

УДК 617-51-008.9

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© 2012 г. С.П. Дашевский¹, Е.А. Лебедева², П.А. Житин¹

¹Ростовская областная клиническая больница № 1,
ул. Благодатная, 170, г. Ростов н/Д, 344015

Rostov Regional Clinical Hospital № 1,
Blagodatnaya St., 170, Rostov-on-Don, 344015

²Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,
okt@rostgmu.ru

²Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022,
okt@rostgmu.ru

С целью определения прогностически значимых показателей уровня свободнорадикальных процессов для оценки эффективности интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) проведено исследование показателей хемилюминесценции (ХЛ) у 89 пациентов с изолированной (34 пациента) и сочетанной (55 пациента) ЧМТ. Уже на вторые сутки после травмы выявлена статистически значимая разница показателей ХЛ между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Исследования ХЛ в остром периоде ЧМТ могут служить ориентиром для коррекции программы стандартной интенсивной терапии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, свободнорадикальные процессы, хемилюминесценция плазмы.

The purpose: to define indicators free-radical processes for an estimation of efficiency of intensive therapy (IT) the heavy brain injury (BI). Indicators chemiluminescence of plasma (XL) investigated at 89 patients with isolated (34 patients) and concomitant (55 patients) BI. For the second days of illness statistically significant difference of indicators XC between groups with a favorable and fatal outcome has been revealed. Research XL can be a reference point for correction of the program standard IT at heavy BI.

Keywords: brain injury, free-radical processes, chemiluminescence of plasma.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из самых частых причин смертности в результате несчастного случая и основная причина смерти в популяции лиц, не достигших 24 лет [1]. К тяжелой ЧМТ относят ушиб головного мозга тяжелой степени и сдавление мозга с оценкой по шкале коматозного состояния Глазго менее 9 баллов [2]. Сочетание ЧМТ с повреждением других органов и систем усугубляет тяжесть состояния пострадавших и характеризуется высоким процентом инфекционных осложнений и высокой смертностью [2, 3]. Ранняя оценка эффективности интенсивной терапии, проводимой пострадавшим с тяжелой ЧМТ как изолированного, так и сочетанного характера, позволяет своевременно скорректировать тактику лечения пострадавших и тем самым снизить негативные последствия патологического процесса, протекающего в остром периоде. Это определяет актуальность разработки новых способов оценки эффективности интенсивной терапии у пациентов с тяжелой ЧМТ как изолированного, так и сочетанного характера. С целью получения более углубленного представления о механизмах развития метаболиче-

ских нарушений при различных патологиях в последние годы используется такой метод исследования, как хемилюминесценция [4].

Цель исследования – определение прогностически значимых показателей свободнорадикальных процессов для оценки эффективности интенсивной терапии тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы

Для достижения указанной цели проведено проспективное обсервационное продольное когортное исследование данного вида обмена у 89 пациентов в остром периоде травматической болезни от 18 до 65 лет. У 34 пациентов имела место изолированная и у 55 – сочетанная ЧМТ тяжелой степени. В зависимости от характера исхода травматической болезни пациенты были разделены на две группы: 1-я включала в себя 61 выжившего пациента, 2-я – 28 пациентов с фатальным исходом. Всем пациентам проводилась стандартная интенсивная терапия: коррекция центральной гемодинамики, обеспечение функции внешнего дыхания, коррекция внутричерепной гипертензии, мероприятия по купированию судорог,

профилактика гнойно-септических осложнений, нутритивная поддержка, мероприятия по уходу за больным. Критерии отбора пациентов: пострадавшие, получившие тяжелую ЧМТ с оценкой по шкале глубины коматозного состояния Глазго не более 8 баллов. Критерии исключения из контролируемого исследования: серьезные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, определенные в ходе обследования и сбора анамнеза.

