

Метаболические изменения у пациентов с ишемическими поражениями головного мозга при создании дистракционного регенерата костей свода черепа

А. Т. Худяев, М. В. Стогов, С. Н. Лунева, А. Н. Дьячков, О. Г. Прудникова

Metabolic changes in patients with the brain ischemic involvements for formation of the distraction regenerated bone of cranial vault bones

A. T. Khudiyayev, M. V. Stogov, S. N. Luneva, A. N. Diachkov, O. G. Prudnikova

ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова»
Минздравсоцразвития РФ (директор — д. м. н. А. В. Губин)

В динамике реабилитации пациентов с ишемическим инсультом головного мозга с применением метода управляемого чрескостного остеосинтеза было изучено содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, продуктов энергообмена и белкового спектра в сыворотке крови.

Ключевые слова: инсульт головного мозга, дистракционный остеосинтез, биохимия крови.

The content of low-molecular and mean-molecular weight substances, energy-metabolism products, and protein spectrum in blood serum has been studied in the dynamics of rehabilitation of patients with the brain ischemic insult using the technique of controlled transosseous osteosynthesis.

Keywords: the brain insult, distraction osteosynthesis, blood biochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема реабилитации больных с ишемическими поражениями головного мозга является актуальной не только из-за увеличения данной категории пациентов, но и в связи с отсутствием эффективных способов лечения, направленных на улучшение кровоснабжения головного мозга.

Среди нетравматических состояний, приводящих к ишемии головного мозга, на первый план выступают инсульты и инфаркты мозга. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин ограничения трудоспособности и составляет 3,2 на 10000 населения. Цереброваскулярные заболевания являются второй после ишемической болезни сердца причиной инвалидности при заболеваниях системы кровообращения [2, 7, 9, 15].

В ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» разработан метод лечения больных с последствиями нарушений мозгового кровообращения, основанный на использовании управляемого чрескостного остеосинтеза [12]. В эксперименте показано, что дозированное перемещение трансплантата в дефекте

костей свода черепа сопровождается образованием в диастазе дистракционного регенерата, сосудистая сеть которого формируется из сосудов костного ложа и сосудов, реваскуляризирующих регенерат. При этом рост и развитие кровеносных сосудов происходит не только в зоне костеобразования, но и в мозговой ткани, не испытывающей непосредственного воздействия дистракции [3].

Использование метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа в сочетании с консервативным лечением больных с последствиями ишемического поражения головного мозга различного генеза выявило определенные преимущества по сравнению с консервативным методом лечения [10]. При этом сведения о характере изменения метаболических реакций организма пациентов в данных условиях отсутствуют.

Цель исследования — анализ изменений метаболического статуса пациентов с последствиями ишемического поражения головного мозга в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биохимические исследования проведены у 25 пациентов (возраст 20–66 лет) с ишемическим инсультом головного мозга (на проведение исследований получено разрешение комитета по этике при ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ).

Всем пациентам проводили лечение последствий ишемических поражений путем формирования дистракционного регенерата костей свода черепа (срок между перенесенным инсультом и наложением аппарата составлял от 6 месяцев до 3 лет). Для этого над очагом

патологических изменений головного мозга формировали трепанационное отверстие, в котором аппаратом наружной фиксации костей черепа путем перемещения костного лоскута создавали дистракционный регенерат. Динамика клинико-неврологических изменений у пациентов в постоперационном периоде характеризовалась значительным улучшением двигательных, речевых и когнитивных функций центральной нервной системы, сопровождавшихся значительным повышением уровня социальной адаптации больных.

Для характеристики уровня эндогенной интоксикации у пациентов в плазме крови и эритроцитах изучали содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), олигопептидов (ОП). Отдельно рассчитывалось процентное содержание катаболического пула ВНСММ. Для оценки энергетического обмена в сыворотке крови определяли концентрацию пировиноградной (ПВК) и молочной (МК) кислот. Антиоксидантное звено оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. С целью

выявления показателей, позволяющих оценивать степень повреждения тканей головного мозга после перенесенного инсульта, изучали активность сывороточных ферментов: креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Активность ферментов, концентрацию МК определяли на анализаторе Stat Fax® 1904 Plus (США), используя наборы фирмы Vital Diagnostic (Санкт-Петербург). Содержание олигопептидов находили по методу Лоури [11], пировиноградной кислоты по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, ВНСММ — по Малаховой [11]. Активность супероксиддисмутазы находили модифицированным методом Nishikimi N. [1]. Общий белок сыворотки крови определяли биуретовым методом, электрофорез белковых фракций и изоферментов КК проводили на агарозных пластинках фирмы Beckman&Coulter.

