

УДК 616.831-001-036.869-02:616.831-008.6-018.834]-07

*Б.В. Задорожна***КЛІНІЧНО-БІОХІМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ КІРКОВО-ВОГНИЩЕВОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. Наведені результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, середніх молекул (СМ), L-аргініну, активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого кірково-вогнищевому синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Ключові слова: віддалений період ЧМТ, кірково-вогнищевий синдром, нуклеїнові кислоти, нуклеази, перекисне окиснення ліпідів, середні молекули, оксид азоту.

Вступ. Ріст ЧМТ спостерігається у всіх країнах світу [2]. У 50-90 % випадків після перенесеної ЧМТ зберігається неврологічна патологія або формуються нові неврологічні синдроми [7]. За даними різних авторів, кірково-вогнищевий синдром є провідним у 60 % осіб із віддаленими наслідками ЧМТ [1, 3].

Останнім часом багато дослідників надають велике значення діагностичним і прогностичним можливостям дослідження біохімічних показників, які відображують розлади внутрішньоклітинних регуляторних процесів при конкретній патології ЦНС [15, 16]. Одним із таких напрямків є дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот, рівня СМ, активності нуклеаз, ПОЛ, обміну оксиду азоту.

Мета дослідження. Вивчити особливості патогенезу кірково-вогнищевому синдрому у віддаленому періоді ЧМТ на основі зіставлення результатів клінічно-неврологічного обстеження пацієнтів із травматичною хворобою головного мозку (ТХГМ) та дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

Матеріал і методи. Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 59 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, в яких у клінічній картині ТХГМ домінував кірково-вогнищевий синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер визначали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі перебували на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої в нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [13]. Середній вік пацієнтів складав $(40,00 \pm 0,64)$ років. Групу контролю I (контрольна група I) склали 22 практично здорові особи середнього віку – $(38,27 \pm 1,81)$ років та 20 осіб віком $(39,60 \pm 2,10)$ років, що перенесли ЧМТ, але не мали ніяких проявів порушення функції мозку (контрольна група II). Хворі обстежувалися через шість місяців із моменту отримання травми, до 20 і більше років, що дозволило охопити практично весь резидуальний період перебігу травматичної хвороби головного мозку.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени натще. Вміст нуклеїнових кислот у сироватці крові визначали за методом, запропонованим Р.Г. Цанаєвим та Г.Г. Марковим [12]. Активність нуклеаз сироватки крові визначали за модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець і А.П. Левицького для РНК-аз [8], О.І. Самойлюк та ін. – для ДНК-аз [10]. Для кількісної оцінки одержані результати виражали в міліюдиницях на мілілітр (мО/мл). Визначення продуктів ПОЛ у сироватці венозної крові проводилося за спектрофотометричним методом Р.А.Тімірбулатова і Є.І.Селезньова (1981) [11]. Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували величину оптичної густини (умовні одиниці). Вміст СМ у сироватці крові визначали за скринінговим методом Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатової [5]. Вміст L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладена реакція α -нафтолу з гіпобромідним реактивом [4]. Пробу сечі забирали з ранкової порції, вміст нітратів визначали за методом П.П. Голікова і спів-авторів [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Кірково-вогнищевий синдром у більшості випадків (54,2%) спостерігався в осіб із давністю травми від одного до п'яти років (табл. 1). Він, в основному, проявлявся пірамідною недостатністю, різного ступеня вираженості координаторними розладами (мозочкова та лобна атаксія), порушенням вищих мозкових функцій. У діагнозі переважала легка органічна симптоматика. Клінічні прояви вогнищевому ураження головного мозку у вигляді геміпарезу та афазії спостерігалися рідше: у 14,1 % (39 осіб) і 4,3 % (12 осіб) випадків відповідно.

Кірково-вогнищевий синдром, в основному, виявлявся у пацієнтів із наслідками перенесеної тяжкої (50,8 %) та середньотяжкої (49,2 %) ЧМТ.

З однаковою частотою (49,2 %) кірково-вогнищевий синдром траплявся в осіб із наслідками перенесеного важкого та середньої тяжкості забою головного мозку. Тільки в одного пацієнта (1,6 %) він був наслідком дифузного аксонального ушкодження.

