

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ**МИР М.А., Н.Д. КИСЛЫЙ**Кафедра госпитальной терапии РУДН.
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8.*Медицинский факультет***Г.С. РАХИМБАЕВА**

Кафедра неврологии,

2-й Ташкентский Государственный медицинский институт.

700109 Ташкент, ул. Фароби 2

Обследовано 200 больных с терминальной стадией хронической печеночной и почечной недостаточностью, осложненных дисметаболической энцефалопатией. Больным исследовалось состояние высших корковых функций, функциональная активность монооксигеназной системы печени. Исследовалась активность перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы и сорбционная способность мембран эритроцитов.

У больных с хроническими заболеваниями печени и почек развивается выраженное поражение нервной системы. Независимо от этиологического фактора и нозологической формы заболевания, поражение нервной системы носит однотипный характер. Выявлено значительное снижение детоксицирующей функции печени, связанное с монооксигеназной ферментной системой, микросомальной фракции гепатоцитов. У больных с дисметаболической энцефалопатией выявлено усиление перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантных систем. При исследовании сорбционной способности мембран эритроцитов выявлены признаки перегруженности наружной мембраны эритроцитов эндотоксинами.

Печень и почки являются основными органами, ответственными за метаболизм и экскрецию токсических продуктов неполноценного обмена веществ в организме.

Тяжелые деструктивные процессы, имеющие место при хронических заболеваниях печени и почек, сопровождаются целым рядом эндогенных дисметаболических нарушений, приводящих к появлению в организме церебротоксических веществ, природа которых до конца не изучена. Накопление в крови чрезмерных концентраций неконъюгированного билирубина, аммиака, мочевины, креатинина, кининов, катехоламинов, высвобождающихся при разрушении клеточных мембран, способствует развитию дисметаболической энцефалопатии, а, нередко, церебральной комы [1, 4, 9].

Цель работы: изучить молекулярные и биохимические основы процессов поражения нервной системы при дисметаболических энцефалопатиях.

Материал и методы исследования: обследовано 200 больных с терминальной стадией хронической печеночной (I группа) и почечной (II группа) недостаточности, осложненных дисметаболической энцефалопатией.

Всем больным было проведено клинко-неврологическое и нейрофизиологическое обследования. Состояние высших корковых функций определялось на психофизиологическом комплексе ПФК-01 с ЭВМ интерпретацией результатов. Изучалось состояние внимания по данным корректурной пробы, кратковременной памяти, способности к арифметическому счету - решению примеров в пределах 20, скорости сложной сенсомоторной реакции (ССМР), наличие статического и динамического тремора рук [9].

Функциональная активность монооксигеназной системы (МОС) печени определялась при помощи антипириновой пробы [2]. Больные принимали антипирин в дозе 10 мг/кг веса, затем определяли содержание антипирина в сыворотке крови через 3, 12, 24 часа спектрофотометрическим методом. Рассчитывали следующие показатели: период полувыведения препарата $T_{1/2}$ ч., метаболический клиренс (MCR), кажущийся объем распределения (aVd), коэффициент элиминации (K.el), площадь под фармакокинетической кривой (A.ис). Для оценки состояния процессов окислительного стресса изучали активность продуктов перекисного окисления липидов: ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [3]. А также определялась активность ферментов антиоксидантной защиты - каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) по общепринятым методикам. Сорбционная способность мембран эритроцитов (ССЭ) определялась по методу

Тогайбаева А.А. [5] Показатели электролитов в сыворотке крови изучались на анализаторе "Весман isb".

Результаты исследования. У всех больных диагностированы явления эндогенной дисметаболической энцефалопатии, которые сопровождались головными болями в 94,0±9,34% случаев ($p<0,001$) в I группе и в 90,0±8,94% случаев ($p<0,001$) во II группе, головокружением в 55,0±5,44% случаев ($p<0,001$) в I, и в 69,0±6,84% случаев ($p<0,001$) в II, и в 56,0±5,54% случаев ($p<0,001$) во II группе. При этом больных беспокоило нарушение сна в 74,0±7,34% случаев ($p<0,001$) в I, и в 83,0±8,24 % случаев ($p<0,001$) во II группе, шаткость при ходьбе в 62,0±6,14 % случаев ($p<0,001$) в I, и в 87,0±8,64 % случаев ($p<0,001$) во II группе, снижение памяти, внимания в 76,0±7,56 % случаев ($p<0,001$) в I, и в 77,0±7,64 % случаев ($p<0,001$) во II группе, а также отмечали слабость, раздражительность, эмоциональную лабильность.