В процессе проведения исследования изучалась динамика свободнорадикальных процессов (СРП) плазмы по интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) плазмы, определяемой в системе H_2O_2 –люминол по методу В.А. Шестакова и соавт. [5]. Интенсивность ХЛ исследовали по следующим параметрам (в относительных единицах), каждый из которых характеризует определенную стадию СРП: спонтанный свет (S_m), высота быстрой вспышки (h), высота медленной вспышки (H), светосумма медленной вспышки (Sm) и тангенс угла наклона левого плеча медленной вспышки ($tg\alpha$).

Нормы значений исследуемых показателей были определены у 14 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми пациентами. О динамике процесса судили по сравнению показателей, полученных до начала интенсивной

терапии, через 24 и 48 ч после ее начала. На проведение исследования получено разрешение независимого этического комитета.

Статистическая обработка данных проводилась пакетом прикладных программ STATISTICA 6 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с применением критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции – медианы (Me) и дисперсии – интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля), представленного в тексте как Me(LQ;UQ). Сравнение данных производилось непараметрическими методами статистического анализа с применением критерия Вилкоксона для зависимых и критерия Манна–Уитни – для независимых переменных. Выпадающие значения («выбросы») не исключались из анализа. Нулевая гипотеза отклонялась, если уровень статистической значимости (p) был равным 0,05 или менее.

Проанализировав полученные данные, при поступлении мы зафиксировали снижение интенсивности свободнорадикальных процессов по сравнению с результатами, полученными от здоровых добровольцев (таблица).

Данные по исследуемым показателям у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от исхода

Показатель	Норма	Группа выживших (n=61)			Группа умерших (n=28)		
		Сутки посттравматического периода					
		1	2	3	1	2	3
S _m , отн.ед.	3,59 (2,82; 4,91)	2,74 (2,47; 3,46)	6,00 (4,49; 11,69)	8,15 (5,74; 11,69)	2,62 (2,47; 3,05)	3,48 (2,48; 11,65)	5,69 (2,78; 11,65)
		p=0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,8	p=0,2
h, отн.ед.	74,12 (72,34; 75,42)	62,47 (60,48; 64,42)	68,77 (64,38; 70,34)	65,19 (62,46; 69,94)	61,86 (59,68; 62,48)	61,48 (56,48; 63,24)	59,36 (55,69; 61,59)
		p<0,001	p=0,04	p=0,04	p<0,001	p<0,001	p<0,001
H, отн.ед.	75,88 (74,52; 80,32)	52,46 (48,63; 59,00)	60,48 (54,92; 68,60)	60,80 (54,86; 65,35)	51,86 (50,00; 54,68)	53,46 (52,46; 56,48)	56,75 (52,49; 61,48)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Sm, отн.ед.	454,2 (451,0; 463,8)	331,7 (324,5;357,6)	398,0 (367,9;412,3)	388,6 (354,9; 427,9)	323,2 (302,7; 377,5)	306,6 (260,4; 326,5)	356,2 (257,9; 473,8)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,2
tgα	65,05 (64,56; 65,79)	52,76 (48,75; 53,79)	49,41 (42,72; 62,85)	52,85 (44,67; 59,85)	49,31 (43,00; 52,48)	46,85 (41,75; 53,86)	45,68 (41,68; 51,46)
		p<0,001	p=0,002	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание. p – значимость по сравнению с нормой.

Показатель S_m – спонтанная светимость биопробы – определяет скорость образования активных форм кислорода, главным источником которых служат клетки-фагоциты, а также радикалы в мембранных структурах и липопротеинах крови. Такое свечение возникает в результате метаболических процессов в тканях при взаимодействии между собой активных форм кислорода, в реакции гипохлорита с $HOON$ при взаимодействии пероксинитрита с белками, а также при цепном (перекисном) окислении липидов [4, 6]. У пациентов при поступлении наблюдали достоверное снижение данного показателя более чем в 1,3 раза по сравнению с показателем нормы ($p<0,001$). Ко вторым суткам в 1-й группе отмечался рост данного показателя в среднем на 25 % от исходного уровня ($p<0,001$). Значение S_m у пациентов с неблагоприятным исходом статистически значимо не изменялось по сравнению с нормой

($p=0,8$). Такая же тенденция в динамике данного показателя по группам сравнения сохранялась и на третьи сутки посттравматического периода.

