8. Lourenco, R. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An over-

Н.П. Митьковская, В.А. Мансуров, Д.С. Герасименок, Л.В. Картун, И.И. Попова

ДИНАМИКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЗГА

Белорусский государственный медицинский университет

Исследовались реологические изменения крови, динамика концентрации продуктов свободнорадикального окисления и ферментов антиоксидантного ряда, а так же липидный спектр у пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным острым ишемическим повреждением мозга в сравнении с пациентами, страдающими изолированной церебральной ишемией.

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, ишемия мозга, свободнорадикальное окисление, реологические свойства крови, липидный спектр.*

N.P. Mitkovskaya, V.A. Mansurov, D.S. Gerasimenak, L.V. Kartun, I.I. Popova

DYNAMIC OF THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION PRODUCTS AND ANTIOXIDANT PROTECTION AT THE PATIENTS WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME COMPLICATED BY ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

Rheological changes of blood, dynamic of the parameters of free radical oxidation products and antioxidant enzymes and also lipidic range in patients with acute coronary syndrome complicated by acute ischemic brain damage in comparison with patients suffering from isolated cerebral ischemia have been studied.

Key words: *acute coronary syndrome, ischemia of the brain, free radical oxidation, rheology of blood, lipidic range.*

В настоящее время достаточно глубоко изучены кардиогенные варианты ишемического повреждения мозга. Выделяют два основных механизма развития перфузионной недостаточности головного мозга сердечного генеза – кардиоэмболический и гемодинамический. Кардиоэмболия-достаточно распространенная причина возникновения ишемического повреждения мозга. По мнению разных авторов, от 20 до 40% всех ишемических мозговых сосудистых катастроф происходит в результате кардиогенной эмболизации [1]. Известны сердечные расстройства, приводящие к возникновению внутрисердечных тромбов: различные варианты суправентрикулярных аритмий, кардиомиопатий, постинфарктный кардиосклероз с участками гипокинеза миокарда, протезированные сердечные клапаны и др. Кроме механической обтурации сосуда, возможны эпизоды гемодинамически индуцированной несостоятельности мозговой перфузии в результате падения минутного объема кровообращения. Этот механизм церебральной ишемии лежит в основе гемодинамического ишемического повреждения мозга (ИПМ), возникающего при остром коронарном синдроме (ОКС). Однако не у каждого пациента с ОКС возникает ишемия мозга. Потенциальной жертвой сочетанной острой гемодинамической кардиоцеребральной патологии может стать пожилой пациент, страдающий артериальной гипертензией, сахарным диабетом, с экстрапирамидным и/или псевдобульбарным синдром, с окклюзирующим поражением экстра-и интракраниальных артерий, деформацией магистральных артерий головы, очаговыми (лакунарными) и/или диффузными (лейкоараоз) изменениями вещества головного мозга, гипертрофией левого желудочка и коронарной патологией. Все вышеперечисленные факторы являются маркерами нарушения автономности мозгового кровообращения [2], и чем большее сочетание вышеуказанных факторов риска встречается у пациента, тем выше вероятность развития гемодинамического ИМП у больного с ОКС.

Цитолиз нейронов коры больших полушарий возникает, если аноксия сохраняется более 5 минут. При этом внутри клетки нарастает каскад патобиохимических превращений, сопровождающихся образованием надпероксидного (супероксидного) аниона, взаимодействующего с клеточными элементами по универсальному механизму свободнорадикального окисления (СРО). В клетке и крови нарастает количество диеновых коньюгатов, малонового диальдегида и гидроперекисей липидов. Нейтрализацию продуктов СРО обеспечивают внутриклеточные ферменты, регулирующие оксидантный статус – супероксиддисмутаза, каталаза и др [5]. В результате ишемически индуцированного лавинообразного нарастания продуктов СРО, происходит истощение и срыв антиоксидантной защиты клетки, и, как следствие, повреждение и гибель нейронов.