Для оценки статистически значимых различий полученных результатов с дооперационными значениями и с нормой использовали непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика содержания продуктов распада в плазме крови пациентов в динамике лечения представлена в таблице 1. Нами выявлено, что до начала лечения у обследованных пациентов уровень катаболических продуктов среди ВНСММ в плазме крови был на 61% выше относительно значений нормы ($p = 0,05$), достоверно повышено было также и содержание в плазме общего уровня ВНСММ. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым высокий уровень ВНСММ обнаруживался при состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей вне зависимости от ее генеза [6], в том числе и у больных с разными формами инсульта [13].

Согласно современным представлениям, основная причина накопления в плазме крови ВНСММ (при сохранении нормального уровня гломерулярной фильтрации) связана с усиленным их образованием в тканях и органах. В условиях ишемии механизмы активации катаболических процессов достаточно хорошо изучены. Пусковым звеном является недостаточность кислорода, которая приводит к угнетению клеточного дыхания, в результате чего процессы биосинтеза

замедляются, а реакции катаболизма, среди которых преобладают процессы протеолиза, активизируются. Это приводит к разрушению липидного компонента, как плазматической мембраны, так и мембран органелл. В результате нарушения целостности и проницаемости мембран продукты белкового распада переходят в кровь. При этом среди ВНСММ преобладают олигопептиды — «осколки» белковых молекул, обладающие высокой биологической активностью. В условиях избыточного накопления ОП проявляют выраженное токсичное действие, направленное, прежде всего, на клетки крови, ингибируя в них ферментативные реакции, вызывая состояние иммунодепрессии и т. д. [5]. В связи с этим интенсивность прироста концентрации продуктов катаболического распада в плазме крови у пациентов после перенесенного инсульта отражают степень тяжести метаболических изменений, а в прогностических целях длительное сохранение высоких значений этих показателей является неблагоприятным признаком.

В этом плане необходимо проследить за изменением концентрации ВНСММ и олигопептидов в плазме

Таблица 1

Содержание ВНСММ, процент их катаболического пула (катВНСММ) и уровень олигопептидов (ОП) в плазме крови у пациентов в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа (медиана; объем выборки; 25÷75-й процентиля)

	ВНСММ, уд. ед.	катВНСММ, %	ОП, мкмоль/л
Норма	10,6; 19 (9,4÷11,1)	14,0; 19 (11,8÷15,2)	336; 19 (311÷362)
До операции	12,4** ; 19 (10,3÷14,7)	22,5** ; 19 (21,5÷24,7)	327; 19 (276÷489)
Преддистракционный период	<u>8,3</u> ; <u>7 (6,8÷10,9)</u>	17,5* ; 7 (15,3÷24,2)	312; 7 (243÷354)
Дистракция 2-я неделя	11,9; 10 (9,4÷14,9)	22,9** ; 10 (19,8÷23,20)	306* ; 10 (288÷309)
Дистракция 6-я неделя	9,3; 4 (8,1÷11,7)	22,0* ; 4 (18,8÷25,1)	258** ; 4 (180÷300)
Период фиксации	13,2* ; 12 (10,1÷15,1)	22,4** ; 12 (20,9÷26,1)	366 ; 12 (288÷372)
После снятия аппарата	13,3* ; 4 (11,6÷15,7)	21,5** ; 4 (19,9÷23,20)	327 ; 4 (306÷342)

Примечание. **Жирным шрифтом** выделены значения, отличающиеся от нормы при: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$. Подчеркнуты значения, отличающиеся от дооперационного уровня при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Содержание ВНСММ, уровень олигопептидов (ОП) и активность СОД в эритроцитах пациентов в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа (медиана; объем выборки; 25÷75-й процентиля)

