

Клініко-біохімічні зіставлення при астенічному синдромі у віддалений період черепно-мозкової травми

Б.В. Задорожна

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведено результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, середніх молекул, L-аргініну, активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого астенічного синдрому у віддалений період черепно-мозкової травми.

Ключові слова: віддалений період черепно-мозкової травми, астенічний синдром, нуклеїнові кислоти, нуклеази, перекисне окиснення ліпідів, середні молекули, оксид азоту.

Вступ

Після перенесеної черепно-мозкової травми (ЧМТ) стан мозку потерпілого не завжди характеризується стабільністю. Сучасні уявлення про патогенез і прояви віддалених наслідків закритої ЧМТ дозволяють розглядати такі зміни як «хворобу регуляції», в основі якої лежать явища дезінтеграції функцій головного мозку (Коновалов А.Н. і соавт., 1998; Зозуля І.С., Бондар Т.С., 2005).

У віддалений період ЧМТ залишаються структурні та функціональні порушення головного мозку різного ступеня вираженості й характеру, які в несприятливих умовах можуть проявлятися патологічними синдромами (Курако Ю.Л., Букина В.В., 1989). Одним із провідних віддалених наслідків закритої ЧМТ є астенічний синдром (Шогама І.І. і соавт., 1991; Чикина Е.С., Левин В.В., 2005), який може призводити до значного зниження або навіть тимчасової втрати працездатності у цієї категорії хворих (Patten Y., 1992; King N.S., 1996).

Деякими дослідниками астенічний синдром був виділений як основний у віддалений період ЧМТ у 21% хворих (Мартынов Ю.С. і соавт., 2000), а при поєднаній ЧМТ військового часу він домінував у 85% хворих (Одинак М.М., Емельянов А.Ю., 1998).

Поки що особливості перебігу астенічного синдрому у віддалений період ЧМТ вивчені недостатньо. Залишається актуальним питання пошуку біохімічних показників, використання яких змогло б допомогти клініцистам доповнити існуючі уявлення про патогенетичні механізми формування астенічного синдрому у віддалений період ЧМТ, встановити адекватний діагноз, а відтак, і провести патогенетичну терапію з урахуванням основних клініко-біохімічних особливостей. Одним із таких напрямків є дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот, рівня середніх молекул (СМ), активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), обміну оксиду азоту.

Нами зроблена спроба вивчити особливості патогенезу астенічного синдрому

у віддалений період ЧМТ на основі зіставлення результатів клініко-неврологічного обстеження пацієнтів із травматичною хворобою головного мозку та дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

Об'єкт і методи дослідження

Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 47 пацієнтів у віддалений період ЧМТ, у яких у клінічній картині травматичної хвороби головного мозку домінував астенічний синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість і характер визначали на основі вивчення анамнезу та медичних даних лікувальних закладів, де хворі перебували на лікуванні в гострий період. Тяжкість травми визначали відповідно до прийнятої в Україні класифікації черепно-мозкових травм (Педаченко Є.Г. та співавт., 2007). Середній вік хворих становив $40,00 \pm 0,64$ року. Контрольну групу I становили 22 практично здорові особи середнього віку ($38,27 \pm 1,81$ року). 20 осіб віком $39,60 \pm 2,10$ року, які перенесли ЧМТ, але не мали ніяких проявів порушення функції мозку, увійшли до контрольної групи II. Хворі були обстежені через 0,5–20 років після моменту отримання травми, що дозволило охопити практично весь резидуальний період травматичної хвороби головного мозку.

Кров для дослідження брали із ліктьової вени натще. Вміст нуклеїнових кислот у сироватці крові визначали за методом, запропонованим Р.Г. Цанаєвим та Г.Г. Марковим (1960). Активність нуклеаз сироватки крові визначали за модифікованими спектрофотометричними мікрометодами (Коновец В.М., Левицкий А.П., 1973). Визначення продуктів ПОЛ у сироватці венозної крові проводили спектрофотометричним методом (Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И., 1981). Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували величину оптичної щільності. Вміст СМ у сироватці крові визначали скринінговим методом

(Габриєлян Н.И., Липатова В.И., 1993). Рівень L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладена реакція α -нафтолу з гіпобромідним реактивом (Веремеєнко К.Н. і др., 1988). Пробу сечі забирали з ранкової порції, вміст нітратів визначали за методом П.П. Голікова та співавторів (1999).

