

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В НЕЙРОРЕАНИМАТОЛОГИИ

Ермоленко А.С., Маркарян Э.Г., Зазьян Г.А., Курапова И.П., Ключкова М.Т.

МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи. Ростов-на-Дону
Отмечаемое в последние годы углубленное проникновение в патогенетические звенья формирования реанимационной патологии выделило роль нарушений в течении свободно-радикальных процессов в развивающейся при этом сложной гамме метаболических изменений и возродило интерес к средствам антирадикальной защиты и, в первую очередь, создаваемым на базе янтарной кислоты. Особую актуальность данный аспект проблемы приобрел при черепно-мозговой травме из-за насыщенности структур головного мозга липидными компонентами и особой т.н. интеграционной роли головного мозга в регуляции практически всех звеньев гомеостаза.

Цель исследования: проанализировать эффективность применения янтарной кислоты в нейрореаниматологии.

Материалы и методы. Нами изучена сравнительная оценка корригирующего влияния на течение свободно-радикальных процессов при изолированной черепно-мозговой травме двух современных фармакологических средств, реамберина и цитофлавина, базисной основой которых является янтарная кислота. В исследовании принимали участие 322 пациента с черепно-мозговой травмой: 125 женщин и 197 мужчин. Все пациенты делились по степени тяжести ЧМТ: легкая (21 чел), средняя (139), тяжелая (162); клинически выделяли: открытую ЧМТ (119 чел.), закрытую ЧМТ (203 чел.). На момент поступления тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале Глазго: в состоянии оглушения поступило 125 чел., в состоянии сопора – 108 чел., в состоянии комы – 89 чел. Пациенты были разделены на две группы: I-я (контрольная) – 147 чел., в которой комплексная интенсивная терапия осуществлялась в стандартном варианте; II-я (исследуемая) – 175 чел., в которой интенсивная терапия дополнялась воздействием изучаемых антиоксидантов. Критериями оценки антиоксидантной эффективности служили результаты динамического исследования т.н. маркёров системы ПОЛ/АОЗ в эритроцитах и плазме. В качестве данных маркёров использовались показатели обмена липидов – ДК, МДА, ШО в эритроцитах и в плазме, а также антиоксидантные ферменты – каталаза (КА) и супероксиддисмутаза (СОД). Забор крови для проведения исследований осуществлялся в следующие сроки: на 2-3, 5-7, 10-12 сутки с момента поступления. Кроме того, оценивалась суммарная пероксидазная активность (СПА). В процессе количественной оценки изменений особое внимание акцентировалось на соотношении внутриклеточного и внеклеточного содержания каталазы, а также на уровне внеэритроцитарного гемоглобина, косвенно свидетельствующих об уровне миграции фермента и гемоглобина через эритроцитарную мембрану, т.е. об её структурно-функциональном состоянии.

Результаты: в процессе сравнительной оценки результатов констатировано сравнительно раннее и умеренно выраженное увеличение значений всех

показателей свободнорадикального окисления липидов с признаками синхронного истощения значений маркёров эндогенной антиоксидантной системы во всех группах наблюдений. Максимум изменений констатируется на 5-7 сутки после травмы, и в этот срок уже начинает проявляться индивидуальность реакции различных пациентов на двухдневное воздействие входящей в состав реамберина янтарной кислоты. У 48,5% пациентов регистрируется выраженное в сравнении с контролем тормозящее действие реамберина на данный вид метаболизма. Если в контрольной группе концентрация последнего в эритроцитах в данный срок увеличилась в 1,93 раза, то есть до $6,21 \pm 0,42$ нмоль/мг Hb при норме – $2,69 \pm 0,32$ нмоль/мг Hb; $p < 0,05$, то во 2 исследуемой подгруппе концентрация МДА увеличилась только в 1,45 раза, то есть до $3,91 \pm 0,24$ нмоль/мг Hb; $p < 0,05$. Синхронными были изменения концентрации МДА в плазме: уровень его в данном секторе крови в этот срок увеличился на фоне действия реамберина только в 1,23 раза (до $9,32 \pm 0,68$ нмоль/мл, в контрольной группе увеличение было более выраженным – в 1,72 раза, то есть. до $13,06 \pm 0,88$ нмоль/мл; $p < 0,05$). Направленность изменений в других показателях ПОЛ носила такой же характер.

