

УДК 612.015:616.831-005

Прогностическое значение динамики содержания церулоплазмينا и малонового диальдегида в плазме крови больных при неотложных состояниях в нейрохирургии

Васильева И.Г., Олексенко Н.П., Цюбко О.И., Долгова М.И., Чопик Н.Г., Галанта Е.С.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

У больных нейрохирургического профиля после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), удаления опухоли головного мозга и при остром нарушении его кровообращения определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и церулоплазмينا в плазме крови. Установлена четкая корреляция между высоким уровнем МДА, низким уровнем церулоплазмينا и тяжестью состояния больного. Содержание церулоплазмينا и МДА в плазме крови в качестве критерия наличия оксидантного стресса может быть использовано во время мониторинга состояния больных нейрохирургического профиля для прогнозирования осложнений и применения антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, церулоплазмин, антиоксидантная терапия.

Интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является причиной тяжелых послеоперационных и посттравматических осложнений. Высокое содержание ненасыщенных жирных кислот и активный метаболизм кислорода в ткани мозга обуславливают генерацию свободных радикалов и липопероксидацию [17]. Такая реакция является неспецифическим ответом на повреждение, поэтому содержание продуктов свободнорадикального окисления используют в качестве показателя тяжести состояния и прогностического критерия у больных нейрохирургического профиля [7].

Стабильным конечным продуктом ПОЛ, который накапливается в ткани мозга и спинномозговой жидкости, а затем поступает в кровь, является МДА [3, 13, 18]. Его уровень используют для оценки активности ПОЛ и антиоксидантного эффекта препаратов [10].

Кроме того, увеличение содержания МДА в клетках гладких мышц сосудов головного мозга может стать причиной вторичных сосудистых повреждений [5, 12]. При истощении антиоксидантного потенциала организма каскадное увеличение продукции свободных радикалов обуславливает нарушение функций и гибель клеток [6], что чревато необратимыми изменениями в нервной системе.

Возникшему оксидантному стрессу противостоит система антиоксидантной защиты крови, белковым компонентом которой является церулоплазмин. Церулоплазмин (ферро- O_2 -оксидоредуктаза КФ 1.16.3.1) представляет собой мультифункциональный медьсодержащий белок, осуществляющий неспецифическую антиоксидантную защиту организма в экстремальных условиях [4].

Очевидно, для оптимизации лечения необходимо разработать биохимические критерии прогнозирования вторичного повреждения головного мозга, обусловленного нарушениями системы антиоксидантной защиты организма. По данным литературы, при ЧМТ различной тяжести, остром нарушении кровообращения головного мозга ишемического и геморрагического типа, а также росте злокачественных новообразований нервной системы возникают разнонаправленные изменения содержания церулоплазмينا и МДА в плазме крови, которые коррелируют с динамикой состояния пациентов [1, 6, 8, 9, 15].

При ишемическом и гипоксическом повреждении мозга возникает энергодефицит, подавляются синте-

тические восстановительные процессы. В таких условиях активация собственных антистрессовых систем чревата прогрессированием эндотоксикоза, возникают длительный спазм сосудов, вторичное повреждение мембран, нарастает постишемический отек мозга вследствие дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов. Следующая за ишемией реоксигенация обуславливает новое повышение активности ПОЛ [6, 9]. В конечном итоге все эти процессы приводят к срыву ауторегуляции головного мозга.

Сопутствующие ЧМТ нарушения гемодинамики, обуславливающие локальную гипер- или гипоксию, а также усиленная нервная импульсация способствуют увеличению продукции свободных радикалов, повышению уровня ПОЛ биологических молекул. Как свидетельствуют клинические данные и результаты экспериментов на животных, МДА выявляют в различных структурах мозга, спинномозговой жидкости, крови и моче в первые часы и сутки после травмы, при этом его уровень зависит от тяжести травмы и достоверно различается у пострадавших при наличии контузии и без нее [14, 16, 18].

Рост опухоли мозга осложняется возникновением циркуляторной ишемии и гипоксии, накоплением «свободного» железа (Fe^{2+}) и активацией ПОЛ [6, 8]. Эти процессы способствуют формированию очага эндогенной интоксикации с возможным дистанционным действием. На этапах хирургического удаления опухоли токсичные продукты поступают в общемозговую кровоток и внемозговые сосуды, то есть, за пределами мозгового сосудистого бассейна также стимулируют процессы эндогенной интоксикации и активации ПОЛ. Поэтому у больных после удаления опухоли наблюдали процессы, аналогичные таковым при активации ПОЛ после травмы.