Объективное неврологическое обследование больных выявило наличие рассеянной органической неврологической симптоматики, связанной с вовлечением в процесс двигательной и чувствительной сфер, мозжечка, нарушения высших корковых функций.

Таблица 1

Основные параметры высших корковых функций по данным тестирования на комплексе ПФК-01 ($M\pm m$)

Группы	Коррек- турная проба	Память на числа	Арифме- тический счет	Динами- ческий тремор	Стати- ческий тремор	Сложная сенсомо- торная ре- акция
Контроль	35,80 ± 1,22	7,9 ± 0,73	37,68 ± 1,16	15,65 ± 0,96	0	245,314 ± 44,12
Хр. печеночная недостаточность	14,51 ± 0,6*	4,3 ± 0,2*	15,43 ± 0,8*	12772,0 ± 583,2*	948,2 ± 99,7	769,6 ± 70,6*
Хр. почечная недостаточ- ность	13,60 ± 0,7*	4,4 ± 0,1*	12,73 ± 0,4	14844,36 ± 768,2*	813,1 ± 97,7*	702,2 ± 65,0

Примечание: * - отличие статистически достоверно по сравнению с контролем при $p<0,001$

Основные параметры высших корковых функций по данным тестирования на комплексе ПФК-01 представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, у больных обеих групп определялось значительное снижение внимания и скорости реакции, что проявлялось в снижении скорости идентификации предъявляемых компьютером фигур. Снижение кратковременной памяти выражалось в запоминании 4 цифр из 10 предъявляемых компьютером, из них в среднем 2 цифры больные запоминали неправильно. Способность к решению элементарных арифметических примеров снижалась до решения 12-15 примеров в минуту, при этом 2,05±0,18 примеров в I группе и 2,5±0,19 во II группе были решены неверно. У больных обеих групп отмечался выраженный тремор рук при выполнении движения по "синусоиде" (динамический) и в состоянии покоя (статический). Время сложной сенсомоторной реакции статистически достоверно удлинялось в обследуемых группах. Проведенные исследования свидетельствуют о значительном нарушении функции жизненно важных центров, ответственных за интеллектуальные способности человека, расположенных в коре лобной, теменной и затылочной долей мозга, связанных с дистрофическими изменениями в нейронах, вызванных непосредственным воздействием токсических веществ на клетки коры.

Анализ объективных изменений неврологического статуса и показателей состояния высших корковых функций у больных указывает, что в стадии декомпенсации хронических заболеваний печени и почек на фоне эндогенной интоксикации организма развивается выраженное поражение нервной системы, проявляющееся в явлениях дисметаболической энцефалопатии и однотипно поражающей нервную систему независимо от этиологического фактора и нозологической формы заболевания.

Монооксигеназная система печени является одной из важнейших систем, участвующих в биотрансформации, оксидации и конъюгации ксенобиотиков в организме. Показатели функциональной активности монооксигеназной системы печени представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели монооксигеназной системы печени

Показатель	Контрольная группа	Больные с хр. печеночной недостаточностью	Р	Больные с хр. почечной недостаточностью	Р
$T_{1/2}$ час.	10,14±0,27	37,13±4,2	<0,001	29,27±4,1	<0,001
AVd мл/кг	492,0±31,5	760,0±7,0	<0,001	552,8±6,3	<0,001
MCR мл/кг час	33,6±1,91	13,43±0,4	<0,001	14,19±2,48	<0,001
K.el ед/час	0,068±0,004	0,023±0,003	<0,001	0,029±0,003	<0,001
А.ис мг час /мл	270,7±15,0	1051,1±24,0	<0,001	963,4±18,0	<0,001

Исследования показали отчетливое угнетение функциональной активности МОС печени как у больных с явлениями хронической печеночной недостаточности (I - группа), так и у больных с хронической почечной недостаточностью (II - группа) при антипириновой пробе. Это проявлялось удлинением периода полуэлиминации препарата $T_{1/2}$ у больных I группы до 37,13±4,2 ч ($p<0,001$) и у больных II группы до 29,27±4,1 ч ($p<0,001$), снижением метаболического клиренса MCR до 13,43±0,4 мл/кг час ($p<0,001$) в I группе и до 14,19±2,48 мл/кг час во II группе ($p<0,001$). Снижается коэффициент элиминации K.el до 0,023±0,003 ед/час в I группе ($p<0,001$) и до 0,029±0,003 ед/час во II группе ($p<0,001$). Это сопровождается почти четырехкратным увеличением площади А.ис под фармакокинетической кривой у больных как I, так и II группы. Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении детоксицирующей функции печени, связанным с монооксигеназной ферментной системой, локализованной в микросомальной фракции гепатоцитов. Прогрессирующее увеличение периода полувыведения $T_{1/2}$ является признаком глубоких гепатоцеллюлярных нарушений.

