

# МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ

Нечипуренко Н. И.<sup>1</sup>, Сидорович Р. Р.<sup>1</sup>, Пашковская И. Д.<sup>1</sup>,  
Степанова Ю. И.<sup>2</sup>, Юдицкая В. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
неврологии и нейрохирургии

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической  
медицины Белорусского государственного медицинского университета  
Минск, Беларусь

**Введение.** Одним из осложнений, характерным для пациентов с разрывом артериальных аневризм (АА), является нарушение церебральной гемодинамики, которое впоследствии приводит к снижению энергетических процессов в структурах головного мозга, развитию окислительного стресса, что вызывает гипоксические и дегенеративные изменения в нервной ткани [1, 2]. Развившаяся отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ) после аневризматического внутричерепного кровоизлияния способствует ухудшению неврологического статуса пациентов, увеличению

случаев инвалидности и значительно повышает послеоперационную летальность.

**Цель.** Оценить особенности кислотно-основного состояния (КОС), кислородтранспортной функции крови (КТФК), ряда показателей окислительного стресса и вазорегуляции у пациентов с разрывом АА с установлением у них маркеров развития ОЦИ.

**Методы исследования.** В основную группу вошли 67 пациентов с ОЦИ в возрасте  $49,0 \pm 9,8$  лет, оперированные на 8-е (5; 11) сутки после разрыва АА; в группу сравнения – 24 человека без клинических и нейровизуализационных признаков ОЦИ в возрасте  $52,8 \pm 11,2$  лет, оперированные на 10-е (6; 13) сутки после разрыва аневризмы. Распределение пациентов по наличию или отсутствию ОЦИ проводили после выполнения микрохирургического клипирования аневризмы. У 11 (16%) пациентов основной группы при поступлении была диагностирована ОЦИ, развившаяся после разрыва АА. У остальных 84% пациентов этой группы ишемические события развились на 2-е либо 8-10-е сутки после клипирования АА и были подтверждены с помощью КТ- либо МРТ-методов нейровизуализации и (или) клинически. Лабораторные исследования проводили в первые сутки госпитализации пациентов в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Забор образцов крови для исследования параметров КОС, КТФК, про-, антиоксидантной системы и вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены натошак. Определяли рН,  $\text{HCO}_3^-$ , АВЕ,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{sO}_2$ , а также  $\text{p50} - \text{pO}_2$  крови при 50% насыщении гемоглобина кислородом на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer»). Изучали концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) и активность супероксиддисмутазы (СОД) спектрофотометрически. Концентрации стабильных продуктов обмена монооксида азота – нитратов/нитритов ( $\text{NO}_x$ ) выполняли с помощью реактива Грисса; содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке – методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-набором «FineTest». Рассчитывали соотношение  $\text{NO}_x/\text{АПФ}$ .

Нормальные значения показателей получены у 26 здоровых лиц ( $49,4 \pm 14,6$  лет),  $p > 0,05$  относительно возраста пациентов. При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании показателей КОС у пациентов с разрывом АА в 1-е сутки после госпитализации не установлены различия от данных здоровых лиц и между обеими группами, что характеризует стабильное состояние основных систем, поддерживающих гомеостатический баланс в организме. При оценке параметров КТФК в основной группе установлено повышение значения  $\text{p50}$  до  $28,0$  ( $26,3; 30,8$ ) мм рт. ст. ( $p = 0,05$ ) относительно группы сравнения, в которой

p50 составило 26,6 (26,4; 27,3), что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и облегченном его транспорте в ткани головного мозга.

В обеих группах установлен дисбаланс показателей про-, антиоксидантной системы в сторону активации процессов перекисного окисления липидов, а также низкая концентрация NOx в крови. При сопоставлении с группой сравнения без ОЦИ выявлен сниженный уровень АПФ (U, p=0,049), обладающего вазоконстрикторными свойствами, а также достоверно более высокое значение соотношения NOx/АПФ (U, p=0,035) относительно основной группы (таблица 1). Это подтверждает сохранение в группе без ОЦИ физиологической обратной связи между выработкой NO и ангиотензина II, необходимой для нормальной вазорегуляторной функции.

Таблица 1 – Показатели про-, антиоксидантного состояния и вазорегулирующих метаболитов у пациентов обеих групп, Me (квартили)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Здоровые лица
ТБК-П, мкмоль/л	2,38* (1,69; 3,31)	2,88* (1,92; 3,23)	1,66 (1,31; 1,85)
СОД, Е/мл	95,8* (80,5; 109,5)	95,5* (85,3; 117)	115,5 (105,5; 129)
Нитраты и нитриты (NOx), мкмоль/л	10,2* (8,8; 15,6)	12,4* (10,5; 16,5)	24,1 (19,4; 26,4)
АПФ, пг/л	109 (74,4; 121,1)	77,4*,** (64,4; 101,0)	107,2 (75,5; 128,4)
NOx/АПФ	0,13* (0,09; 0,17)	0,19** (0,11; 0,22)	0,22 (0,15; 0,32)

Примечание – \* достоверность различий при сравнении с данными здоровых лиц; \*\* – при сравнении данных между основной группой и группой сравнения

Для установления маркеров ОЦИ при разорвавшихся АА оценивали диагностическую эффективность лабораторных показателей у обследуемых пациентов с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ). К наиболее эффективным маркерам развития ОЦИ после разрыва АА и операции клипирования с достаточно высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС) можно отнести p50 и АПФ (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что превышение порогового уровня концентрации в крови АПФ свыше 86,6 пг/л, а также превышение величины p50 свыше 27,4 мм рт. ст. у пациентов с разрывом

АА сопряжено с высокой вероятностью диагностики у них ОЦИ и позволяет провести коррекцию лечения с целью предупреждения развития ишемических осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 2 – Характеристика ROC-кривых диагностической эффективности определения лабораторных маркеров ОЦИ при разрыве АА

Маркер	Пациенты основной группы/группы сравнения				
	Пороговый уровень	ДЧ, %	ДС, %	Площадь по кривой (AUC)	p
p50, мм рт. ст.	27,4	75,5	79	0,80 (0,71;0,86)	0,000
АПФ, пг/л	86,6	87	87,5	0,92 (0,88;0,97)	0,000

### Выводы:

1. У пациентов с разорвавшимся АА и развитием ОЦИ в 1-е сутки госпитализации не обнаружено изменений параметров КОС, выявлены нарушения КТФК в виде повышения уровня p50, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и нарушении внутриклеточной утилизации кислорода, возникающее в том числе под действием активации прооксидантных реакций и дисбаланса вазоактивных метаболитов с преобладанием вазоконстрикторных реакций.

2. Установлены маркеры развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА, такие как величина p50 и концентрация АПФ в крови, пороговые уровни которых имеют высокую чувствительность, специфичность, а значение AUC под ROC-кривой больше 0,8, что соответствует хорошему качеству диагностической модели.

### ЛИТЕРАТУРА

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

2. Starke R.M., Chalouhi N., Ali M.S. et al. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture // Curr Neurovasc Res. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 247–255.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

## **КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ**

Сборник материалов  
республиканской научно-практической конференции  
с международным участием

16 мая 2024 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно  
ГрГМУ  
2024