	ВНСММ, уд. ед.	ОП, мкмоль/л	СОД, мкМ НСТ*10 ⁹ Эр/мин
Норма	14,4; 17 (13,3÷15,0)	210; 17 (156÷228)	20,3; 12 (19,0÷24,7)
До операции	14,6; 15 (12,7÷15,2)	243**; 15 (237÷276)	25,1; 15 (10,4÷30,8)
Преддистракционный период	<u>11,1**;</u> 7 (9,2÷11,7)	246*; 6 (216÷267)	26,2**; 7 (25,1÷37,8)
Дистракция 2-я неделя	11,9; 10 (11,0÷14,0)	<u>228;</u> 10 (201÷237)	34,8*; 9 (25,6÷39,0)
Дистракция 6-я неделя	9,3**; 4 (7,6÷11,1)	<u>210;</u> 3 (198÷222)	38,1**; 4 (35,0÷45,5)
Период фиксации	13,7; 12 (12,7÷15,7)	234**; 12 (222÷267)	36,8**; 12 (33,1÷39,5)
После снятия аппарата	14,1; 4 (13,0÷15,5)	264*; 4 (243÷279)	48,5**; 3 (37,8÷50,8)

Примечание. см. табл. 1.

крови и эритроцитах у обследованных нами пациентов. Так, в преддистракционный период и на этапе дистракции мы отмечали положительную динамику изменения данных показателей (табл. 1, 2). На этапе дистракции у пациентов происходило снижение содержания ВНСММ и ОП как в плазме, так и в эритроцитах, при этом процент катаболических продуктов среди ВНСММ плазмы оставался высоким. На этапе фиксации наблюдался рост уровня ВНСММ в плазме крови. На всех этапах лечения происходило статистически значимое увеличение активности эритроцитарной СОД, что свидетельствовало об активации защитных антиокислительных механизмов, формирующих устойчивость эритроцитов к действию токсических агентов, накапливающихся в крови пациентов в постинсультном периоде.

Для оценки степени гипоксии у обследованных пациентов мы изучали содержание в сыворотке крови продуктов гликолиза — МК и ПВК. Известно, что свидетельством развивающейся гипоксии является рост концентрации в сыворотке крови этих метаболитов, в основном — МК. Наши результаты показали, что состояние энергообмена у пациентов в постинсультный период характеризовалось преобладающим накоплением ПВК в сыворотке крови. Такая картина связана, на наш взгляд, с особенностью энергетических процессов в головном мозге. Известно, что энергетический обмен данного органа имеет аэробную направленность, и, в частности, преобладающий в головном

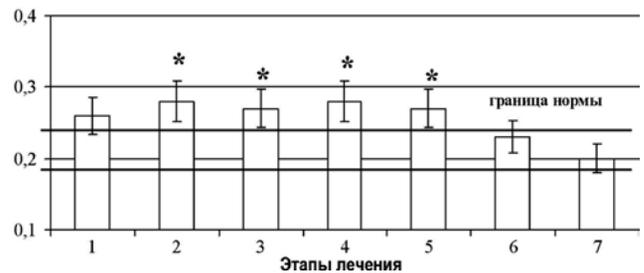


Рис. 1. Концентрация ПВК в сыворотке крови пациентов в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа: 1 — до операции; 2 — преддистракционный период; 3–2-я неделя дистракции; 4–4-я неделя дистракции; 5–6-я неделя дистракции; 6 — середина фиксации; 7 — снятие аппарата; * — достоверность по сравнению с нормой при $p \leq 0,05$

мозге путь окисления глюкозы — аэробный гликолиз [4]. При использовании метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа у пациентов с последствиями инсульта происходила значительная интенсификация окислительных процессов, что сопровождалось снижением концентрации МК и повышением уровня ПВК в сыворотке крови на этапе дистракции (рис. 1).

Нами также выявлено, что после перенесенного инсульта у пациентов наблюдалось снижение уровня общего белка и альбумина сыворотки крови (табл. 3).

Таблица 3

Содержание общего белка и белковых фракций (г/л) в сыворотке крови пациентов в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа (медиана; объем выборки; 25÷75-й процентиля)