Результати та їх обговорення

Хворі з домінуючим у клінічній картині у віддалений період ЧМТ астенічним синдромом скаржилися на швидку стомлюваність, подразливість, погіршення пам'яті та уваги, зниження працездатності. При психологічному обстеженні виявлено підвищену виснаженість психічних процесів зі зниженням продуктивності праці, емоційну нестійкість. Часто в діагнозі відзначали схожий із астенічним астенонеротичний синдром, який, окрім астенії, проявлявся значною нестійкістю настрою та підвищеною збудливістю.

Астенічний синдром був основним у клінічній картині у віддалений період легкої ЧМТ: він виявлений у 46 (97,9%) хворих після перенесеного струсу головного мозку та 1 (2,1%) — після забою головного мозку легкого ступеня.

Психологічне дослідження виявляло розлади емоційно-вольової сфери: утруднення формування вольових зусиль, лабільність установок, деформацію стійкого життєвого стереотипу. Частіше астенічний синдром відзначали у хворих із давністю травми 1–5 років (42,6%), рідше — з давністю травми 10–20 років (25,5%), 6 міс — 1 рік (17%) та 5–10 років (14,9%).

Прояви астенічного синдрому переважали у пацієнтів обох статей молодого і середнього віку і становили: 38,3% у віці 40–49 років і по 21,3% у віці 30–39 років та <30 років (табл. 1).

Найчастіше астенічний синдром поєднувався із синдромом вегетативної дистонії — у 35 (74,5%) хворих.

Результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, СМ, L-аргініну, активності

нуклеаз, ПОЛ у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі здорових осіб та хворих із домінуючим астенічним синдромом у віддалений період ЧМТ наведено у табл. 2.

У хворих з астенічним синдромом простежувалася тенденція до підвищення вмісту ДНК у сироватці крові ($3,87 \pm 0,21$ мг/л), однак вона не носила ознак вірогідності ($p > 0,05$) щодо обох контрольних груп. Кількість РНК у сироватці крові цих пацієнтів вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала в 1,2 та 1,1 рази показники I та II контрольних груп відповідно і становила в середньому $524,6 \pm 19,2$ мг/л (див. табл. 2).

У обстежених пацієнтів простежувалася тенденція до підвищення активності лужних ДНКаза у сироватці крові ($15,32 \pm 0,16$ МО/мл), яка не носила ознак вірогідності ($p > 0,05$) щодо обох контрольних груп. Активність лужних РНКаз у периферичній крові хворих з астенічним синдромом ($14,75 \pm 0,45$ МО/мл) вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала (в 1,2 рази) показники I і II контрольних груп. При астенічному синдромі спостерігали деякий підйом активності кислих ДНКаза у сироватці крові до $13,96 \pm 0,34$ МО/мл, що однак не було вірогідним ($p > 0,05$) відносно як I, так і II групи контролю (див. табл. 2).

Як свідчать дані (див. табл. 2), активність кислих РНКаз у периферичній крові хворих з астенічним синдромом ($16,78 \pm 0,52$ МО/мл) була достовірно ($p < 0,05$) вищою (в 1,1 рази) від показників обох контрольних груп.

У периферичній крові хворих з астенічним синдромом рівень ПОЛ, становлячи в середньому $0,086 \pm 0,006$ ум. од., достовірно ($p < 0,05$) перевищував параметри обох контрольних груп (у 1,3 рази), а кількість СМ у сироватці крові вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала показники обох контрольних груп (у 1,4 рази) та становила в середньому $0,384 \pm 0,024$ ум. од.

Вміст L-аргініну у крові хворих з астенічним синдромом, в середньому становлячи $18,16 \pm 0,79$ мкг/мл, істотно не відрізнявся від показників I і II груп контролю ($p > 0,05$).

