

**БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ
ФОРМИРОВАНИИ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ
ПОСЛЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ОПЕРАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ**

Нечипуренко Н.И.

*доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией
клинической патофизиологии нервной системы государственного
учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь
prof_nin@mail.ru;*

Пашковская И.Д.

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

Сидорович Р.Р.

*доктор медицинских наук, профессор, директор государственного
учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь;*

Ахремчук А.И.

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

Рубин О.Г.

*врач лабораторной диагностики экспресс-лаборатории государственного
учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и
нейрохирургии», г. Минск, Беларусь*

Аннотация. Рассмотрены вопросы участия реакций оксидантного стресса, системы транспорта кислорода крови и вазорегулирующих метаболитов в развитии церебральной ишемии у пациентов с разрывом аневризм и внутричерепным кровоизлиянием. В основной группе выявлены дисбаланс про-, антиоксидантной системы; уменьшение соотношения нитрат/нитритов к ангиотензинпревращающему ферменту; снижение сродства гемоглобина к кислороду, что указывает на сложную

патогенетическую структуру вазоспазма с развитием церебральной ишемии после аневризматического внутричерепного кровоизлияния.

Ключевые слова: *разрыв артериальной аневризмы; отсроченная церебральная ишемия; кислородтранспортная функция крови; про-, антиоксидантная система; вазорегулирующие метаболиты*

**BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN PATIENTS IN THE
FORMATION OF DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA AFTER
INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND SURGERY TREATMENT OF
CEREBRAL ANEURYSM**

Nechipurenko N.I.

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the State Institution «Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery», Minsk, Belarus,
prof_nin@mail.ru;*

Pashkouskaya I.D.

*Candidate of Biology, Associate Professor, Leading researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Nervous System of the State Institution «Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery», Minsk, Belarus,
irenapass@mail.ru;*

Sidorovich R.R.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution «Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery», Minsk, Belarus;

Ahremchyk A.I.

*Neurosurgeon neurosurgical department № 2 of the State Institution «Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery», Minsk, Belarus,
ahremen@mail.ru;*

Rubin O.G.

Doctor of laboratory diagnostics of the express laboratory of the state institution "Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery", Minsk, Belarus.

Annotation. *The participation of oxidative stress reactions, the blood oxygen transport system and vasoregulatory metabolites in the development of cerebral ischemia in patients with aneurysm rupture and intracranial hemorrhage are*

considered. In the main group there were revealed an imbalance of the pro-antioxidant system; a decrease in the ratio of nitrate / nitrite to angiotensin-converting enzyme and decrease in the affinity of hemoglobin for oxygen, which indicates a complex pathogenetic structure of vasospasm with the development of cerebral ischemia after aneurysmal intracranial hemorrhage.

Key words: *rupture of an arterial aneurysm; delayed cerebral ischemia; oxygen transport function of blood; pro-, antioxidant system; vasoregulatory metabolites*

Артериальные аневризмы (АА) головного мозга диагностируют у 3-5% населения. Среди причин их возникновения выделяют структурные и морфологические изменения артерий вследствие генетически обусловленных факторов, гемодинамические факторы [1]. Также обнаружен ряд метаболических нарушений, принимающих участие в формировании и разрыве церебральных АА. К ним относятся воспалительные процессы в стенке артерий, различные гемодинамические нарушения и дисфункция эндотелия, выброс биологически активных веществ (эндотелин-1, монооксид азота (NO), ангиотензин II, простагландин F₂, тромбоксан A₂, тромбин) на фоне энергетической недостаточности [2, 3]. Несмотря на достигнутый прогресс и возросшую доступность нейрохирургических операций и интенсивной терапии, заболеваемость и смертность вследствие аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК) остается высокой [1]. К наиболее распространенному осложнению САК, которое приводит к клиническому ухудшению и повышает летальность при этой патологии относятся сосудистый спазм (СС) и отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ). Почти у 70% пациентов после разрыва АА выявляются признаки вазоконстрикции пораженного сосуда, определяемые при компьютерной томографической ангиографии и транскраниальном доплеровском ультразвуковом исследовании, в то же время клинически СС проявляется лишь у 46% пациентов [4]. В настоящее время считается, что наличие СС не является необходимым условием для развития ОЦИ, поэтому активно исследуются метаболические факторы, приводящие к развитию ишемических осложнений после разрыва АА головного мозга.

Цель исследования – изучить показатели кислородтранспортной функции крови (КТФК), оксидантного стресса и уровень сосудорегулирующих метаболитов в крови у пациентов с разорвавшимися АА с ОЦИ и без ОЦИ в до- и послеоперационном периодах.

Сформированы две группы исследования: основная – 67 пациентов с разорвавшимися АА и ОЦИ (у 11-ти из них инфаркт мозга был установлен до клипирования аневризмы) и группа сравнения – 24 пациента с разрывом АА без ОЦИ. Всем пациентам было выполнено микрохирургическое клипирование

шейки аневризмы на 9 (5; 12) сутки после разрыва. В основной группе пациентов диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, очаги инфарктов мозга были подтвержденные нейровизуализационными исследованиями.

Забор образцов крови для исследования параметров КОС, КТФК и ряда биохимических показателей выполняли из кубитальной вены натошак в 1-е сутки госпитализации и на 10-12-е сутки после нейрохирургического лечения. Определяли показатели КТФ венозной крови на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer» Дания), исследовали парциальное давление O_2 и CO_2 (pO_2 и pCO_2); сатурацию венозной крови (sO_2) – показатель насыщения гемоглобина крови кислородом; $p50$ - парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%, определяющий сродство гемоглобина к кислороду (СГК). Концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), активность супероксиддисмутазы (СОД) и суммарное содержание нитратов и нитритов (NOx) определяли спектрофотометрическими методами.