	Общий белок	Альбумины	α -1 глобулины	α -2 глобулины	β -глобулины	γ -глобулины
Норма	73,0 72,5÷76,5	46,7 43,9÷49,9	2,1 2,0÷2,1	7,2 7,0÷7,6	7,7 7,2÷8,6	10,6 9,2÷11,4
До операции	70,2* 55,6÷71,8	40,8* 28,9÷57,4	2,3 1,5÷3,7	7,9 6,2÷15,0	8,4 5,5÷17,3	10,5 6,8÷16,0
Преддистракционный период	65,3** 60,0÷68,9	38,5** 34,1÷40,1	2,3* 2,3÷2,7	7,3 6,0÷8,9	8,4 6,3÷12,6	7,7* 6,1÷11,5
Дистракция 2 недели	71,1 60,0÷78,4	42,9* 34,4÷52,1	2,5* 2,0÷3,2	8,7* 5,6÷11,6	6,4 5,0÷11,4	8,7* 6,8÷11,2
Дистракция 6 недель	71,6 67,6÷76,8	46,1* 41,9÷48,9	2,1 1,8÷2,3	7,4 4,8÷8,1	8,4 7,2 ÷9,7	8,3* 6,2÷12,3
Период фиксации	72,4 62,4÷77,7	43,5* 38,6÷46,9	2,3 1,8÷2,8	8,5* 6,3÷9,7	6,9 5,7÷15,1	8,4* 6,0÷12,1
После снятия аппарата	72,1 60,0÷80,0	44,9 40,1÷47,1	2,2 1,7÷2,5	8,4 5,9÷11,7	8,3 5,4÷10,0	8,1* 6,5÷9,4

Примечание: см. табл. 1.

В преддистракционный период и на этапе дистракции происходило изменение белкового спектра сыворотки крови: содержание общего белка постепенно восстанавливалось, однако содержание белков острой фазы (α -1 и α -2 глобулины) у пациентов в ходе дистракции было выше нормы. Параллельно росту α -глобулинов прослеживалась тенденция к снижению γ -глобулиновой фракции, что свидетельствовало о развитии в постоперационном периоде иммунодепрессии. К концу дистракции реактивные изменения белкового спектра исчезали: нормализовался уровень общего белка, альбуминов, α -глобулинов. На этапе фиксации и после снятия аппарата наблюдалось увеличение α 2-глобулиновой фракции, содержание γ -глобулинов оставалось ниже нормы. На момент окончания лечения уровень общего белка, альбумина и острофазных белков находился в пределах нормы.

В целях поиска специфических маркеров для лабораторной оценки состояния пациентов с ишемическими поражениями головного мозга в период их реабилитации с использованием метода управляемого дистракционного остеосинтеза нами изучалась активность некоторых ферментов сыворотки крови (табл. 4). На возможность использования ферментов в диагностике повреждений тканей головного мозга указывают некоторые литературные данные, согласно которым, в частности, при нарушениях мозгового кровотока наблюдается повышение активности КК [8, 14].

Таблица 4

Активность лактатдегидрогеназы и креатинкиназы в сыворотке крови пациентов в период реабилитации с использованием метода дистракционного остеосинтеза костей свода черепа (медиана; объем выборки; 25÷75-й процентиля)

	ЛДГ, Е/л	КК, Е/л
Норма	301 (225÷450)	80,0 (0÷190,0)
До операции	285; 20 (138÷477)	65,7; 19 (15,7÷139,0)
Преддистракционный период	327; 7 (255÷378)	112,9; 7 (13,0÷202,0)
Дистракция 2-я неделя	262; 11 (230÷342)	40,1; 11 (16,8÷117,8)
Дистракция 6-я неделя	229; 4 (77÷359)	38,3; 4 (25,5÷211)
Период фиксации	286; 12 (207÷367)	52,7; 12 (22,2÷140,0)
После снятия аппарата	316; 4 (238÷352)	89,5; 4 (21,7÷106,9)

Примечание: см. табл. 1.

Проведенные нами исследования не выявили увеличения активности КК, а также ЛДГ у обследованных пациентов. Так, активность КК на сроках наблюдения не превышала 139 Е/л, а в изоферментном спектре появления мозговой фракции КК (ВВ-КК) также не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов, перенесших ишемический инсульт головного мозга, достаточно длительное время (более 6 месяцев после перенесенного инсульта) сохранялась повышенная концентрация продуктов катаболических реакций (протеолиз, перекисное окисление) в плазме крови. Данные продукты распада, обладая токсическими свойствами, могут нарушать процессы метаболизма как непосредственно в тканях ишемизированного органа, так и в тканях, не затронутых ишемией (вторичное повреждение). В частности, продукты протеолиза, входящие в состав ВСНММ, длительно циркулирующие в крови пациентов, перенесших инсульт, вызывают изменения метаболизма клеточных элементов крови, и, прежде всего, эри-

троцитов, что, в конечном итоге, может приводить к нарушению их кислородпереносящей функции (что в целом дополнительно усиливает гипоксию тканей, третичное повреждение).