Значение показателя h прямо пропорционально исходному уровню накопленных гидрперекисей в пробе, которые образовались в исследуемом субстрате до введения перекиси водорода [7]. В нашем исследовании при поступлении в обеих группах наблюдения данный показатель снижался по сравнению с нормальным уровнем (на 15,71 % в группе пациентов с благоприятным исходом и на 16,54 % в группе с фатальным исходом при $p<0,001$). Этот факт подразумевает не только снижение интенсивности образования гидрперекисей в организме, но и свидетельствует о повышенной активности тканевых антиоксидантов за счет выхода их из разрушенных клеток. На вторые сутки наблюдения в группе с благоприятным исходом данный

показатель повышался в среднем на 10 % по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p=0,05$), в то время как у пациентов с летальным исходом значение не изменялось ($p=0,07$). Разницы в показателях между вторыми и третьими сутками не наблюдалось ни в 1-й, ни во 2-й группе ($p>0,05$).

Исследуемый показатель H отражает потенциальную способность биологического субстрата подвергаться перекисному окислению и характеризует резистентность тканей к перекисному окислению липидов (ПОЛ) [7]. Величина этого показателя прямо пропорциональна интенсивности процессов ПОЛ и обратно пропорциональна содержанию эндогенных антиоксидантов в исследуемом биосубстрате [8, 9]. Наблюдаемый в первые сутки спад значения H у пациентов обеих групп сменился ко вторым суткам в группе выживших пациентов ростом в среднем на 15 % по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p=0,01$). В группе с летальным исходом на вторые сутки показатель вырос лишь на 3,08 % по сравнению с первыми сутками наблюдения. Несмотря на низкий процент изменения (3,08 %), данные оказались статистически достоверными ($p=0,02$). Разница медиан показателя H между группой выживших и умерших пациентов на вторые сутки наблюдения была статистически значима и составляла 11,6 % ($p<0,001$). На третьи сутки (по сравнению с предыдущими) статистически значимых изменений в динамике указанного показателя как в 1-й, так и во 2-й группах не регистрировалось.

Светосумма ХЛ (S_m), согласно Ю.А. Владимирову [7], является интегральным показателем соотношения между окислительной и антиоксидантной системами, т.е. дает возможность оценить систему ПОЛ–АОЗ и другие компенсаторные механизмы СРП в организме. Снижение данного показателя в первые сутки посттравматического периода в двух группах наблюдения сменялось на вторые сутки в группе выздоровевших ростом его значения на 20–30 % ($p=0,001$) по сравнению с предыдущим периодом. В группе с летальным исходом статистически достоверной разницы между первыми и вторыми сутками не отмечалось ($p=0,2$). Отсутствие роста S_m в группе с неблагоприятным исходом могло быть связано как с антиоксидантным действием комплексной патогенетической терапии, так и с истощением АОЗ организма вследствие срыва защитно-компенсаторных реакций и развития вторичного иммунодефицита [10]. Вероятно, оценка динамики данного показателя может помочь в дальнейших исследованиях в выработке оптимальной терапии пациентов с тяжелой ЧМТ в плане контроля за дозами и скоростью введения антиоксидантных препаратов. К третьим суткам (по сравнению со вторыми) в 1-й группе уровень S_m не имел статистически значимых отличий ($p=0,3$), в то время во 2-й наблюдался резкий рост его значения, который составил 16,2 % ($p=0,007$). Существует мнение о том, что резкий рост данного показателя идет за счет увеличения поступления продуктов ПОЛ из перенесших ишемию и гипоксию тканей в период раскрытия микроциркуляторного русла [9]. Учитывая неблагоприятный исход болезни во 2-й группе, наличие такого значительного роста S_m на третьи сутки может свидетельствовать о неспособности организма справиться с режимом поступлением продуктов ПОЛ вслед-

ствие истощенности компенсаторных систем и срыва защитных механизмов.

