of patients, obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Бобряков / N.A. Bobriakov: <https://orcid.org/0000-0003-3818-2957>

С.И. Петров / S.I. Petrov: <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

Э.В. Серeda / E.V. Sereda: <https://orcid.org/0000-0003-4288-4126>

А.Г. Москалев / A.G. Moskaev: <https://orcid.org/0000-0002-7360-8856>

А.А. Пономарев / A.A. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0969-9244>

И.Ю. Казанков / I.Yu. Kazankov: <https://orcid.org/0000-0002-2502-7184>

Е.Ю. Седова / E.Yu. Sedova: <https://orcid.org/0000-0003-0017-4791>

Е.Н. Максимова / E.N. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0002-7013-6689>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «Иркутская область» областного клиническая больница» (протокол № 68 от 26.04.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Irkutsk Regional Clinical Hospital with the Order of the Badge of Honor (protocol No. 68 from 26.04.2016). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.03.2023. **Принята к публикации:** 25.01.2024.

Article submitted: 30.03.2023. **Accepted for publication:** 25.01.2024.