Нарастание активности СРО также негативно влияет на реологические свойства крови. При начальном повышении продуктов СРО в крови, способность эритроцитов к деформации и дезагрегации сохраняется. Но, на этапе повышения активности процессов СРО до умеренной резко возрастает агрегация эритроцитов и уменьшается их способность к деформации, что ведет к расстройству реологических свойств крови. При высокой степени активности окислительных процессов действие свободных радикалов распространяется и на белки плазмы, что еще более способствует увеличению вязкости крови [3].

Кровь является реологически сложной средой [4]. В крупных артериях вклад реологических характеристик в интегральный перепад давления при заданном расходе незначителен [7]. Для анализа напорно-расходных характеристик системы кровообращения кровь можно представить ньютоновской жидкостью и использовать закон Пуазейля. Согласно этому закону для ньютоновских жидкостей справедливо отношение, основными составляющими которого являются объём жидкости, протекающей в трубке, который прямо пропорционален разности

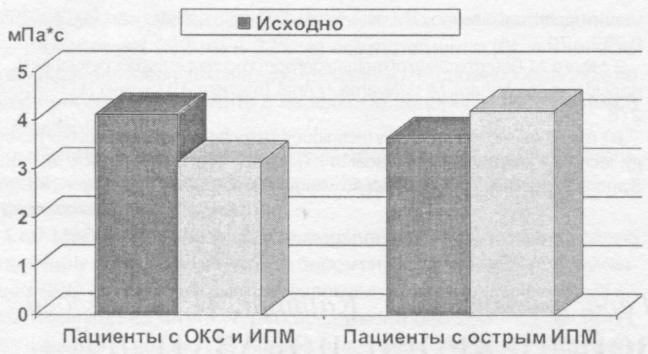

Рис. 1. Динамика показателя гидродинамической вязкости крови у больных с острым коронарным синдромом, осложненным ишемическим повреждением мозга и в группе больных с острым ишемическим повреждением мозга.

давлений на концах трубки, радиусу трубки в четвертой степени и обратно пропорционален вязкости жидкости. Особенно справедливо это допущение при больших скоростях кровотока, например в аорте [8]. При этом объём жидкости соответствует ударному объёму сердца, разность давлений – это разница между пульсовым артериальным давлением (АД) и давлением в микроциркуляторном русле, радиус трубки, соответственно, – эквивалентный радиус сосудистой системы. Таким образом, когда речь идет о гемодинамической несостоятельности церебральной перфузии, обусловленной недостаточностью левого желудочка на фоне ОКС, согласно закону Пуазейля возникает возможность увеличить ударный объем сердца, воздействуя на составляющие этого уравнения, например, увеличить пульсовое АД, посредством снижения общего периферического сосудистого сопротивления. Однако, это приведет к депонированию крови в сосудистом русле, уменьшит возврат крови к сердцу и тем самым ещё больше усугубит церебральные гемодинамические нарушения. Таким образом, единственным параметром, на который можно влиять для увеличения ударного объёма, не рискуя усугубить гемодинамические нарушения – это вязкость крови. Уменьшение вязкости крови, при остальных неизменных составляющих закона Пуазейля, приведет к увеличению ударного объема сердца и минутного объема кровообращения.

Реологические показатели можно получить из непосредственных измерений кривой течения на ротационном вискозиметре. Кровь является неньютоновской, реологически сложной жидкостью, кривая течения которой-сложная функция, зависящая от взаимодействия различных характеристик, основными из которых являются: показатель гематокрита, деформируемомть и агрегируемость форменных элементов крови. Точная взаимосвязь реологических характеристик с данными показателями на настоящий момент точно не установлена. Кривая течения характеризуется несколькими параметрами, одним из которых является гидродинамическая вязкость, проявляющаяся при больших скоростях течения [4]. Этот параметр можно получить из обработки экспериментально полученной кривой течения крови.

Материал и методы

Исследовались реологические свойства крови, состояние про- и антиоксидантных систем организма, липидный спектр у больных с ОКС, осложненным ИПМ. В качестве группы сравнения выступали пациенты с изолированным острым ИПМ. Оценка показателей проводилась в момент поступления пациента и через 7 суток.