Таблиця 1

Давність травми в осіб з кірково-вогнищевим синдромом

Час після травми	Кількість осіб	
	абс.	%
від 6 місяців до 1 року	6	10,2
від 1 року до 5 років	32	54,2
від 5 років до 10 років	10	16,9
від 10 років до 20 років	7	11,9
20 і більше років	4	6,8
Всього	59	100,0

Таблиця 2

Вміст ДНК, РНК, нуклеїнових кислот, ПОЛ, СМ, L-аргініну у венозній крові та нітратів у сечі осіб із кірково-вогнищевим синдромом у віддаленому періоді ЧМТ та осіб груп контролю

Досліджуваний показник	Особи з кірково-вогнищевим синдромом	Контроль I	Контроль II
ДНК (мг/л)	8,90±0,45 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	3,63±0,15	3,69±0,19
РНК (мг/л)	723,2±20,1 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	423,6±15,8	462,7±19,2
Лужна ДНК-аза (МО/мл)	27,45±0,21 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	14,81±0,84	14,89±0,17
Лужна РНК-аза (МО/мл)	25,27±0,28 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	12,59±0,96	12,77±0,10
Кисла ДНК-аза (МО/мл)	26,03±0,29 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	13,19±0,71	12,44±0,13
Кисла РНК-аза (МО/мл)	24,16±0,49 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	14,60±0,81	14,79±0,26
ПОЛ (ум. од.)	0,193±0,008 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	0,065±0,006	0,067±0,003
СМ (ум. од.)	0,591±0,019 P ₀ <0,05 P ₁ <0,05	0,281±0,031	0,282±0,026
L-аргінін (мкг/мл)	17,68±0,69 P ₀ >0,05 P ₁ >0,05	19,15±0,52	19,19±0,29
Нітрати (мкмоль/л)	1,076±0,288 P ₀ >0,05 P ₁ >0,05	0,595±0,049	0,611±0,039

Примітка. P₀ – вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю I; P₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю II

Серед пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом домінували чоловіки (по 28,8 %) віком від 30 до 49 років, особи обох статей віком від 40 до 49 років (33,9 %) та віком від 30 до 39 років (32,2 %). Менша кількість пацієнтів була віком до 30 років (22 %) й удвічі менша – після 50 років (11,9 %).

Найчастіше спостерігалось поєднання кірково-вогнищевого синдрому з астенічним (50 випадків, 84,7 %), із синдромом вегето-судинної дистонії (45 випадків, 76,3 %), ліквородинамічним синдромом (29 випадків, 49,2 %). Рідше (14 випадків, 23,8 % і 12 випадків, 20,3 % відповідно) траплялися його поєднання з психоорганічним синдромом та синдромом післятравматичної епілепсії.

При візуалізації наслідків ЧМТ методом КТ виявлені вогнищеві зміни різної локалізації та вираженості. Легко виражені морфологічні зміни (у 25 пацієнтів) проявлялися локальними, чітко окресленими ділянками зниженої щільності, розміром до 4,5 см у діаметрі. Вони розташовувалися в корі і прилеглий білій речовині лобової, скроневої частки, займаючи частину її або весь полюс, досягаючи передніх або нижніх рогів шлуночкової системи. Крім того, виявлялися ділянки незначно підвищеної щільності, що свідчить про наявність негрубих рубцевих змін і кістозних порожнин невеликих розмірів. Такі зміни здатні викликати помірні розлади ліквороциркуляції (у 21 пацієнта спостерігався помірно виражений гіпертензивний синдром).

Виражені вогнищеві зміни (10 пацієнтів) характеризувалися великими зонами (більше 4,5 см у діаметрі) нерівномірного зниження щільності, на тлі яких були високої щільності утвори різної форми і розмірів. Така картина свідчила про наявність виражених гліальних рубців, а також сполучнотканинних порожнин у зоні рубцево-спайкового й атрофічного процесів.

Виявлені методом КТ ознаки обмеженого арахноїдиту в пацієнтів, які перенесли відкриту ЧМТ, у нашому дослідженні не супроводжувалися типовою для актуального автоімунного проліферативного спайкового процесу клінічною картиною. Виходячи із сучасних засад діагностики арахноїдиту, в обстежених нами осіб не було підстав для його підтвердження.

Результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, СМ, L-аргініну, активності нуклеаз, ПОЛ у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі здорових осіб та осіб із домінуючим кірково-вогнищевим синдромом у віддаленому періоді ЧМТ представлені в таблиці 2.