Активность внутриклеточной каталазы характеризовалась выраженным снижением во всех группах и подгруппах, причём тенденция к снижению носила постоянный характер, и наиболее выраженными изменения оказались в контрольной группе к 10-12-м суткам (снижение до $15,01 \pm 1,53$ нмоль H_2O_2 /мг Hb/мин; в норме – $27,61 \pm 2,78$ нмоль H_2O_2 /мгHb/мин; $p < 0,05$).

Во II подгруппе исследуемой группы снижение концентрации КА на 10-12 сутки в эритроцитах было значительно менее выраженным и составило всего $24,03 \pm 1,11$ нмоль H_2O_2 /мг Hb/мин, то есть, активность менее существенно отличалась и от нормы, и от результата в контрольной группе.

Механизм выявленного отличия внутриклеточной концентрации каталазы проясняется при сопоставлении последней с концентрацией фермента в плазме, где проявляется обратная закономерность.

При анализе уровня внеэритроцитарного гемоглобина у пострадавших той же контрольной группы. Уже в пробах первого забора материала (на 2-3 сутки), констатируется увеличение концентрации ВЭГ в 1,38 раза ($2,02 \pm 0,21$ мкмоль/л, при норме $1,46 \pm 0,20$ мкмоль/л). В последующие сроки (5-7 и 10-12 сутки) уровень внеэритроцитарного гемоглобина оказывался увеличенным в ещё большей степени – $3,02 \pm 0,30$ мкмоль/л и $2,74 \pm 0,31$ мкмоль/л соответственно. Следовательно, миграция гемоглобина из клетки является постоянной и достаточно выраженной, что, с одной стороны, подтверждает универсальность данного процесса по отношению не только к каталазе, но и к гемоглобину эритроцитов, с другой стороны – создаёт предпосылки к формированию дополнительного субстрата для увеличения суммарной пероксидазной активности плазмы, в составе которой ВЭГ, принадлежит далеко не последняя роль. Наиболее выраженной данная активность оказалась в 5-7-дневный срок, в котором средний её показатель составил $4,92 \pm 0,69$ ед.опт.пл./мл, т.е. превысил норму в 2,87 раза (в норме – $1,72 \pm 0,08$ ед.опт.пл./мл).

Использование в исследуемой группе препаратов янтарной кислоты (реамберина, цитофлавина) способствовало меньшей выраженности описанных изменений в системе ПОЛ/АОЗ, но неодинаковой у всех пациентов. У большинства из них (у 117 человек) одного реамберина, оказалось достаточным, чтобы существенно затормозить процесс активации свободнорадикального окисления липидов, вызванный травмой головного мозга. Нами данная ответная реакция была расценена как адекватная в ответ на действие самого простого из рассматриваемых антиоксидантных средств. Уже в 5-7-дневный срок значительно меньшими оказались показатели всех трёх маркёров ПОЛ (ДК, МДА и ШО) в эритроцитах, но особенно существенные изменения констатированы у малонового диальдегида, концентрация которого в 5-7-дневный срок составила $3,91 \pm 0,24$ нмоль/мг Нв (в контрольной группе – $6,21 \pm 0,42$ нмоль/мг Нв). Изменения в показателях ДК и ШО носили такую же направленность, хотя выражены они были в несколько меньшей степени. В последующий срок (10-12 сутки) значения всех этих маркёров ПОЛ оставались примерно на таких же цифрах, но по-прежнему более низких в сравнении с контролем. Следует, правда, признать, что нормальных значений не достиг ни один из анализируемых показателей.