В качестве материала для реологических исследований использовалась венозная кровь, стабилизированная гепарином – 1 капля на 10 мл крови (20 ЕД/мл крови). Кровь для исследования забиралась через иглу с широким просветом для предотвращения сдвигового повреждения эритроцитов в пробирку, содержащую внутри антикоагулянт. Исследование гепаринизированной крови проводилось не позднее, чем через 1,5-2 часа после забора. Вискозиметрическое исследование цельной крови выполнялось при стандартизирующем гематокрите 40%. На основании соглашения специалистов по клинической гемореологии из стран СНГ, принятого на международной конференции «Гемореология и микроциркуляция» (Россия, Ярославль, 2003 год) при нативном гематокрите (Hct) выше 0,4 (40%) после центрифугирования из пробы удалялся определенный объем эритроцитов, рассчитываемый как:

$$\Delta V_{эритроцитов} = V_0\left(\frac{0,4 - Hct_{нат}}{0,6}\right)$$, где V_0 – объем пробы крови.

Если нативный гемотакрит был ниже 0,4 (40%), из пробы крови удалялась плазма в объеме:

$$\Delta V_{пл} = V_0\left(1 - \frac{Hct_{нат}}{0,4}\right)$$, где V_0 – объем пробы крови.

Определение реологических свойств крови и плазмы производились на ротационном вискозиметре ВИР-78ЭМ, реализующем течение Куэтта типа «цилиндр-цилиндр» с диаметром внутреннего цилиндра 12 мм, внешнего – 14 мм, высота внутреннего цилиндра – 12 мм. Объем образца составлял 2,5 мл, зазор между цилиндрами порядка 1 мм в диапазоне скоростей сдвига 0.5-60 $с^{-1}$ при температуре 30°С.

Исследование конечных продуктов СРО проводилось по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Для исследования использовался гемолизат крови, приготовленный путем разведения венозной крови 1/30, т.е. 0,1 мл крови + 2,9 мл дистиллированной воды, с последующим хранением в морозильной камере до проведения тестов. Выполнялось определение липидного спектра плазмы: триацилглицеролов, холестерола, его основных фракций (холестерола липопротеинов высокой плотности, холестерола липопротеинов низкой плотности). В качестве контроля липидный спектр сыворотки крови исследован у 15 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Для описания реологического поведения крови и плазмы использовалась трёхпараметрическая модель Серса [9], включающая в себя как структурные, так и гидродинамические показатели, параметры этой модели вычислялись путем фиттинга по методу наименьших квадратов:

Таблица 1. **Динамика показателей продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациентов с острым кардиоцеребральным поражением и пациентов с острым ишемическим повреждением мозга**

Показатель	Пациенты с ОКС и ИПМ		Пациенты с острым ИПМ	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Супероксиддисмутаза (ед/мг Hb)	4.8±0.4	4.9±0.5	3.8±0.2*	3.2±0.2*°°
Каталаза (мкмольH2O2/мгHb*мин)	69.9±4.6	67.5±5.3	58.5±1.9*	60.7±2.7
Малоновый деальдегид (мкмоль/мгHb)	1.6±0.1	1.3±0.1°	1.5±0.1	1.5±0.3

Примечание:-достоверность различий показателей между группами пациентов с кардиоцеребральной патологией и ишемическим инсультом (**-p<0,01, *-p<0,05); ° – достоверность различий показателей в группах пациентов с кардиоцеребральной патологией и ишемическим инсультом исходно при поступлении и после лечения (° – p<0,05, °° – p<0,001).*

Таблица 2. **Показатели липидного спектра крови у пациентов с острым кардиоцеребральным поражением и пациентов с острым ишемическим повреждением мозга**

Показатель	Холестерол ммоль/л	Триглицеролы ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л
Пациенты с ОКС и ИПМ	6,2 ± 0,61	1,8±0,21	1,2±0.10	4,2±0,52
Пациенты с ИПМ	5,3±1,01	1,5±0,12	1,2±0,22	3,5±0,70
Здоровые лица	5,3±0,30	1,1±0,10	1,5±0,12	3,1±0,15

Примечание: ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности.