Як видно з даних табл. 2, у сироватці крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом вірогідно ($p < 0,05$) збільшувалася кількість ДНК порівняно з I (у 2,5 раза) та II (у 2,4 раза) контрольними групами. Вміст РНК у сироватці крові цих обстежених також вірогідно ($p < 0,05$) перевищував показники обох груп контролю (в 1,7 та 1,6 раза відповідно), що, на нашу думку, пов'язано з безпосереднім пошкодженням мозкової тканини при тяжчій травмі.

Нами виявлений вірогідний ріст ($p < 0,05$) активності всіх нуклеаз сироватки венозної крові в пацієнтів з провідним кірково-вогнищевим синдромом по відношенню до двох груп контролю (табл. 2). Так, активність лужних нуклеаз (ДНК-ази і РНК-ази) вірогідно вища ($p < 0,05$) за показники I (у 1,9 і 2 раза відповідно) та II (у 1,8 і 2 рази відповідно) контрольних груп ($p < 0,05$), а активність кислих ДНК-ази і РНК-ази істотно перевищувала значення I (у 2 і 1,7 раза) та II (у 2,1 і 1,6 раза) контрольних груп відповідно ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 2, у сироватці крові пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом простежувалася висока активність ПОЛ, яка в три рази вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала параметри обох контрольних груп.

Визначення вмісту СМ у периферичній крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) свідчило про вірогідне ($p < 0,05$) збільшення їх кількості порівняно з обома контрольними групами (у 2,1 раза).

Вміст L-аргініну в сироватці крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) вірогідно не відрізнявся від показників обох груп контролю ($p > 0,05$). Проте у вказаній групі післятравматичних пацієнтів простежувалася тенденція до його зниження, що може свідчити про період імуносупресії.

У пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) простежувалася тенденція до підвищення вмісту нітратів у сечі, яка, однак, не носила ознак вірогідності ($p > 0,05$) по відношенню до двох контрольних груп ($p > 0,05$).

Потрібно відмітити, що збільшення ДНК і РНК у сироватці периферичної крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом вказує на пошкодження не тільки нейрону, але і його ядра, оскільки відомо, що ДНК міститься в ядрі клітини. Це пов'язано з тим, що вказаний синдром є віддаленими наслідками середньотяжкої чи тяжкої ЧМТ. Тобто, збільшення ДНК у сироватці крові вказує на пряму залежність домінуючого посттравматичного синдрому від тяжкості перенесеної травми мозку.

Очевидно, внаслідок травматичного ушкодження головного мозку запускається каскад деструктивних процесів руйнації нейронів, що продовжується і після гострого клінічного періоду захворювання, та призводить до виникнення травматичної хвороби головного мозку.

Відомо, що нуклеази є вкрай необхідними ферментами, без яких неможливий клітинний обмін нуклеїнових кислот, бо вони беруть участь як у розпаді останніх, так і в їх синтезі, що і пояснює, на нашу думку, аналогічну до нуклеїнових кислот динаміку змін їхньої активності. Окрім цього, можна припустити, що виявлений нами ріст активності нуклеаз сироватки венозної крові в осіб із посттравматичними синдромами може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок

підвищення руйнації його клітин у відповідь на дію пошкоджувальних чинників.

Наші дані свідчать, що активність нуклеаз сироватки венозної крові збільшується пропорційно до тяжкості перебігу травматичної хвороби головного мозку і залежить від вираженості домінуючого посттравматичного синдрому.

Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при виникненні посттравматичних синдромів. Активація ПОЛ і накопичення проміжних продуктів обміну в клітинних мембранах призводить до зміни ліпід-білкової взаємодії в них із подальшим порушенням процесів проникності і виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс. У результаті вказаних процесів спостерігається прогресуючий розвиток поліорганної недостатності, що замикає порочне коло ендотоксикозу. Ендогенна інтоксикація є більш вираженою в осіб із наслідками середньотяжких і тяжких ЧМТ, за наявності виражених органічних уражень мозку, що істотно обтяжує перебіг післятравматичних синдромів.

Таким чином, представляється перспективним використання показників пероксидного окиснення ліпідів як одного з критеріїв визначення тяжкості домінуючого посттравматичного синдрому. Дане визначення стане особливо корисним у тих випадках, коли потрібно доповнити схему базисної симптоматичної терапії осіб із травматичною хворобою головного мозку засобами корекції окиснювального гомеостазу.

Значний підйом рівня СМ при кірково-вогнищевому синдромі підтверджує наявність процесів деструкції в тканинах мозку цих хворих. Отримані нами дані ще раз засвідчують наявність у всіх осіб із травматичною хворобою головного мозку прогресуючих метаболічних порушень. Наші дані збігаються з даними різних авторів, які довели, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про тяжкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг [9, 14].

Концентрація СМ у плазмі крові є індикатором глибини і зворотності травматичної ендогенної інтоксикації, а вивчення їх концентраційних характеристик у динаміці травматичної хвороби головного мозку дозволить намітити шляхи керованої корекції, скласти об'єктивні уявлення про її тенденції та прогноз.

Дослідження СМ, як показників ендогенної інтоксикації дозволить отримати додаткову інформацію про характер метаболічних порушень та об'єктивно оцінити ступінь тяжкості травматичної хвороби.

Висновок

Поруч із клінічними проявами захворювання можна виділити наявність порушень гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, ендогенної інтоксикації (підвищений рівень перекисного окиснен-

ня ліпідів і середніх молекул) та відсутність порушень у процесах обміну оксиду азоту.

Перспективи подальших досліджень. Використання наведених нами алгоритмів діагностики кірково-вогнищевого синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми допоможе клініцистам у постановці адекватного діагнозу, а відтак і проведенні патогенетичної терапії з урахуванням його чільних клінічно-біохімічних особливостей.

Література

1. Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование и терапевтические аспекты отдаленных последствий черепно-мозговых травм: автореф. дис. на соиск. науч. степ. к.мед.н. / А.Н. Бицадзе. – Л., 1990. – 24 с.
2. Влияние гидроцефалии на структурно-функциональные взаимоотношения при отдаленных последствиях легкой черепно-мозговой травмы / В.Д. Деменко, В.А. Ярош, В.М. Нартон [и др.] // Пробл. мед. науки та освіти. – 2006. – № 1. – С. 55-56.
3. Волошин П.В. Неврологические аспекты периодизации черепно-мозговой травмы / П.В. Волошин, И.И. Шогам // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 25-27.
4. Времеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Времеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с.
5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1993. – № 3. – С. 138-140.
6. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П.П. Голиков, С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова [и др.] // Клини. лаб. диагност. – 1999. – № 9. – С. 17-18.
7. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Ж. неврол. и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 49-53.
8. Коновец В.М. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста / В.М. Коновец, А.П. Левицкий // Укр. биохим. ж. – 1973. – № 4. – С. 21-22.
9. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клини. и лаб. диагност. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
10. Самойлюк О.И. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы: автореф. дис. на соиск. науч. степ. к.мед.н. / О.И. Самойлюк. – К., 1979. – 25 с.
11. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбу-

- латов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
12. Цанаев Р.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот / Р.Г. Цанаев, Г.Г. Марков // Биохимия. – 1960. – Т. 25, № 1. – С. 151-159.
13. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / Є.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с.
14. Clark W.R. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: Properties and strategies for their removal / W.R. Clark, J.F. Winchester // Adv. Ren. Replace Ther. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 270-278.
15. Conrad A.I. Quantifying HIV-I RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities / A.I. Conrad, P. Scmidt, K. Syndulko // J. Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology. – 1995. – № 4. – P. 425-435.
16. Demolopoulos H.B. The free radical pathology and the microcirculation in the major, central nervous system disorders / H.B. Demolopoulos, E.S. Flamm, D.D. Pietronegro // Acta physiol. Scand. – 1980. – Suppl. 492. – P. 91-119.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ КОРКОВО-ОЧАГОВОМ СИНДРОМЕ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Б.В. Задорожная

Резюме. Приведены результаты исследования содержания нуклеиновых кислот, средних молекул (СМ), L-аргинина, активности нуклеаз, перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и содержания нитратов в моче больных в составлении с клинической симптоматикой доминирующего корково-очагового синдрома отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Ключевые слова: отдаленный период ЧМТ, церебрально-очаговый синдром, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, перекисное окисление липидов, средние молекулы, оксид азота.

CLINICOBIOCHEMICAL COMPARISONS IN CORTICOFOCAL SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA

B.V. Zadorozhna

Abstract. The author has submitted the results of the research of the content of nucleic acids, middle-sized molecules (MM), L-arginine, the activity of nucleases, lipid peroxidation (LPO) in the blood serum and the content of nitrates in the patients' urine as compared with the clinical symptomatology of the dominant corticofocal syndrome of a remote period of a craniocerebral trauma (CCT).

Key words: CCT remote period, corticofocal syndrome, nucleic acids, nucleases, lipid peroxidation, middle-sized molecules, nitric oxide.

Danylo Halyts'kiy National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 59-63

Надійшла до редакції 08.02.2012 року