

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,  
Минск, 25 января 2022 г.

**БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В  
ОСТРОМ ПЕРИОДЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ  
СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ**

**Пашковская И. Д.**

*к. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник  
лаборатории клинической патофизиологии нервной системы  
государственного учреждения «Республиканский научно-практический  
центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь  
irenapass@mail.ru*

**Нечипуренко Н. И.**

*д. м. н., профессор, заведующий лабораторией  
клинической патофизиологии нервной системы  
государственного учреждения «Республиканский научно-практический  
центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь  
prof\_nin@mail.ru*

**Степанова Ю. И.**

*к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник  
научно-исследовательской лаборатории учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Беларусь  
st.juli@tut.by*

**Сидорович Р. Р.**

*д. м. н., доцент, директор государственного  
учреждения «Республиканский научно-практический  
центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь  
info@neuro.by*

**Ахремчук А. И.**

*врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2  
государственного учреждения «Республиканский научно-практический  
центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь  
ahremen@mail.ru*

**Прокопенко Т. А.**

*младший научный сотрудник лаборатории клинической  
патофизиологии нервной системы государственного  
учреждения «Республиканский научно-практический центр  
неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь  
tatiananovitskaya1108@mail.ru*

*В данной статье рассмотрены особенности биохимических нарушений в венозной крови у пациентов на 8-е (6; 10) сутки после разрыва церебральных аневризм. В дооперационном периоде у пациентов установлены изменения показателей кислотно-основного состояния, кислородтранспортной функции крови, вторичного гемостаза, эндотелийзависимой вазодилатации и вазоконстрикции. Выявленные метаболические нарушения позволяют уточнить*

*некоторые патогенетические звенья субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва церебральных аневризм.*

**Ключевые слова:** *церебральная аневризма; субарахноидальное кровоизлияние; метаболизм*

**BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN VENOUS BLOOD IN PATIENTS DURING THE ACUTE PERIOD OF ANEURISMATIC SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE**

***Pashkouskaya I. D.***

*Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,  
Leading Researcher laboratory of clinical pathophysiology  
of the nervous system state institution "Republican scientific  
and practical center of neurology and neurosurgery", Minsk, Belarus  
irenapass@mail.ru*

***Nechipurenko N. I.***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of  
Clinical Pathophysiology nervous system of a public institution  
"Republican Scientific and Practical Center of Neurology and  
Neurosurgery", Minsk, Belarus  
prof\_nin@mail.ru*

***Stepanova J. I.***

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Leading Researcher of research laboratory of an educational Institution  
"Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" Minsk, Belarus  
st.juli@tut.by*

***Sidorovich R. R.***

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
director of a public institution "Republican Scientific and Practical  
Center of Neurology and Neurosurgery", Minsk, Belarus  
info@neuro.by*

***Ahremchuk A. I.***

*Neurosurgeon of the neurosurgical department  
№2 state institution "Republican Scientific and Practical  
Center of Neurology and Neurosurgery", Minsk, Belarus  
ahremen@mail.ru*

***Prokopenko T. A.***

*Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology nervous  
system of a public institution "Republican Scientific and  
Practical Center of Neurology and Neurosurgery", Minsk, Belarus  
tatiananovitskaya1108@mail.ru*

*The features of biochemical disorders in the venous blood in patients on the 8th (6; 10) day after the rupture of cerebral aneurysms were examined. Violations of the indicators of acid-base state, oxygen transport function of the blood, secondary*

*hemostasis and endothelium-dependent vasodilation and vasoconstriction were found in patients in the preoperative period. The revealed metabolic disorders make it possible to clarify some pathogenetic links of subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms.*

**Key words:** *cerebral aneurysm, intracranial hemorrhage, metabolism*

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет собой вариант геморрагического инсульта и характеризуется высокими показателями летальности и инвалидизации. До 80% всех спонтанных САК связаны с разрывом церебральных аневризм [1]. Одним из наиболее опасных осложнений, сопутствующих САК и значительно ухудшающих исходы, является развитие спазма церебральных сосудов с формированием очагов ишемии головного мозга. Патогенез сосудистого спазма и отсроченной церебральной ишемии при разрыве церебральных аневризм включает в себя многочисленные патобиохимические реакции, развивающиеся на фоне энергодифицита, глутаматергической эксайтотоксичности с внутриклеточным повышением  $Ca^{2+}$  в гладкомышечных клетках сосудов и нейронов, обусловленной внутричерепной гипертензией и выбросом большого количества биологически активных веществ в ткани мозга и субарахноидальное пространство [2]. Представляет интерес изучение биохимических нарушений у пациентов с аневризматическим САК, связанных с гипоперфузией головного мозга и развитием ишемических повреждений в нейронах и гладкомышечных клетках сосудов, выбросом биологически активных веществ из разорвавшихся артерий в окружающие ткани головного мозга, таких как монооксид азота (NO), ангиотензин-2, тромбин и пр.