Концентрацию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – методом ИФА тест-наборами «Fine Test». Для сравнения использовали значения биохимических показателей 26 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $49,4 \pm 14,6$ лет, $p > 0,05$ относительно возраста пациентов. Статистический анализ проводили с помощью непараметрических методов. За уровень статистически значимых принимали изменения при $p < 0,05$.

При исследовании показателей про-, антиоксидантной системы крови в обеих группах пациентов до операции установлено достоверное увеличение концентрации ТБК-П при снижении активности СОД. После операции в двух группах сохранялся повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в основной группе выявлено достоверное возрастание активности СОД ($T, p = 0,0004$) относительно исходных значений.

Показаны значимые нарушения показателей КТФК в основной группе до оперативного лечения: повышение парциального давления кислорода pO_2 – до $40,7 (27,4; 60,7)$ мм рт. ст. ($U, p = 0,026$) и сатурации венозной крови sO_2 до $70,0 (40; 88,5)$ %, ($U, p = 0,032$) при снижении парциального давления pCO_2 до $41,1 (37,7; 44,8)$ мм рт. ст. ($U, p = 0,031$) относительно нормы. Величина $p50$ превышала нормальные данные и составила $28,1 (26,2; 31,6)$ мм рт.ст. ($U, p = 0,025$), что свидетельствует о снижении СГК и облегченном транспорте кислорода в ткани. Данные изменения сохранялись и после операции. Следовательно, у этих пациентов после разрыва АА появились нарушения механизмов поступления и утилизации кислорода в тканях головного мозга, возникающие, скорее всего, вследствие блокады цепи дыхательных ферментов митохондрий под действием

прооксидантных реакций и медиаторов воспаления при нарушении вазорегуляции и геморрагическом повреждении тканей. После операции эти изменения КТФК сохраняются и уже направлены отчасти на поддержание оксигенации ишемизированных структур мозга, однако их недостаточно для предотвращения развития ОЦИ.

В группе сравнения до операции не выявлено нарушений КТФК, после операции наблюдали достоверное повышение парциального давления кислорода pO_2 до 37,9 (31,5;50,3) мм рт.ст. (U, $p=0,017$; T, $p=0,021$) относительно нормы и исходных данных; сатурации sO_2 – до 72,1 (62,9; 79,8) % (U, $p=0,024$) и значения $p50$ – до 29,7 (26,8;31,4) мм рт.ст. (U, $p=0,014$) относительно нормы. Наблюдаемые изменения параметров КТФК свидетельствуют, что несмотря на ухудшение утилизации кислорода церебральными структурами после проведенной операции, происходит развитие компенсаторных реакций, направленных на защиту клеток головного мозга от гипоксического повреждения у этих пациентов.

При исследовании эндогенной регуляции сосудистого тонуса по уровню метаболитов, вырабатываемых эндотелиальными клетками, – NOx и АПФ у пациентов основной группы установлено снижение концентрации NOx как до-, так и после операций более, чем в 2 раза относительно нормы (U, $p<0,001$) при неизменном уровне АПФ. Вследствие этого до операции отмечается низкое соотношение NOx /АПФ – 0,12 (0,08; 0,15) при норме 0,22 (0,15; 0,32) (U, $p<0,001$), которое сохранялось и после нейрохирургического лечения – 0,11 (0,08; 0,19) (U, $p<0,001$).

В группе сравнения до операции также выявлены сниженная продукция NO, по данным содержания NOx (U, $p<0,001$) относительно нормы при неизменном уровне АПФ в крови. При этом соотношение NOx/АПФ составило 0,18 (0,09; 0,22) и не отличалось от нормы. В послеоперационном периоде установлено улучшение баланса сосудорегулирующих метаболитов с возрастанием соотношения NOx/АПФ до 0,22 (0,15; 0,26) относительно исходных данных (T, $p=0,032$) за счет тенденции к увеличению суммарной концентрации нитратов/нитритов и достоверного снижения уровня АПФ относительно нормы (U, $p=0,011$). Существующая обратная связь между NO и ангиотензином II является основой для сохранения нормальной вазорегуляторной функции [5]. В основной группе установлена отрицательная связь между концентрацией NOx и значением $p50$ в крови ($r_s=-0,6$, $p=0,003$).

Таким образом, развитие оксидантного стресса, нарушение баланса между сосудорегулирующими метаболитами, изменение показателей КТФК являются важными факторами развития тканевой энергетической недостаточности и

способствуют формированию очагов ишемии головного мозга в до- и послеоперационном периодах при разрыве АА.

Список литературы

1. 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.Connelly, H.H.Batjer [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 3. – P. 994-1025.

2. Клинико-биохимические нарушения и морфологические изменения сосудов головного мозга при разорвавшихся артериальных аневризмах / Р.Р.Сидорович, Н.И.Нечипуренко, Н.А.Трушель [и др.] // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. - 2017. – Т. 7 (2). – С. 196-207.

3. Крылов, В.В. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм / В.В.Крылов, А.А.Калинкин, С.С.Петриков // *Неврологический журнал*. – 2014. – № 5. – С. 4-11.

4. Lovelock, С.Е. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review / С.Е.Lovelock, G.J.Rinkel, P.M. Rothwell // *Neurology*. – 2010. – № 74. – P. 1494–1501.

5. Yan, С. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator / С.Yan, D.Kim, T.Aizawa, B.C.Berk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2003. – Vol. 23, N 1. – P. 26–36.