Таким образом, при всех рассмотренных нарушениях активизируется ПОЛ в клетках головного мозга вследствие ишемических нарушений из-за изменений в сосудах, отека, объемного процесса, а также эндогенной интоксикации различной природы.

Целью работы было проанализировать диагностическое значение соотношения МДА и церулоплазмينا в крови больных нейрохирургического профиля для разработки системы мониторинга их состояния, позволяющей прогнозировать возникновение вторичных осложнений, обусловленных оксидантным стрессом.

Материалы и методы исследования. Содержание МДА в составе фракции ТБК-активных продуктов

определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]; содержание церулоплазмина в плазме крови — спектрофотометрическим методом Равина [2].

Показатели исследовали в плазме крови 61 пациента с различными видами нейрохирургической патологии: острое нарушение кровообращения головного мозга отмечено у 21, ЧМТ — у 14, резекция опухоли головного мозга осуществлена у 26. Уровень МДА и церулоплазмина определяли в динамике в зависимости от состояния больного и длительности его лечения в отделении интенсивной терапии в сроки: 1–3-и, 4–8-е, 9–12-е и после 12-х суток.

Результаты и их обсуждение. В эксперименте доказано, что уровень МДА в венозной системе кровотока головного мозга, в частности, в яремной вене, достоверно повышается при ишемических нарушениях [3]. Антиоксиданты и продукты ПОЛ поступают в кровь путем резорбции из спинномозговой жидкости, и их содержание адекватно отражает состояние головного мозга при наличии в нем единичного очага повреждения.

У обследованных контрольной группы (доноры) содержание МДА в плазме крови составляло 0,1–0,2 мкмоль/мл. При патологических состояниях оно увеличивалось в 5–10 раз, иногда в 20 раз (*табл. 1*) вследствие активации ПОЛ, запуск которого осуществляется по разным механизмам.

Практически у всех пациентов в 1–3-и сутки наблюдали повышение уровня МДА в плазме крови. При остром нарушении кровообращения головного мозга этот показатель составлял от 0,26 до 2,44 мкмоль/мл. При этом уровень церулоплазмина был ниже нормы у 9 пациентов из 20, у 2 — на нижней границе нормы. В одном наблюдении уровень МДА и соответствующий ему уровень церулоплазмина были в пределах нормы. У одного пострадавшего с тяжелой ЧМТ оба показателя также были в пределах нормы, у остальных — уровень МДА был повышен от 0,21 до 2,17 мкмоль/мл, уровень церулоплазмина у 5 пациентов из 13 был ниже нормы, у 2 — на нижней границе нормы.

У всех пациентов с опухолью нервной системы уровень МДА в плазме крови превышал норму и составлял от 0,22 до 3,4 мкмоль/мл, уровень церулоплазмина был снижен у 13 больных из 26, у 3 — на нижней границе нормы.

Таким образом, у пациентов рассмотренных групп в 1–3-и сутки изменения показателей были примерно одинаковыми, независимо от вида патологии. Наши данные свидетельствуют, что выраженность оксидантного стресса в большей степени обусловлена тяжестью повреждения, чем причиной его возникновения.

В 1–3-и сутки после операции у большинства больных уровень МДА был повышен, содержание церулоплазмина — ниже либо выше референтного уровня, который составлял примерно 25 мг%. Наши данные свидетельствуют, что это исходное соотношение между про- и антиоксидантными показателями позволяет с большой вероятностью прогнозировать реакцию организма на оксидантный стресс.