Як свідчать дані (див. табл. 2), у групі хворих з астенічним синдромом вміст нітратів у сечі, становлячи в середньому $0,999 \pm 0,230$ мкмоль/л, істотно не перевищував значення, отримані у обох групах контролю ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані нами дані показують, що у хворих у віддалений період ЧМТ із домінуючим астенічним синдромом вірогідних змін вмісту ДНК у сироватці крові порівняно з контролем I і II не реєструється, а спостерігається лише достовірний ріст РНК. Це можна пояснити тим, що зазначений післятравматичний синдром в основному є наслідком легких ЧМТ, за яких відсутні виражені органічні ураження головного мозку.

Вірогідний ріст кількості РНК у всіх обстежених хворих дозволяє припустити, що при травматичній хворобі головного мозку має місце ураження нейрональної цитоплазми, до складу якої входить РНК, без порушення цілісності ядра клітини (достовірні зміни ДНК у цих хворих порівняно з групами контролю відсутні).

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

Відомо, що нуклеази є ферментами, які беруть участь у розпаді та синтезі нуклеїнових кислот, що і пояснює, на нашу думку, аналогічну до нуклеїнових кислот динаміку змін їхньої активності. Окрім цього, можна припустити, що виявлений нами ріст активності РНКаз сироватки венозної крові у хворих із домінуючим посттравматичним астенічним синдромом може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок підвищення руйнування його клітин у відповідь на дію пошкоджувальних факторів.

ПОЛ у здоровому організмі існує на визначеному постійному рівні та суттєво змінюється при патологічних станах. Значне підвищення інтенсивності вільноради-

кального 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 ліпідно-білкової взаємодії із подальшим порушенням проникності мембран і виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс. У результаті зазначених процесів спостерігається прогресуючий розвиток поліорганної недостатності, що замикає порочне коло ендотоксикозу. Ендогенна інтоксикація є більш вираженою у хворих із наслідками середньотяжких і тяжких ЧМТ, за наявності виражених органічних уражень мозку, що істотно обтяжує перебіг посттравматичних синдромів.

Незалежно від провідного посттравматичного синдрому у всіх обстежених у віддалений період ЧМТ наявний синдром посттравматичної ендогенної інтоксикації. В основі його формування лежать порушення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, тобто порушення проникності та цілісності нейрональних мембран клітин головного мозку і накопичення у крові й тканинах продуктів ПОЛ. Продукти ПОЛ у цьому разі — не лише показник тяжкості травматичної хвороби головного мозку, але і фактор патогенезу, що викликає додаткові порушення проникності й функції клітинних мембран та поглиблює метаболічні зсуви і структурні ушкодження.

Підйом рівня СМ при астенічному синдромі підтверджує наявність у всіх пацієнтів із травматичною хворобою головного мозку прогресуючих метаболічних порушень. Наші дані зіставні з даними інших авторів, які довели, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про тяжкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг (Clark W.R., Winchester J.F., 2003; Корякіна Е.В., Белова С.В., 2004).

Дослідження СМ як показників ендогенної інтоксикації дозволило отримати додаткову інформацію про характер метаболічних порушень при домінуючому посттравматичному астенічному синдромі та об'єктивно оцінити ступінь тяжкості травматичної хвороби.

Відомо, що оксид азоту підвищує стійкість тканини головного мозку до ішемії. При виникненні гіпоксії нейронів головного мозку значна частина синтезованого з L-аргініну оксиду азоту накопичується саме в мозковій тканині, щоб забезпечити протекцію від наявної ішемізації (Шаповал Л.Н., Сагач В.Ф., 2002). За даними вмісту L-аргініну в периферичній крові та нітратів у сечі у пацієнтів із домінуючим астенічним синдромом порушення обміну оксиду азоту нами не виявлено.

Висновки

Паралельно із клінічними проявами захворювання у пацієнтів у віддалений період ЧМТ можна виявити порушення гомеостазу нуклеїнових кислот (високий вміст РНК при нормальному вмісті ДНК) і нуклеаз (високий вміст РНКаз при нормальному вмісті

Таблиця 1 Розподіл обстежених хворих з астенічним синдромом за віком і статтю

Вік, роки	Кількість хворих					
	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<30	6	12,8	4	8,5	10	21,3
30–39	9	19,2	1	2,1	10	21,3
40–49	8	17,0	10	21,3	18	38,3
>50	5	10,6	4	8,5	9	19,1
Усього	28	59,6	19	40,4	47	100,0