**Цель** – изучить ряд показателей кислотно-основного состояния, кислородтранспортной функции (КТФ) крови, биохимических параметров функционального состояния эндотелия и вторичного гемостаза у пациентов в остром периоде аневризматических САК.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 23 пациента на 8-е (6; 10) сутки после разрыва аневризмы в возрасте  $48,8 \pm 10,3$  лет на момент госпитализации. У пациентов определяли pH и сродство гемоглобина к кислороду по показателю  $p50$ , парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ), сатурацию ( $sO_2$ ) венозной крови на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer» Дания). Концентрацию стабильных продуктов обмена монооксида азота (нитрат/нитритов) в плазме определяли с использованием реактива Грисса. Содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови – методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами «R&Dsystems» (Канада). Исследовали показатели вторичного гемостаза: активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрацию фибриногена на анализаторе гемостаза ACL 10000 (США). Нормальные значения изучаемых показателей получены у 26 практически здоровых лиц, в возрасте  $49,4 \pm 14,6$  лет. При статистической обработке данных применяли программу Statistica 10.0.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,  
Минск, 25 января 2022 г.

**Результаты.** Острая ишемия развилась у 4 (17%) пациентов из этой группы, которая была подтверждена МРТ исследованием головного мозга и клиническими данными. Признаки церебрального вазоспазма обнаружены у 10 (43%) человек по данным транскраниального дуплексного сканирования кровотока по средней мозговой артерии. При исследовании КТФ венозной крови у пациентов с аневризматическим САК установлены значимое повышение рН ( $t=3,7$ ,  $p=0,038$ ) и показателя р50 ( $U=71$ ;  $p=0,034$ ), что приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду относительно здоровых лиц и способствует увеличению потока  $O_2$  в ткани в условиях гипоксии. При этом парциальное давление и сатурация венозной крови оставались в пределах нормальных значений. Важным компонентом дизоксии является нарушение внутриклеточной утилизации кислорода, возникающее вследствие блокады цепи дыхательных ферментов митохондрий под действием оксидантного стресса и медиаторов воспаления при геморрагическом повреждении тканей. Следовательно, повышение р50 при аневризматическом САК свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и развитию, вероятнее всего, в этот период наблюдения компенсаторной реакции, направленной на улучшение оксигенации ишемизированных тканей головного мозга у пациентов.

Выявлено статистически значимое снижение концентраций нитрат/нитритов на 43% ( $U=19$ ,  $p=0,0001$ ) и АПФ на 30% ( $U=104$ ,  $p=0,042$ ) в крови относительно нормы. По данным литературы, в сосудистой сети ангиотензин II и NO косвенно взаимодействуют в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, влияя на функции друг друга. Ангиотензин II регулирует экспрессию синтазы оксида азота (NOS) и продукцию NO, тогда как NO по обратному механизму регулирует уровень ангиотензина II через рецепторы ангиотензина II типа 1. Обратная связь между NO и ангиотензином II является основой для сохранения нормальной сосудистой структуры и функции [3].

У пациентов обнаружены также достоверные коагуляционные нарушения свертывающей системы крови: укорочение ПВ на 11% ( $t=4,5$ ,  $p=0,0001$ ) и возрастание концентрации фибриногена на 13% ( $t=2,1$ ,  $p=0,047$ ) относительно нормальных данных (таблица).

**Таблица - Показатели вторичного гемостаза у пациентов**

Показатели	Здоровые лица, n=16	Пациенты, n=15	Статистическая значимость различий
АПТВ, сек	29,4±3,7	30,1±4,4	НЗ
ПВ, сек	13,2±1,1	11,7±0,8	$t=4,5$ , $p=0,0001$
Фибриноген, г/л	3,79±0,68	4,5±0,9	$t=2,4$ , $p=0,023$

Гиперкоагуляционный сдвиг внешнего пути свертывания у пациентов обусловлен развившимся у них аневризматическим САК, поддерживаемый

наличием дисфункции эндотелия, с сопутствующим низким уровнем стабильных продуктов обмена NO и АПФ.

**Заключение.** Таким образом, у пациентов на 8-е (6; 10) сутки после разрыва аневризм и развития САК установлены сдвиг рН венозной крови в сторону алкалолитических изменений, повышение р50 со снижением сродства гемоглобина к кислороду, уменьшение концентрации нитрат/нитритов и АПФ, укорочение ПВ и повышение концентрации фибриногена в крови относительно здоровых лиц. Выявленное изменение уровня р50 в данный период наблюдения, по-видимому, можно расценить как компенсаторно-приспособительный механизм для поддержания адекватного уровня содержания кислорода в микроциркуляторном русле, что предупреждает развитие гипоксии мозга после разрыва церебральных аневризм. Обнаруженные нарушения эндогенной регуляции сосудистого тонуса, протекающие с гиперкоагуляционным сдвигом внешнего пути свертывания крови, усугубляет состояние эндотелиальной дисфункции при формировании и разрыве аневризм сосудов головного мозга. Выявленные метаболические нарушения позволяют уточнить некоторые патогенетические звенья субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва церебральных аневризм.

#### **Список литературы**

1. D'Souza, S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. D'Souza // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 222–240.
2. Крылов, В.В. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм / В.В. Крылов, А.А. Калинин, С.С. Петриков // Неврологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 4-11.
3. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator / C. Yan, D. Kim, T. Aizawa, B.C. Berk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, №1. – 26–36.