Исследование этих показателей в динамике показывает, что при дальнейшем увеличении содержания МДА повышался уровень церулоплазмина. Прямая корреляционная зависимость изменения этих показателей, подтверждаемая высокими положительными значениями коэффициента корреляции

Таблица 1. Содержание МДА и церулоплазмина в плазме крови пациентов при остром нарушении кровообращения головного мозга, ЧМТ и после резекции опухоли головного мозга в 1–3-и сутки после операции

Диагноз	Содержание МДА, мкмоль/мл	Содержание церулоплазмина, мг%
	Норма 0,1–0,2	Норма 20–60
Острое нарушение кровообращения головного мозга (n=21)	0,12	32,80
	0,26	32,81
	0,32	5,25
	0,38	22,31
	0,38	50,31
	0,42	11,38
	0,42	18,20
	0,45	21,88
	0,49	18,40
	0,51	16,63
	0,57	16,19
	0,73	24,28
	0,77	18,81
	0,92	24,50
	0,92	56,00
	0,95	32,81
	0,96	39,38
	0,97	4,38
	1,15	15,75
	1,57	25,81
	2,44	42,88
ЧМТ (n=14)	0,10	27,44
	0,21	28,00
	0,29	19,70
	0,32	24,94
	0,35	37,63
	0,38	20,01
	0,45	22,20
	0,52	8,31
	0,71	16,4
	0,71	42,44
	0,93	22,31
	1,34	40,25
	1,82	7,22
	2,17	9,63
Онкологические заболевания (n=26)	0,22	12,69
	0,25	21,88
	0,27	17,05
	0,29	17,50
	0,31	8,75
	0,32	15,31
	0,32	20,20
	0,32	24,06
	0,35	25,38
	0,35	59,94
	0,38	26,25
	0,42	28,00
	0,45	16,01
	0,48	13,65
	0,51	4,81
	0,56	24,94
	0,57	48,56
	0,59	3,06
	0,64	23,63
	0,67	8,75
0,72	12,25	
0,84	21,87	
0,90	31,94	
1,32	19,69	
1,47	15,40	
3,40	23,38	

Пирсона (0,7–1,0), установлена у 80% пациентов, у которых во время первичного исследования уровень церулоплазмينا превышал 25 мг% (табл. 2, №1–4). Обнаруженная закономерность изменений про- и антиоксидантных показателей отражает активность компенсаторных адаптационных процессов.

При исчерпании антиоксидантного потенциала организма дальнейшее повышение уровня МДА сопровождается уменьшением содержания церулоплазмينا в плазме крови, коэффициент корреляции становится отрицательным (табл. 2, №5, 6). Таким образом, фаза компенсации сменяется фазой истощения. Такие изменения являются прямым показанием к назначению антиоксидантной терапии. Прогнозировать такое состояние можно, исходя из первичных данных: у большинства пациентов, у которых при первом обследовании уровень церулоплазмينا был ниже 25 мг%, а уровень МДА повышен, в последующем отмечена отрицательная корреляция между этими показателями.

Анализ этих показателей в динамике обосновывает целесообразность раннего назначения церулоплазмينا, а также позволяет вовремя назначить антиоксидантную терапию, при истощении антиоксидантного потенциала, что проявляется сменой прямой корреляции показателей на обратную (табл. 2, №7, 8). Если этого не сделать, истощение антиоксидантных систем организма может обусловить летальный исход (табл. 2, №8). Об угрозе летального исхода свидетельствуют уровень МДА выше 2,0 мкмоль/мл и содержание церулоплазмينا менее 10 мг%.

Следует отметить, что при обратной корреляции между уровнем церулоплазмينا и МДА, то есть при

увеличении содержания церулоплазмينا, снижении уровня МДА в плазме крови прогноз хороший, свидетельствующий о нормализации состояния пациента.

Полученные данные свидетельствуют, что эти показатели информативны при всех рассмотренных патологических состояниях, являющихся разновидностями хронического стресса [6].

Необходимо отметить, что соотношение уровня церулоплазмينا и МДА в каждом конкретном наблюдении было различным в зависимости от исходного антиоксидантного статуса пациента, обусловленного возрастом, длительностью заболевания, генетическими особенностями и другими индивидуальными факторами. Поэтому подход к оценке данных показателей должен быть строго индивидуальным.

Выводы. 1. Исследование уровня МДА и церулоплазмينا позволяет адекватно оценить выраженность оксидантного стресса и целесообразность назначения антиоксидантной терапии. Постоянно осуществляемый мониторинг нейрохирургических больных с определением этих показателей позволит оценить риск возникновения осложнений.