Показатель ХЛ – $tg\alpha$ отражает отношение количества прооксидантов к скорости свободнорадикального окисления [7]. В первые сутки в группе с фатальным исходом значение данного показателя было на 6,5 % ниже по сравнению с группой выживших ($p=0,01$). Из данных литературы следует, чем ниже $tg\alpha$, тем напряженнее работает АОЗ [7]. На вторые сутки (по сравнению с первыми) статистически значимых изменений данного показателя в обеих группах не зарегистрировано ($p>0,05$). На третьи сутки значение $tg\alpha$ в группе с благоприятным исходом на 13,57 % ($p=0,01$) было выше уровня данного показателя в группе с фатальным исходом.

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом при тяжелой ЧМТ отмечается более значительное снижение показателей, характеризующих уровень СРП (по сравнению с выжившими пациентами). Существенное снижение значений показателей ХЛ многие авторы связывают с высоким уровнем программируемой смерти клеток (апоптоза) [11].

Уже на вторые сутки посттравматического периода выявлена статистически значимая разница показателей ХЛ между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Выявленная статистически значимая разница в сторону повышения между исходными (первые сутки посттравматического периода) и контрольными (вторые сутки посттравматического периода) значениями следующих показателей: S_m – в среднем на 25 %, h – в среднем на 10 %, H – в среднем на 15 %, S_m – в среднем на 20 %, может служить ориентиром для благоприятного прогноза течения болезни, при котором формируется адекватная реакция организма на стрессорную нагрузку, и достаточной обоснованности проводимой интенсивной терапии.

Исследования интенсивности ХЛ в остром периоде ЧМТ могут служить ориентиром для коррекции программы стандартной интенсивной терапии.

По результатам проведенного исследования получено решение о выдаче патента по заявке № 2010138110 (приоритет от 14.09.2010 г.)

Литература

1. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma / M.D. Maldonado [et al.] // J. Pineal Res. 2007. Vol. 42(1). P. 1–11.
2. Анкин Л.Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы). М., 2004. 176 с.
3. Полушин Ю.С. Анестезиология и реаниматология : руководство для врачей. СПб., 2004. 720 с.
4. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. 2009. Т. 49. С. 341–388.
5. Шестаков В.А., Бойчевская Н.О., Шерстаева М.П. Хемилюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода // Вопросы мед. химии. 1979. Т. 23, вып. 2. С. 132–137.
6. Владимиров Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции // Соросовский образовательный журн. 1999. № 6. С. 25–32.
7. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных // Итоги науки и техники. Биофизика. 1989. № 24. С. 176.

8. Свободнорадикальные процессы в тканях животных, предадаптированных к окислительному стрессу / А.Э. Азарова [и др.] // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. 2005. Прил. 3. С. 63 – 67.

9. Моргунов С.С., Матвеев А.В. Антигипоксанта́ная терапия тканевой гипоксии и коррекция процессов свободнорадикального окисления при острой кровопотере // Общая реаниматология. 2006. Т. II, № 4/1. С. 136 – 139.

10. Габитова Д.М., Фархутдинов Р.Р., Рыжикова М.А. Свободнорадикальный статус крови больных бронхиальной

астмой // Сб. тр. нац. науч.-практ. конф. Смоленск, 2001. С. 142 – 143.

11. Роль оксидативного стресса в развитии апоптоза, индуцированного «мышинным» и холерным токсинами / И.А. Иванова [и др.] // Обмен веществ при адаптации и повреждении (дни медицинской лабораторной диагностики) : материалы VII межвуз. конф. с междунар. участием. Ростов н/Д, 16–17 мая 2008 г. / под ред. проф. З.И. Микашинович. Ростов н/Д, 2008. С. 65 – 66.

Поступила в редакцию

8 ноября 2011 г.