Одним из проявлений жизнедеятельности организма является перекисное окисление липидов, степень интенсивности которого может изменяться под влиянием патологических процессов в печени. Накопление первичных (АГП) и вторичных (МДА) продуктов липопероксидации ненасыщенных жирных кислот (ЖК), в условиях активации ПОЛ, является результатом окисления фосфолипидов мембран клеток под влиянием свободнорадикальных процессов, определенная роль в образовании которых придают также микросомам и митохондриям гепатоцитов. Этот процесс протекает глобально, на уровне целого организма, в том числе и в мембранах клеток коры головного мозга, повреждая клеточные (плазматические) мембраны, мембраны ядер, митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Показатели ПОЛ, ферментов антиоксидантной защиты и содержания микроэлементов в сыворотке крови представлено в таблице 3.

Исследование процессов ПОЛ выявило увеличение содержания ацилгидроперекисей (АГП) в сыворотке крови больных I группы до 1,91±0,07 ед/мл ($p<0,001$) и до 2,73±0,15 ед/мл ($p<0,001$) во II группе (табл. 3). Содержание малонового диальдегида (МДА) в сы-

воротке крови больных I группы увеличивалось до $9,91 \pm 0,45$ нмоль/мл ($p < 0,001$) и в сыворотке крови больных II группы до $10,18 \pm 0,74$ нмоль/мл ($p < 0,001$). Отмечалось снижение активности ферментов антиоксидантной системы каталазы до $26,97 \pm 0,94$ нмоль/мл·мин ($p < 0,001$) в I группе и до $23,06 \pm 0,81$ нмоль/мл·мин ($p < 0,001$) во II группе. Нарастал процент торможения Т% супероксидсмутазы (СОД) до $75,83 \pm 1,1$ % ($p < 0,001$) в I группе и до $77,01 \pm 1,13$ % ($p < 0,001$) во II группе. О степени эндогенной интоксикации судили по исследованию сорбционной способности мембран эритроцитов (ССЭ). Исследование показало увеличение ССЭ у больных I группы до $61,62 \pm 1,59$ % ($p < 0,001$) и до $57,99 \pm 4,32$ % ($p < 0,001$) во II группе. Чрезмерная перегруженность наружной поверхности эритроцитов эндотоксинами, наряду с выраженными процессами ПОЛ мембран, приводит к изменению их электрического потенциала с образованием большого количества пор и “вытеканием” содержимого клетки в окружающую среду. Молекулы гемоглобина подвергаются лизису и распаду, что усугубляет нарастание эндотоксемии и уменьшает дыхательную способность эритроцитов. Снижение способности эритроцитов переносить молекулы кислорода сказывается на обеспечении им нейронов головного мозга – образований наиболее чувствительных к гипоксии. Нарушение электролитного дисбаланса сыворотки крови усугубляет нарастание отека-набухания головного мозга.

Таблица 3

**Показатели ПОЛ, ферментов антиоксидантной защиты
и содержания микроэлементов (М±m)**

Группы	АГП, ед/мл	МДА, нмоль/ мл	КАТ, нмоль/ мл·мин	СОД, Т%	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Ca ⁺⁺ , ммоль/л
Контроль	$0,78 \pm 0,01$	$3,6 \pm 0,55$	$38,36 \pm 2,96$	$39,7 \pm 0,73$	$134,87 \pm 0,87$	$4,26 \pm 0,09$	$2,60 \pm 0,02$
Хр. печеночная недостаточность	$1,91 \pm 0,07^*$	$9,91 \pm 0,45^*$	$26,97 \pm 0,94^*$	$75,83 \pm 1,19^*$	$120,55 \pm 1,58^*$	$5,08 \pm 0,19^*$	$1,04 \pm 0,01^*$
Хр. почечная недостаточность	$2,73 \pm 0,15^*$	$10,18 \pm 0,74^*$	$23,06 \pm 0,81^*$	$77,01 \pm 1,22^*$	$115,48 \pm 3,50^*$	$4,99 \pm 0,21^*$	$1,77 \pm 0,05^*$

Примечание: * - отличие статистически достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,001$

Значительное угнетение МОС печени, ответственной за процессы детоксикации продуктов неполноценного метаболизма веществ в организме, усиление процессов липопероксидации клеточных мембран с избыточным образованием прооксидантов и функциональным дефицитом антиоксидантной системы, увеличение сорбционной способности мембран эритроцитов и, возникающая, как следствие, гипоксия нейронов коры головного мозга, способствуют развитию дисметаболической энцефалопатии, а в последующем и церебральной комы, что необходимо учитывать при терапии больных с явлениями хронической почечной и печеночной недостаточностью.

Хорошо известным фактом является роль ферментативных систем организма в развитии нейротоксических процессов [10, 12]. В литературе имеются данные о состоянии пероксидации липидов и антиоксидантной защите при хронических гепатитах алкогольной этиологии [8] и при патологических процессах в почках [6, 7]. Представляемая работа является попыткой выявить взаимосвязь поражения энзимных систем организма в стадии декомпенсации хронических деструктивных заболеваний печени и почек с формированием дисметаболического синдрома. Именно в этой стадии в патологический процесс включаются структуры головного мозга, что проявляется метаболической энцефалопатией, а, нередко, и мозговой комой.

Выводы: 1. С целью предотвращения развития дисметаболической энцефалопатии и комы у больных с терминальной стадией хронической печеночной и почечной недостаточностью рекомендуется тщательное изучение неврологического статуса и высших корковых функций.

2. Необходим контроль таких показателей, как состояние монооксигеназной, антиоксидантной, прооксидантной систем, показателей электролитов сыворотки крови и других биохимических данных.

3. Своевременная лекарственная коррекция выявленных нарушений будет способствовать замедлению прогрессирования дисметаболической энцефалопатии и более благоприятному течению заболевания.

Литература

1. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига, Звайгзнс: 1984. - С. 147-160
2. Викторов Г.О., Рыбак А.Т. Использование антипиринового теста при изучении микросомального окисления лекарственных веществ. // Фармакология и токсикология. - 1990. - 1. - С. 74-77
3. Гаврилов В.Б., Мешкорудная М.М. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксида липидов в плазме крови. // Лаб. Дело. 1983. - 3. - С. 33-36
4. Конн Г.О., Либертал М.М. Синдром печеночной комы и лактулоза. М., Медицина, 1983, - С. 3-150.
5. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В. и др. // Способ диагностики эндогенной интоксикации. // Лаб. Дело. - 1988. - 9. - С. 22-24
6. Andres G.M. et al. Urinary pi-Class Glutathione Transferase as an Indicator of Tubular Damage in the Human Kidney // Nephron. - 1994. - 67. - P. 308-316
7. Lawrence H., Lash J. Role of renal Metabolism in Risk to Toxic Chemical. // Environmental Health perspectives supplements. 1994. - 102(11). - P. 75-81
8. Leng-Penshlov E. Алкогольные заболевания печени и их лечение легаленом. // Pharmedicum., Berlin. - 1994. - 2. - P. 22-27
9. Rakhimbaeva G.S., Karimov H.Y., Asadullaev M.M., et al. Some biochemical mechanisms of development of universal syndrome of endogenous intoxication CNS. International Congress of Toxicology - VII. USA, - 1995. - P. 186
10. Ravindranath V.S., Bhamre, S.V., Bhagwar et al. Xenobiotic metabolism in brain. // International Congress of Toxicology - VII. USA. - 1995. - 66. - S - 1
11. Sloot W.N., Gramsbergen J.B.P. Mechanisms of neurodegeneration: studies using manganese as a model neurotoxic agent. // Annual Report Toxicology. USA. - 1995. - P. 54-55
12. Sloot W. N., Gramsbergen J.B. P. Mechanisms of neurodegeneration: The role of free oxygen radicals // Annual Report Toxicology. USA. 1995. - P. 56-57

NEUROTOXIC MECHANISMS OF DYSMETABOLIC ENCEPHALOPATHY

MIR M.A., N.D. KISLIY

Department of Hospital Therapy, RPFU. Moscow. 117198. M-Maklaya st 8. Medical faculty

G.S. RAKHIMBAEVA

Department of Neurology. 2-d Tashkent's state medical institute. 700109 Tashkent. Farobi st 2.

200 patients with a terminal stage of chronic hepatic and chronic renal insufficiency complicated by dysmetabolic encephalopathy were studied. Functional activity of monooxygenase system of a liver, activity of enzymes of antioxidant system and sorption ability of erythrocyte membranes were investigated. We also studied cerebral cortex functions.

The expressed alteration of nervous system develops in patients with chronic liver and kidneys insufficiency. In patients with chronic liver and kidneys insufficiency alteration of nervous system carries the same way. There was significant decrease of detoxic function of a liver. In the patients with dysmetabolic encephalopathy the increase of lipid peroxidation and decrease of antioxidant systems was revealed.