2. Повышение уровня МДА, особенно в динамике, сопровождающееся уменьшением концентрации церулоплазмينا в плазме крови, свидетельствует об угрозе возникновения вторичных осложнений, обусловленных оксидантным стрессом. Это является показанием к проведению антиоксидантной терапии.

3. Содержание МДА в плазме крови, превышающее 2,0 мкмоль/мл, а также концентрация церулоплазмينا менее 10–12 мг% указывают на потенциальную угрозу летального исхода.

Таблица 2. Содержание МДА и церулоплазмينا в плазме крови пациентов в динамике

№	Диагноз	Длительность лечения в отделении интенсивной терапии, сут	МДА, мкмоль/мл	Церулоплазмин, мг%	Коэффициент Пирсона
1	Острое нарушение кровообращения головного мозга по геморрагическому типу (благоприятное течение)	1–3	0,38	50,31	0,70
		4–8	—	—	
		9–12	0,24	27,56	
		Более 12	0,45	38,94	
2	Острое нарушение кровообращения головного мозга по ишемическому типу (благоприятное течение)	1–3	0,92	56,0	0,99
		4–8	1,09	59,5	
		9–12	—	—	
		Более 12	0,42	39,81	
3	Ушиб головного мозга с переломом костей черепа (благоприятное течение)	1–3	0,71	42,44	0,95
		4–8	—	—	
		9–12	0,89	46,38	
		Более 12	0,44	40,69	
4	Резекция олигодендроastroцитомы правого желудочка (благоприятное течение)	1–3	0,42	28,0	1,0
		4–8	1,98	42,0	
		9–12	—	—	
		Более 12	—	—	
5	Острое нарушение кровообращения головного мозга по ишемическому типу, тромбоз правой средней мозговой артерии (прогрессирование осложнений)	1–3	0,97	4,38	-0,98
		4–8	0,61	22,05	
		9–12	0,42	25,38	
		Более 12	—	—	
6	Резекция нейрофибромы правого преддверно-улиткового нерва (прогрессирование осложнений)	1–3	1,32	19,69	-1,0
		4–8	0,74	26,25	
		9–12	—	—	
		Более 12	—	—	
7	Острое нарушение кровообращения головного мозга по геморрагическому типу (положительное течение, затем прогрессирование осложнений)	1–3	0,77	18,81	0,97
		4–8	1,60	30,63	
		9–12	0,60	15,45	
		Более 12	1,80	11,38	
8	Резекция краниофарингиомы III желудочка (летальный исход)	1–3	0,35	59,94	1,0
		4–8	0,25	29,31	
		9–12	0,64	20,13	
		Более 12	2,37	11,55	
					-0,93

Список литературы

1. Андреев А.А., Картавенко В.И., Голиков П.П. и др. Динамика липидной перекисидации и антиоксидантной системы у пациентов с тяжелой комбинированной травмой // *Вопр. мед. химии*. — 1998. — Т.44, №5. — С.483-493.
2. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А. Покровского. — М.: Медицина, 1969. — 510 с.
3. Бульнин В.И., Мартемьянов С.В., Арясов В.В. и др. Проблемы защиты головного мозга во время операций на экстракраниальных отделах внутренних сонных артерий // *Грудная и сердеч.-сосуд. хирургия*. — 1998. — №6. — С.50-56.
4. Василец И.М. Церулоплазмины, их молекулярная структура и биологические функции // *Успехи биологии и химии*. — 1973. — №14. — С.172-200.
5. Дворецкий А.И., Куликова И.А., Ананьева Т.В. Влияние однократного и хронического облучения в малых дозах на Na^+ , K^+ -насос нейронов // *Тез. докл. Всесоюз. конф. «Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС»*. — Минск, 1991. — С.34.
6. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание, 2000. — 344 с.
7. Иванков О.Л., Тимочко М.Ф., Огорчак М.А. та ін. Перекисне окиснення ліпідів у хворих на рак в процесі лікування // *Львів. мед. часопис*. — 1996. — Т.2, №2. — С.14-16.
8. Козлов А.В., Шинкаренко Л.И., Азизова О.А. Роль эндогенного свободного железа в интоксикации при ишемии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1985. — №1. — С.38-40.
9. Орешников Е.В., Орешникова С.Ф., Кириллова И.А. и др. Активность ксантиоксидазы при критической церебральной ишемии // *Вопр. анестезиологии и интенсив. терапии (Спец. электрон. журн.)*. — 2004. — www.anaesthesia.medargo.ru.
10. Парфенов А.Л., Амчелавский В.Г., Демчук М.Л. и др. Эндогенная интоксикация и ее лечение гипохлоритом натрия у нейрохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. — 1997. — №3. — С.62-65.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — 240 с.
12. Altura B.V., Gebrewold A., Zhang A. et al. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation activation of nuclear factor kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V.341, N3. — P.189-192.
13. Cristofori L., Tavazzi B., Gambin R. et al. Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy // *J. Invest. Med.* — 2001. — V.49, N5. — P.450-458.
14. Lewen A., Matz P., Chan P.H. Free radical pathway in CNS injury // *J. Neurotrauma*. — 2000. — V.17, N10. — P.871-890.
15. Nayak C., Nayak D., Raja A., Rao A. Time-level relationship between indicators of oxidative stress and Glasgow coma scale scores of severe head injury patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — V.44, N4. — P.460-463.
16. Ustun M.E., Gurbilek M., Ak A. et al. Effect of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma // *Intens. Care Med.* — 2001. — V.27, N1. — P.264-268.
17. Vagnozzy R., Marmarou A., Tavazzi B. et al. Changes of cerebral energy metabolism and lipid peroxidation in rats leading to mitochondrial dysfunction after diffuse brain injury // *J. Neurotrauma*. — 1999. — V.16, N10. — P.903-913.
18. Wang J. The phasic and regional variation of lipid peroxidation after diffuse brain injury in rats // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 1999. — V.24, N2. — P.189-191.