В этих условиях использование метода управляемого дистракционного остеосинтеза у пациентов, перенесших инсульт, позволяет достигнуть положительного метаболического эффекта, в основе которого, на наш взгляд, лежит нормализация энергетического обмена в тканях ишемизированного органа. Это приводит к восстановлению белкового баланса (за счет снижения протеолиза), активации антиокислительной системы, что, в свою очередь, предупреждает развитие вторичных и третичных повреждений, вызванных токсическими эффектами продуктов протеолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Векслер Б. М. Характеристика системы перекисного окисления липидов крови в семьях больных ишемической болезнью сердца: дис... канд. биол. наук. СПб., 1995. 76 с.
2. Гафуров Р. Ф., Аскарлова З. 3. Организация медико-социальной помощи больным с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения // Современные проблемы медицины и биологии: материалы XXX науч.-практ. конф. Курган, 1998. С. 15–16.
3. Дьячков А. Н. О некоторых возможностях чрескостного остеосинтеза в краниохирургии (экспериментальное обоснование) // Гений ортопедии. 1998. № 4. С. 37–41.
4. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ, 2000. 688 с.
5. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кишкун [и др.] // Воен.-мед. журнал. 1990. № 2. С. 41–44.
6. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клини. лаб. диагностика. 2004. № 3. С. 3–7.
7. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы: рук. для врачей / Под ред. А. Ю. Макарова. СПб.: Золотой век, 1998. 602 с.
8. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Биохимические анализы в клинике. М.: МИА, 1998. 303 с.
9. Никифоров Б. М. Клинические лекции по неврологии и нейрохирургии. СПб.: Питер, 1999. 352 с.
10. Прудникова О. Г. Лечение больных с ишемическими поражениями головного мозга путем формирования дистракционного регенерата костей свода черепа: дис... канд. мед. наук. Курган, 2002. 159 с.

11. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003. 736 с.
12. Шевцов В. И., Худяев А. Т., Люлин С. В. Итоги и перспективы развития нейрохирургии в РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова // Гений ортопедии. 2006. № 4. С. 24–29.
13. Яворская В. А., Белоус А. М., Мохамед А. Н. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. 2000. № 1. С. 48–51.
14. Serum creatine-kinase levels in cerebral vascular disease / J. Acheson [et al.] // R. Westhead. 1965. No 1. P. 1306.
15. Wyller T. Prevalence of stroke and stroke related disability // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 866–867.

Рукопись поступила 12. 10. 10.

Сведения об авторах:

1. Стогов Максим Валалерьевич — ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, клинично-экспериментальный лабораторный отдел, д. б. н.
2. Лунева Светлана Николаевна — ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, руководитель клинично-экспериментального лабораторного отдела, д. б. н., профессор.
3. Дьячков Александр Николаевич — ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, заместитель директора по научно работе, д. м. н., профессор.
4. Прудникова Оксана Германовна — ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической вертебрологии и нейрохирургии, к. м. н.



ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА РЕАБИЛИТАЦИИ

Трости, костыли, ходунки
Инвалидные коляски
Санитарные приспособления
Противопролежневые матрасы

ПРЕВОСХОДНЫЕ ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ КАЧЕСТВА
УДОБСТВО В ЕЖЕДНЕВНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ПРОСТОТА ОБСЛУЖИВАНИЯ И САНИТАРНОЙ
ОБРАБОТКИ

КОМПАКТНОСТЬ И МАНЕВРЕННОСТЬ
РЕГУЛИРУЕМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ И ПРАКТИЧНОСТЬ
ТРАНСПОРТАБЕЛЬНОСТЬ И МИНИМАЛЬНЫЙ ВЕС
НАДЕЖНОСТЬ, ПРОЧНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



ООО «НИКАМЕД»

Россия, 127015, Москва, Бумажный проезд, 14, стр. 2

Отдел продаж: (495) 609-63-33 (многоканальный),

факс: (495) 609-62-02

E-mail: sales@nikamed.ru

www.nikamed.ru



ЕДИНАЯ СПРАВОЧНАЯ СЛУЖБА
Москва (495) 77-55-000
Санкт-Петербург (812) 333-11-33
www.orteka.ru