Таблиця 2 Вміст ДНК, РНК, нуклеаз, ПОЛ, СМ, L-аргініну у венозній крові та нітратів у сечі хворих з астенічним синдромом у віддалений період ЧМТ та осіб груп контролю

Досліджуваний показник	Хворі з синдромом		
	вегетосудинної дистонії	Контроль I	Контроль II
ДНК, мг/л	$3,87 \pm 0,21$	$3,63 \pm 0,15$	$3,69 \pm 0,19$
РНК, мг/л	$524,6 \pm 19,2^*$	$423,6 \pm 15,8$	$462,7 \pm 19,2$
Лужна ДНКаза, МО/мл	$15,32 \pm 0,16$	$14,81 \pm 0,84$	$14,89 \pm 0,17$
Лужна РНКаз, МО/мл	$14,75 \pm 0,45^*$	$12,59 \pm 0,96$	$12,77 \pm 0,10$
Кисла ДНКаза, МО/мл	$13,96 \pm 0,34$	$13,19 \pm 0,71$	$12,44 \pm 0,13$
Кисла РНКаз, МО/мл	$16,78 \pm 0,52^*$	$14,60 \pm 0,81$	$14,79 \pm 0,26$
ПОЛ, ум. од.	$0,086 \pm 0,006^*$	$0,065 \pm 0,006$	$0,067 \pm 0,003$
СМ, ум. од.	$0,384 \pm 0,024^*$	$0,281 \pm 0,031$	$0,282 \pm 0,026$
L-аргінін, мкг/мл	$18,16 \pm 0,79$	$19,15 \pm 0,52$	$19,19 \pm 0,29$
Нітрати сечі, мкмоль/л	$0,999 \pm 0,230$	$0,595 \pm 0,049$	$0,611 \pm 0,039$

*Вірогідна відмінність порівняно із I та II групами контролю.

ДНКаз), наявність ендогенної інтоксикації (підвищений рівень ПОЛ і СМ) та відсутність порушень обміну оксиду азоту.

Сподіваємося, що використання наведених нами алгоритмів діагностики астеничного синдрому у віддалений період ЧМТ допоможе клініцистам у встановленні адекватного діагнозу, а відтак, і у проведенні патогенетичної терапії з урахуванням його чільних клініко-біохімічних особливостей.

Список використаної літератури

- Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.** (1988) Протеолиз в норме и при патологии. Киев, Здоров'я, 198 с.
- Габризян Н.И., Липатова В.И.** (1993) Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лаб. дело, 3: 138–140.
- Голиков П.П., Матвеев С.Б., Пахомов Г.В. и др.** (1999) Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните. Клин. лаб. диагностика, 9: 17–18.
- Зозуля І.С., Бондар Т.С.** (2005) Особливості реабілітації хворих з психоемоційними розладами в динаміці стресу головного мозку. Укр. мед. часопис, 3 (47): 57–59.
- Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. и др.** (1998) Клиническое руководство по черепно-мозговой травме, т. 1. Москва, Антидор, 553 с.
- Коновец В.М., Левицкий А.П.** (1973) Щелочная и кислая рибонуклеазы слюны людей разного возраста. Укр. биохим. журн., 4: 453–456.
- Корякина Е.В., Белова С.В.** (2004) Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). Клин. лаб. диагностика, 3: 3–8.
- Курако Ю.Л., Букина В.В.** (1989) Легкая закрытая черепно-мозговая травма. Здоров'я, К., 160 с.
- Мартынов Ю.С., Сурская Е.В., Малкова Е.В. и др.** (2000) Катамнез больных, оперированных по поводу травматических субдуральных гематом. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 100 (2): 23–26.
- Одинак М.М., Емельянов А.Ю.** (1998) Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм. Воен.-мед. журн., 319 (1): 46–51.

Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. (2007) Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги. ВАРТА, Київ, 312 с.

Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. (1981) Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лаб. дело, 4: 209–211.

Цанаев Р.Г., Марков Г.Г. (1960) К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот. Биохимия, 25 (1): 151–159.

Чикина Е.С., Левин В.В. (2005) Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии. Врач, 11: 12–15.

Шаповал Л.Н., Сагач В.Ф. (2002) Роль оксида азота в нервном контроле функции кровообращения. Арх. клин. эксп. мед., 11(1): 39–44.

Шогам И.И., Мелихов М.С., Череватенко Г.Ф., Чантурия Н.И. (1991) Отдаленные последствия легких закрытых черепно-мозговых травм: частота, течение, критерии состояний компенсации и декомпенсации. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 6: 55–59.

Clark W.R., Winchester J.F. (2003) Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: properties and strategies for their removal. Adv. Ren. Replace Ther., 10(4): 270–278.

King N.S. (1996) Emotional, neuropsychological, and organic factors: their use in the prediction of persisting postconcussion symptoms after moderate and mild head injuries. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 61(1): 75–81.

Patten Y. (1992) Neurological Differential Diagnosis: An Illustrated Approach. Springer-Verlag, Berlin, 292 p.

Клинико-біохімічні сопоставлення при астеничному синдромі в віддалений період черепно-мозгової травми

В.В. Задорожня

Резюме. Приведены результаты исследования содержания нуклеиновых кислот,

средних молекул, L-аргинина, активности нуклеаз, перекисного окисления липидов в сыворотке крови и содержания нитратов в моче больных в сопоставлении с клинической симптоматикой доминирующего астенического синдрома в отдаленный период черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: отдаленный период черепно-мозговой травмы, астенический синдром, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, перекисное окисление липидов, средние молекулы, оксид азота.

Clinical and biochemical correlates in patients with asthenic syndrome in the remote period of craniocerebral trauma

B.V. Zadorozhna

Summary. Concentration of nucleic acids, middle mass molecules, L-arginine, activities of nucleases, lipid peroxidation processes were evaluated in blood serum. Urine nitrate-anion concentrations in urine in patients in remote period of craniocerebral trauma and changes of mentioned parameters were analyzed in the correspondence with clinical signs of dominant asthenic syndrome.

Key words: remote period of craniocerebral trauma, asthenic syndrome, nucleic acids, nucleases, lipid peroxidation, middle mass molecules, nitric oxide.

Адреса для листування:

Задорожна Божена Володимирівна 79013, Львів, вул. Карпінського, 3/5 Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, факультет післядипломної освіти, кафедра невропатології та нейрохірургії E-mail: anzador@rambler.ru

Реферативна інформація

Йогурт способен изменять активность мозга



На международной встрече, посвященной заболеваниям пищеварительной системы (Digestive Disease Week), прошедшей в Сан-Диего, США, ученые из Калифорнийского университета (University of California), Лос-Анджелес, США, сообщили о результатах своих последних исследований, согласно которым изменение микрофлоры кишечника под влиянием пробиотических продуктов приводит к изменению эмоционального состояния.

Ранее в доклинических исследованиях уже отмечалось влияние кишечной микрофлоры на центральные сигнальные механизмы и эмоциональное поведение у животных. Ученые под руководством доктора Кирстен Тиллич (Kirsten Tillisch) доказали, что регулярное употребление пробиотических молочных продуктов способно изменять эмоциональный ответ на негативные стимулы.

В исследовании приняли участие 45 женщин в возрасте 18–50 лет без психиатрической или соматической патологии. Участники распределили на три группы. Женщины 1-й группы не употребляли йогурт, 2-й — употребляли по 125 г йогурта без

пробиотических культур 2 раза в день, 3-й — по 125 г йогурта, который содержал *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* и *L. Lactis* 2 раза в день. В конце исследования участникам проводили функциональную магнитно-резонансную томографию для определения активности мозга в ответ на отрицательные эмоции по степени насыщения кислородом крови отдельных его участков. Исследователи выявили, что у женщин, употреблявших пробиотический йогурт, ответ на негативные стимулы был наиболее низким по сравнению с участницами из групп, употреблявших непобиотический йогурт ($p=0,016$) или не употреблявших его вообще ($p=0,002$). Изменения активности наблюдались в области цингулярной извилины, префронтальной коры и миндалевидного тела.

Ученые подчеркивают, что трудно делать окончательные выводы, опираясь только на результаты такого небольшого исследования, но надеются, что оно станет маленьким шагом на пути к пониманию взаимосвязи эмоционального состояния и пробиотических изменений микрофлоры кишечника.

Petrochko C. (2012) Probiotic Gut Effects May Alter Brain Activity. May 27 (<http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/DDW/32944>).

Юлия Котикович