Прогностичне значення динаміки вмісту церулоплазміну та малонового діальдегіду у плазмі крові хворих за невідкладних станів у нейрохірургії

Васильева І.Г., Олексенко Н.П., Цюбко О.І., Долгова М.І., Чопик Н.Г., Галанта О.С.

У нейрохірургічних хворих після черепно-мозкової травми, видалення пухлин головного мозку та за гострого порушення його кровообігу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та церулоплазміну в плазмі крові. Встановлено чітку кореляцію між високим рівнем МДА, низьким рівнем церулоплазміну та тяжкістю стану пацієнта. Вміст церулоплазміну та МДА в плазмі крові як критерій наявності оксидантного стресу може бути використаний під час моніторингу стану нейрохірургічних хворих для прогнозування ускладнень і застосування антиоксидантної терапії.

Prognostic value of ceruloplasmine and malondialdehyde blood plasma levels dynamic at the patients in urgent neurosurgical states

Vasilyeva I.G., Olexenko N.P., Tsyubko O.I., Dolgova M.I., Chopik N.G., Galanta E.S.

Blood plasma levels of malondialdehyde (MDA) and ceruloplasmine were measured in neurosurgical patients with brain traumatic injury, brain tumours resection and acute disturbance of cerebral blood circulation. The strong correlation of MDA high level, ceruloplasmine low level and patient's state severity was observed. Thus, ceruloplasmine and MDA blood plasma levels as the markers of oxidative stress may be used in neurosurgical patient's for complications their state monitoring, complications' prognosis and antioxidant therapy application.

Комментарій

к статті І.Г. Васильєвої та соавторів «Прогностичне значення динаміки вмісту церулоплазміну та малонового діальдегіду в плазмі крові у хворих при неотложних станах в нейрохірургії»

Робота посвячена актуальному вопросу современной нейрохирургии. Черепно-мозговая травма, операции по поводу опухолей головного мозга, нарушения кровообращения головного мозга сопровождаются оксидантным стрессом, который является неспецифическим ответом на повреждение.

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов является показателем тяжести состояния больного и может быть ценным прогностическим критерием. Возникшему оксидантному стрессу противостоит система антиоксидантной защиты крови, одним из компонентов которой является церулоплазмин.

Учитывая эти данные, можно предполагать, что изучение уровня МДА и церулоплазмина при тяжелом повреждении мозга может дать диагностически важную информацию, необходимую для своевременной коррекции нарушений антиоксидантного статуса пациента. Использование этих показателей в медицинской практике позволит уменьшить риск тяжелых послеоперационных осложнений, вызванных оксидантным стрессом.

*Л.П.Чепкий, доктор мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца*