

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ
МАССЫ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ

М.А-К. ЕЛЕЕВА

Кабардино-Балкарский государственный университет, 360004, г.Нальчик, ул.Чернышевского 175

Аннотация. В статье приводятся результаты исследований крови больных с ишемическим и геморрагическим инсультом с целью проследить взаимосвязь процессов перекисного окисления липидов, например малонового диальдегида, и накопления в крови молекул средней массы. Использован скрининговый метод В. В. Николайчика в модификации Габриловича метод Ushyama с соавт. (1983). Делается вывод, что накопление молекул средней массы в крови при инсультах связано с процессами перекисного окисления липидов, которые обуславливают глубину вторичных патохимических изменений в тканях головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, перекисное окисление липидов, молекулы средней массы, малоновый диальдегид.

THE CONDITION OF PROOXIDANT BLOOD SYSTEM AND MEDIUM MASS MOLECULES
LEVEL IN THE PATIENTS UNDER INSULT

M.A-K. ELEEVA

Kabardino-Balkaria State University, Nalchik

Abstract. In the article the results of the research of blood in ischemic and hemorrhagic insult patients are given in order to find out the interrelation of lipides peroxide oxidation processes in terms of malonic dialdehyde and cumulation of medium mass molecules in blood. A screening method by V.V. Nikolaychik in modification of Gabrilovich and method by Ushyama with co-authors was used (1983). The conclusion is following: the medium mass molecules cumulation in blood under insults related with lipides peroxide oxidation process, which determine the intensity of lateral pathochemical changes in brain tissue.

Key words: ischemic insult, hemorrhagic insult, lipides peroxide oxidation, medium mass molecules malonic dialdehyde.

В настоящее время всё большее значение приобретает изучение маркёров эндотоксикоза различного происхождения. Таким универсальным маркёром токсико-септических процессов являются *молекулы средней массы* (МСМ), измерение которых вошло в практику врачей многих специальностей [3, 8]. Под МСМ следует понимать пул веществ со средней молекулярной массой от 300 до 5000 Д, фрагменты нуклеиновых кислот и ароматические аминокислоты, накопление их происходит при нарушении функциональной активности систем детоксикации и усиленном катаболизме белков, нарушая физико-химические свойства клеточных мембран, делают их более доступными для разного рода повреждающих воздействий, включая процессы *перекисного окисления липидов* (ПОЛ). Первичные продукты ПОЛ будучи веществами нестойкими, довольно быстро разрушаются с образованием вторичных продуктов, среди них наиболее известен *малоновый диальдегид* (МДА). Изменение содержания МСМ отмечено при различных патологических состояниях (вирусные гепатиты, острые респираторно-вирусные инфекции, острые кишечные инфекции, рожа, инфаркт миокарда, уремия, онкологические заболевания) [3, 6, 5, 9], при некоторых они имеют прогностическое значение. Однако в патогенезе *острых нарушений мозгового кровообращения* (ОНМК) роль МСМ изучена недостаточно.

Цель исследования – проследить связь процессов ПОЛ с накоплением в крови МСМ при различных вариантах ОНМК.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 47 больных (31 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 40 до 82 лет, перенесших геморрагический (15 человек) или ишемический (32 человека) инсульт. При постановке диагноза использованы критерии диагностики сосудистых заболеваний головного мозга Е. В. Шмидта и соавт. [7]. Основными заболеваниями, приведшими к инсульту, были гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга и их сочетание. Сопутствующие заболевания: стенокардия зарегистрирована у 8 обследованных, застойная пневмония – у 5 больных, хронический бронхит у 3, левостороннюю пневмонию выявили у 4 обследованных, сахарный диабет установлен у 2 больных, хронический простатит у 2 обследованных.

Для определения уровня МСМ плазмы крови использован скрининговый метод В. В. Николайчика, в модификации Габриловича [1, 4].

Суть данного метода состояла в том, что 2 мл плазмы крови, стабилизированной гепарином, смешивали с 2 мл 1,2 М хлорной кислоты и центрифугировали при 7000 g в течение 20 мин. 2 мл надосадочной жидкости отделяли, добавляя 0,4 мл 2 М карбоната калия и помещали в морозильную камеру холодильника на 15-20 мин. Надосадочную жидкость отделяли и центрифугированием в течение 20 мин при 2500-3000 g. 1 мл надосадочной жидкости смешивали с 4 мл 80% этилового спирта-ректификата и центрифугировали 15 мин при 2500-3000 g. 2 мл надосадочной жидкости разводили 4 мл дистиллированной воды и определяли оптическую плотность субстрата на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 210 нм против дистиллированной воды в качестве холостой пробы.

Исследование свободнорадикального перекисного окисления липидов на примере малонового диальдегида проведено по методу Ushyama с соавт. [10]. Принципом является то, что тиобарбитуровая кислота в кислой среде взаимодействует с низкомолекулярными диальдегидами (главным образом малоновым) с образованием окрашенного комплекса, имеющего максимум светопоглощения при длине волны 535 нм [2]. Фотометрируют полученные в ходе определения пробы при длинах волн 535 и 580 нм против n-бутанола в кювете с длиной оптического пути 10 мм. Разницу экстинкций умножают на 53,2 (коэффициент перерасчёта). Рост уровня ТБК-активных соединений в сыворотке крови является отражением активации процессов пероксидации липидов и служит неспецифическим маркёром широкого ряда патологических состояний.

Контрольная группа состояла из 50 (22 женщины, 28 мужчин) практически здоровых людей в возрасте от 18 до 62 лет. Обследованные лица предварительно прошли клинико-лабораторное обследование. Лица у которых в процессе этих наблюдений и исследований выявлены патологические сдвиги, исключены из разработки. Состав контингента здоровых людей состоял из доноров станции переливания крови.

Результаты исследования и обсуждения. Установлены нормальные показатели МСМ у здоровых людей в интервале от 0,17 до 0,28 ОЕ при среднем значении $0,24 \pm 0,03$. Состояние уровня МСМ в плазме крови у больных с ОНМК выявило повышенные значения по сравнению с нормой (табл. 1).

Таблица 1

Состояние уровня МСМ плазмы крови у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

Группа обследованных	Период обследования	n	$X_{\min} - X_{\max}$	$X_{\pm m}$	σ	P	P_1
Здоровые		50	0,17-0,28	$0,24 \pm 0,003$	0,02		
Острое нарушение мозгового кровообращения	I	238	0,31-0,82	$0,48 \pm 0,006$	0,09	<0,001	
	II	235	0,4-1,0	$0,62 \pm 0,007$	0,1	<0,001	<0,001
	III	211	0,3-0,75	$0,4 \pm 0,005$	0,08	<0,001	<0,001
	IV	116	0,2-0,6	$0,28 \pm 0,004$	0,06	>0,05	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения с сопутствующими заболеваниями и осложнениями	I		0,5-0,82	$0,64 \pm 0,02$	0,09	<0,001	
	II		0,64-1,0	$0,83 \pm 0,03$	0,1	<0,001	<0,001
	III		0,43-0,77	$0,57 \pm 0,02$	0,09	<0,001	<0,05
	IV		0,20-0,38	$0,35 \pm 0,03$	0,06	<0,05	<0,05

Примечание (здесь и далее): больные с острым нарушением мозгового кровообращения обследованы:

- I – в начальном периоде т.е. в первые 5 дней нарушения мозгового кровообращения;
- II – на 2 неделе нарушения; III – на 3-4 неделе заболевания и IV – на 5-8 неделе т.е. перед выпиской их из стационара. P – достоверность различия по отношению к показателям здоровой группы;
- P_1 – достоверность различия к предыдущему периоду исследования; n – количество обследованных больных

Проведенное исследование у больных ишемическим инсультом первые дни выявили закономерное повышение уровня молекул средней массы. На второй неделе наблюдения, несмотря на проводимую терапию, уровень МСМ достоверно продолжал повышаться и только на 3-4 неделе, перед выпиской, в конце проведённого лечения выявлено существенное снижение изучаемого показателя, однако, с возвращением к норме на 5-8 неделе заболевания (табл. 2).

Исследование уровня МСМ у больных геморрагическим инсультом показало существенно более выраженное возрастание показателя в крови на первой неделе наблюдения. Высокие показатели изучаемого теста обнаружены через 6-12 дней после начатого лечения, а также через месяц от начала наблюдения. Состояние МСМ у больных геморрагическим инсультом обнаружило существенно более высокие показатели по сравнению с ишемическим инсультом (табл. 2), что свидетельствует о существенно более выраженных сдвигах при геморрагическом инсульте, чем при ишемическом.

При изучении МСМ плазмы крови у больных с ишемическим инсультом и геморрагическим инсультом с сопутствующими заболеваниями и осложнениями воспалительной природы: обструктивный бронхит, в стадии обострения, застойная пневмония, обнаружены достоверно более высокие показатели во всех периодах обследования (табл. 2, 3), чем у группы больных без сопутствующих заболеваний и осложнений.

Состояние уровня МСМ плазмы крови у больных ишемическим и геморрагическим инсультом

Группа обследованных	Период	n	X _{min} – X _{max}	X±m	σ	P	P ₁	P ₂
Здоровые		50	0,17-0,28	0,24±0,03	0,02			
Больные ишемическим инсультом	I	126	0,31-0,64	0,4±0,005	0,06	<0,001		
	II	124	0,4-0,81	0,55±0,007	0,08	<0,001	<0,001	
	III	119	0,3-0,5	0,35±0,003	0,04	<0,001	<0,001	
	IV	63	0,15-0,4	0,26±0,025	0,03	>0,05	>0,05	
Больные геморрагическим инсультом	I	112	0,43-0,82	0,57±0,007	0,08	<0,001		<0,05
	II	111	0,56-1,0	0,7±0,008	0,09	<0,001	<0,001	<0,05
	III	93	0,37-0,75	0,48±0,008	0,08	<0,001	<0,001	<0,05
	IV	60	0,18-0,5	0,31±0,06	0,07	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: P – достоверность различия по отношению к показателям здоровой группы;
P₁ – достоверность различия к предыдущему периоду исследования;
P₂ – достоверность различия по отношению к ишемическому инульту

Таким образом, проведенные систематические исследования по изучению состояния МСМ плазмы крови у больных с острым нарушением мозгового кровообращения выявили закономерное повышение сывороточных белков с максимальным значением на высоте клинических проявлений, постепенное снижение их уровня параллельно положительной динамике заболевания и с нормализацией исследуемого показателя в период поздней реконвалесценции. Изменение уровня МСМ при ОНМК свидетельствовали о характере и глубине патологического процесса и зависели от стадии, степени тяжести болезни, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний воспалительной природы, а также от полноты выздоровления.

Монотонные сдвиги МСМ и высокие их значения в плазме крови перед предстоящей выпиской больных из стационара свидетельствовали о незавершенности патологического процесса.

В результате проведенных исследований у всех больных с ОНМК установлено значительное и достоверное повышение содержания *малонового диальдегида* (МДА) в плазме крови с максимальным значением на высоте заболевания.

В периоде снижения клинических симптомов, наряду с улучшением общего состояния, снижением лихорадки, интоксикации и клинико-лабораторных показателей прослеживалось постепенное снижение МДА, концентрация которого была достоверно ниже по сравнению с предыдущим периодом.

В периоде ранней реконвалесценции концентрация МДА в плазме крови имела склонность к снижению, однако обнаруживали существенно более высокие цифры у всех больных (табл. 3).

Таблица 3

Состояние малонового диальдегида у больных с острым нарушением мозгового кровообращения в различные периоды заболевания и у здоровых лиц

Диагноз	Период заболевания	n	X _{min} -X _{max}	X±m	p	P1
Здоровые		50	0,5-1,5	1,5±0,04		
Острое нарушение мозгового кровообращения	I	47	1,4-4,8	2,63±0,49	<0,05	
	II	47	1,0-4,1	2,17±0,49	<0,05	<0,05
	III	47	1,0-3,2	1,78±0,002	>0,05	<0,05
	IV	45	0,6-2,1	1,22±0,07	>0,05	<0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения с сопутствующими заболеваниями и ослож	I	36	1,5-4,8	2,8±0,06	<0,05	
	II	36	1,4-4,1	2,3±0,04	<0,05	<0,05
	III	36	1,2-2,8	1,9±0,03	>0,05	<0,05
	IV	36	0,8-2,1	1,32±0,01	>0,05	<0,05

Примечание: P – по отношению к здоровым лицам; P1 – по отношению к предыдущему периоду

В период поздней реконвалесценции обнаружено существенное снижение уровня содержания МДА, и перед выпиской больных из стационара у подавляющего большинства исследуемые показатели возвратились к уровню здоровых людей (табл. 3).

Изучение состояния уровня МДА у больных с ОНМК по ишемическому типу выявили менее выраженные значения, чем при геморрагическом типе угнетения уровня изучаемого теста (табл. 4).

Таблица 4

Состояние малонового диальдегида у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу и у здоровых лиц

Диагноз	Период заболевания	n	Xmin-Xmax	X±m	P	P1
Здоровые		60	0,5-1,5	1,5±0,04		
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу	I	32	1,4-3,6	2,3±0,39	>0,05	
	II	32	1,0-3,0	1,94±0,35	>0,05	<0,05
	III	32	0,9-2,9	1,63±0,35	>0,05	>0,05
	IV	32	0,6-2,1	1,15±0,09	>0,05	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу	I	15	1,7-4,8	3,14±0,8	<0,05	
	II	15	1,4-4,1	2,58±0,7	<0,05	>0,05
	III	15	1,0-3,2	2,06±0,6	>0,05	<0,05
	IV	13	0,6-1,8	1,35±0,35	>0,05	<0,05

Примечание: P – отношению к здоровым лицам; P – по отношению к предыдущему периоду

В тоже время изучение состояния МДА у больных с ОНМК по геморрагическому типу в сравнении со здоровыми лицами и больными с ишемическим инсультом показали статистически более существенное угнетение их уровня, что свидетельствует о глубоких сдвигах при геморрагическом инсульте (табл. 3).

Состояние МДА у больных с ОНМК с осложнениями и сопутствующими заболеваниями выявили более выраженные сдвиги, чем не осложнённые и без сопутствующей патологии (табл. 4).

Таким образом, обнаружено повышение содержания МДА в сыворотке крови больных с ОНМК в зависимости от типа инсульта, периода, степени тяжести и сопутствующих заболеваний. МДА, являясь промежуточным продуктом перекисного окисления липидов, накапливается в организме при нарушении баланса между про- и антиоксидантными системами при воспалении и характеризует степень эндогенной интоксикации. Выявленные изменения уровня МДА при ОНМК делает возможным использование этого показателя в оценке тяжести течения заболеваний, наличия осложнений и полноты выздоровления.

Больные получали нейропротекторную, противовоспалительную, антиоксидантную и иммуномодулирующую терапию. Кроме того был использован новый препарат «Тамерит» в качестве противовоспалительного и иммуномодулирующего средства, который регулирует функционально-метаболическую активность лейкоцитов и нейтрофилов, угнетает продукцию гиперактивированными макрофагами противовоспалительных факторов и реакционно-способных радикалов, предотвращает развитие патологического процесса, одновременно способствуя восстановлению разбалансированной иммунной. Препарат «Тамерит» назначался по 100 мг, разведенный в 2 мл физиологического раствора, в/м 1 раз в сутки в течение 5 дней и через день 4-5 инъекций в последующие дни. Результаты лечения показали высокую эффективность «Тамерита».

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что накопление МСМ в крови при инсультах связано с процессами ПОЛ, которые обуславливают глубину вторичных патохимических изменений в тканях головного мозга. Это следует учитывать при разработке методов медикаментозного лечения и оценке прогноза заболевания.

Литература

1. Габрилович, М.И. Определение концентрации молекул средней массы плазмы крови скрининговым методом /М.И. Габрилович.– Нальчик: КБГУ, 1998.– 8 с.
2. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии (в 2-х томах). Том 2 //А.И. Карпищенко.– С-Петербург: Интермедика.– 1999.– С. 618–647.
3. Нагоев, Б.С. Клиническая диагностика / Б.С. Нагоев, М.И. Габрилович.– 2000.– №1.– С. 9–11.
4. Николайчик, В.В. Лаб дело / В.В. Николайчик.–1991.– №10.– С.13–18.
5. Тупикова, З.А. Среднемолекулярные уремические токсины / З.А. Тупикова // Вопросы мед. химии.– 1983.– Т. 29.–№1.– С. 2–10.
6. Шепилова, Ж.И. Диагностическое значение определения молекул средней массы при некоторых деструктивных патологических процессах / Ж.И.Шепилова, С.О. Балякин //Лаб. дело.– 1984.– №9.– С. 546–548.

7. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Невропатология и психиатрия.– 1985.– 85.– 9.– С. 1281–1292.
8. Bergstrom, J. Uremic middle molecules exist and are biologically active/ J. Bergstrom, P. Furst, L. Zimmerman // Clin. Nephrol.– 1994.– Vol. 11.– P. 9–12.
9. Goldfarb, R. Circulat. Shock / R. Goldfarb.– 1982.– Vol. 9.– P.317–334.
10. Ushiana, M. Analut / M. Ushiana, M. Michiara//Biochem.– 1978.– V.86.– №1.– P. 271–278.