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_s}{\dot{\gamma}_s + \dot{\gamma}},$$

где – гидродинамическая вязкость, т. е. вязкость, которую имела бы суспензия частиц в отсутствие любого взаимодействия между ними, за исключением гидродинамического, γ – константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц; τ_s – прочность структуры, образованной форменными элементами крови, γ – скорость сдвига.

Полученные данные свидетельствуют о различии исходных показателей вязкости в группах больных с острым кардиоцеребральным процессом и пациентов с острым ишемическим повреждением мозга ($p<0,01$). В процессе лечения выявлено снижение вязкости крови у пациентов с острой гемодинамической кардиоцеребральной патологией ($p<0,05$) в отличие от увеличения показателя в группе больных с острым ИПМ ($p<0,05$).

В процессе терапии пациентов с сочетанием ОКС и острого ИПМ использовались низкомолекулярные гепарины в средних терапевтических дозировках. В программе лечения больных с изолированным ИПМ антикоагулянты не применялись. Полученные отличия в показателях вязкости после лечения в разных группах, возможно, являются результатом отсутствия антикоагулянтной терапии в программе лечения пациентов группы сравнения.

При оценке про-и антиоксидантного статуса у больных с ОКС и ИПМ и пациентов с острым ИПМ были получены результаты, представленные в таблице 1.

Показатели активности СРО отличались в группе пациентов с ОКС, осложненным острым ИПМ. Исходная концентрация малонового деальдегида в крови в момент поступления не отличалась у пациентов обеих групп, но после лечения в основной группе этот показатель оказался ниже ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что сохраняющаяся высокая концентрация супероксиддисмутазы и каталазы более эффективно взаимодействует с продуктами СРО у пациентов основной группы.

В таблице 2 представлены показатели липидного спектра крови больных с ОКС и ИПМ и пациентов с острым ИПМ. У пациентов с ИПМ на фоне ОКС установлена гиперхолестеролемия и повышение концентрации фракций атерогенных липопротеинов. Однако на данном этапе исследований не установлены достоверные отличия в липидном спектре крови между показателями больных основной группы и группы сравнения пациентов с ИПМ.

Таким образом, пациенты с сочетанной острой гемодинамической кардиоцеребральной патологией имеют исходно более выраженные изменения гидродинамической вязкости крови и достоверное снижение вязкости крови в процессе комплексной терапии в сравнении с показателями больных с острым ИПМ.

При наличии острого коронарного синдрома, осложненного ишемическим повреждением мозга, установлена более высокая активность антиоксидантных ферментов, что сопровождается достоверным уменьшением концентрации продуктов СРО в сравнении с динамикой в группе больных с изолированным ишемическим повреждением мозга.

Литература

1. *Виленский, Б. С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. М., 2002. 397 с.
2. *Гераскина, Л. А.*, Суслина, З. А., Фонякин, А. В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и риска развития гипоперфузии мозга // Терапевтический архив. 2001. № 2. С. 43 – 48.
3. *Ионова, В. Г.*, Суслина, З. А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. 2002. № 3. С. 4 – 10.
4. *Левтов, В. А.*, Регирер, С. А., Шадрина, Н. Х. Реология крови. М., Медицина. 1983. 270 с.
5. *Суслина, З. А.* Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 10. С. 34 – 38.
6. *Baskurt, O.K.* Pathophysioiogical Significance of Blood Rheology // Turk. J. Med. Sci. 2003. V. 33. P. 347 – 355.
7. *Lowe, G.D.O.* Clinical Blood Rheology. CRC Press., Boca Raton, Florida. 1988. 650 p.
8. *Sharp, M.K.*, Thurston, G.B., Moore, J.E. The effect of blood viscoelasticity on pulsatile flow in stationary and axially moving tubes // Biorheology. 1996. V. 33 (3). P. 185 – 206.
9. *Sirs, J.A.* The Flow of Human Blood through Capillary Tubes // J. of Physiology. 1991. V. 442. P. 569 – 583.