При сопоставлении описанной динамики внутриэритроцитарного содержания каталазы с плазменной её концентрацией отмечается та же особенность, которая зарегистрирована в контрольной группе – диаметрально противоположный характер изменений, т.е. увеличение внеклеточного содержания в сравнении и с исходными данными, и с нормой. В сравнении же с контрольной группой степень увеличения оказалась не такой выраженной, что наиболее иллюстративно проявляется в 5-7-дневный срок. Если в контроле концентрация плазменной каталазы увеличилась к этому сроку до $9,18 \pm 0,50$ нмоль H_2O_2 /мл, то во II исследуемой подгруппе эта цифра оказалась равной $7,24 \pm 0,48$ нмоль H_2O_2 /мл, что является следствием большей сохранности структурно-функционального состояния клеточных мембран в исследуемой группе.

Это благотворно отразилось и на степени миграции гемоглобина из эритроцитов в плазму в сторону её уменьшения. Если в контрольной группе уровень внеэритроцитарного гемоглобина в 5-7-дневный срок составил $3,02 \pm 0,30$ мкмоль/л, то в анализируемой II подгруппе он был равен $1,81 \pm 0,20$ мкмоль/л. Напомним, что в норме среднее значение данного косвенного маркёра пероксидазной активности составляет $1,46 \pm 0,20$ мкмоль/л.

Следовательно, говорить о полной нормализации значения ВЭГ не приходится, что вполне закономерно, т.к. повышенное значение данного показателя является естественной реакцией организма на травматическую агрессию даже при сравнительно невысокой её выраженности. Данное мнение подтверждается фактом сохранности повышенного содержания ВЭГ на 10-12 сутки после травмы ($1,76 \pm 0,09$ мкмоль/л), т.е. сохранением условий для миграции гемоглобина в плазму из-за сохраняющейся повышенной проницаемости эритроцитарной мембраны.

Как уже упоминалось ранее, не во всех случаях нам удалось добиться

корректирующего эффекта по отношению к системе ПОЛ/АОЗ воздействием одной янтарной кислоты, представленной в реамберине, хотя таковых пострадавших оказалось всё же большая часть (19 человек из 44, подгруппа Па). У остальных пациентов [подгруппы Пб (14 человек) и Пв (11 человек)] при оценке состояния системы ПОЛ/АОЗ в 5-7-дневный срок изменения значений оказались более высокими, что потребовало более интенсивного антиоксидантного воздействия, реализованного цитофлавином (Пб подгруппы), действие которого в случаях наиболее выраженной активации ПОЛ и истощения АОС пришлось усиливать берлитионом (Пв подгруппа). Сопоставляя значения маркёров ПОЛ/АОЗ в последних с таковыми, относящимися к контрольной группе и П подгруппе, мы по-прежнему констатируем сохранность тех же закономерностей, которые специфичны для воздействия травмы мозга, с одной стороны, цитофлавина при отдельном использовании и в сочетании с берлитионом – с другой.

Таким образом, организм пострадавших с ТБГМ реагирует на однотипную по степени выраженности черепно-мозговую травму чёткими изменениями в системе ПОЛ/АОЗ, выражающимися в стимуляции ПОЛ и синхронном истощении показателей антиоксидантной защиты, однако в ответ на использование экзогенных антиоксидантов, проявляется индивидуальность в реакции, что требует различной степени экзогенного антиоксидантного воздействия.

Корректирующие эффекты индивидуально подобранных экзогенных антиоксидантов способствуют уменьшению уровня внеэритроцитарного гемоглобина и снижению трансмембранной миграции каталазы, что свидетельствует об уменьшении под их влиянием проницаемости эритроцитарных мембран за счёт снижения степени влияния процессов ПОЛ на липидные компоненты последних.

Заключение: меньшая выраженность степени активации свободнорадикальных процессов в исследуемой группе благоприятно отразилась на клинических проявлениях травмы и, в частности, на таких объективных показателях как средняя продолжительность пребывания больных в реанимационном стационаре, которая уменьшилась до $3,26 \pm 0,42$ дня в сравнении с $5,94 \pm 0,38$ днями в контрольной группе, а также на продолжительности среднего койко-дня пребывания в лечебном учреждении, которая в исследуемой группе оказалась равной $13,6 \pm 0,88$ дней (в контрольной – $15,3 \pm 0,91$ дн.).