

УДК 616.831-005.8:[616.J5-018.5+
616.839]-071-08

Н.Н. Усова¹, Н.В. Галиновская²,
А.И. Грицук², Л.А. Лемешков¹,
В.Я. Латышева²

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

¹У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Представлены результаты обследования пациентов молодого возраста с инфарктом головного мозга в процессе традиционной терапии и с применением цераксона. Объективизирована клиническая картина заболевания, изучены показатели антиоксидантной активности сыворотки крови и вегетативного статуса. Показано, что группа лиц с инфарктом мозга в молодом возрасте неоднородна, антиоксидантная активность крови зависит от величины поражения головного мозга и вегетативного статуса. Применение цераксона приводит к выраженной активации симпатического звена вегетативной нервной системы и к некоторому усилению парасимпатических влияний, что сочетается с изменениями антиоксидантного статуса организма.

Ключевые слова: инфаркт мозга, антиоксиданты, вегетативный статус, цераксон

Введение

Проблема цереброваскулярных заболеваний из года в год становится все более актуальной. Повсеместная тенденция к постарению населения, значительные трудовые потери и выход на второе место случаев летального исхода от сосудистых заболеваний головного мозга среди общих причин смертности населения, определяет актуальность, научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы.

Анализ заболеваемости инсультом в различных регионах России (по данным национального регистра инсульта) выявил значительные колебания показателей (от 2,6 до 7,43 на 1000 жителей в год) [1, 2]. В Республике Беларусь смертность от острого нарушения мозгового кровообращения в 2008 г. составила 1,2 случая на 1000 населения [3]. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. Треть из всех больных, перенесших инсульт, составляют лица трудоспособного возраста, при этом к труду возвращается только

каждый четвертый [1, 2]. Отмечается рост заболеваемости мозговым инсультом среди лиц трудоспособного возраста. Согласно различным литературным данным, около 10% больных инфарктом мозга в мире приходится на лиц в возрасте до 45 лет и только около 20% пациентов возвращаются к труду [1].

Согласно современным представлениям, нервная, иммунная и эндокринная системы представляют собой единую функциональную взаимозависимую организацию контроля гомеостаза. Ее функция характеризуется рядом величин, одними из которых являются результирующие функционирования вегетативной нервной системы (вегетативный тонус и вегетативная реактивность). Динамика этих показателей позволяет регистрировать сбои в системе регуляции гомеостаза на различных его уровнях [4].

Ишемическое повреждение головного мозга является динамическим процессом, в котором важное место занимает развитие оксидантного стресса и повреждения клеток свободными радикалами

[5]. Выраженность и направленность этого процесса зависит от величины инфаркта головного мозга [2]. В последнее время установлено, что действие прооксидантов имеет важное физиологическое значение в осуществлении внутриклеточной передачи сигнала и более правильно говорить об антиоксидантно-прооксидантном равновесии в организме или редокс-гомеостазе клеток [6].

Одним из важнейших ферментов антиоксидантной защиты клеток является супероксиддисмутаза, катализирующая превращение высоко реакционного супероксид-анионрадикала в менее активную перекись водорода и молекулярный кислород [6, 7].

Учитывая наличие в рамках «ишемического каскада» большого количества патохимических реакций [5], постоянно ведутся поиски препарата оказывающего комплексное действие на механизмы патогенеза. Среди церебропротекторов наибольшее количество рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний третьей фазы прошел цераксон (цитиколин) [8]. Он предупреждает развитие феномена глутаматной эксайтотоксичности путем уменьшения высвобождения из аксональных терминалей эксайтотоксинов, стимулирует обратный внутриклеточный захват глутамата, снижает активность глутаматных рецепторов [9]. Показано активирующее действие препарата на окислительное фосфорилирование в митохондриях нейронов [10], а также ингибирование им экспрессии белков, запускающих апоптоз [11]. Исходя из вышеизложенного, цераксон уменьшает выраженность ранних патобиохимических реакций глутаматно-кальциевого каскада, а также корригирует отдаленные последствия ишемии, что доказывает его плеiotропные нейропротективные эффекты [5].

Все вышеперечисленное позволило сформулировать **цель исследования**: провести анализ клинико-метаболического статуса у больных молодого возраста в остром периоде инфаркта головного моз-

га в процессе традиционной терапии и под влиянием цераксона.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе 1-го неврологического отделения Учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ». Обследовано 34 пациента молодого возраста в остром периоде инфаркта головного мозга. Диагноз выставлялся на основании клинических данных, во всех случаях верифицирован нейровизуализационными методиками (компьютерной и/или магнитно-резонансной томографией головного мозга).

Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст пациентов до 45 лет, наличие инфаркта головного мозга в острейшем периоде (поступление в стационар в течение суток от момента появления очаговой неврологической симптоматики), исходный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS до 22 баллов [12]. Исключались больные с кровоизлиянием в головной мозг, лица с исходным уровнем неврологического дефицита выше 23 баллов по шкале NIHSS и в терминальной стадии соматических заболеваний. При проведении исследования у пациентов было получено информированное согласие. Контроль включал в себя 10 здоровых лиц, средний возраст составил $29,9 \pm 1,68$ лет, из них 3 мужчин и 7 женщин.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы: основная группа, в которой пациенты получали общепринятую терапию согласно протоколам обследования и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и группа пациентов, в лечение которых дополнительно был включен препарат цераксон. Среди больных основной группы в соответствии с объемом поражения и тяжестью неврологического дефицита были выделены 2 подгруппы лакунарного и большого инфаркта головного мозга.

В основную группу включено 27 больных молодого возраста в остром пе-

риоде инфаркта головного мозга, средний возраст которых составил $38,55 \pm 1,29$, среди них 15 мужчин и 12 женщин. В группу пациентов, получавших цераксон, вошло 7 человек, средний возраст - $41,0 \pm 1,57$, среди них 4 мужчин и 3 женщины.

Подгруппу лакунарного инфаркта головного мозга составили 19 больных основной группы, средний возраст - $38,36 \pm 1,64$, из них 8 мужчин и 11 женщин. Подгруппа больших инфарктов головного мозга состояла из 8 пациентов, средний возраст - $39,0 \pm 2,12$, среди которых было 7 мужчин и 1 женщина.

Цераксон назначался в течение 10 дней в дозе 1000 мг в 200 мл физиологического раствора хлорида натрия внутривенно капельно, 1 раз в сутки.

Терапевтическая эффективность результатов лечения оценивалась по динамике неврологического дефицита с помощью шкалы инсульта Американского национального института здоровья NIHSS и по шкале нарушения жизнедеятельности Бартела на 1, 7 и 14 сут от момента поступления в стационар [2].

Антиоксидантная активность сыворотки венозной крови изучалась по ее способности влиять на скорость реакции автоокисления препарата «адреналин гидрохлорид», который в щелочной среде является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой и позволяет определять анти- и прооксидантные свойства биологических материалов [13]. Для этого в измерительную кювету с 2 мл 0,2 М карбонатного буфера (pH 10,55) вносили 0,1 мл раствора адреналина гидрохлорида, перемешивали и регистрировали его автоокисление на спектрофотометре «Solar RV1251» при длине волны 347 нм. Изменение оптической плотности в единицу времени оценивалось как скорость реакции автоокисления адреналина, затем измерялся этот же показатель при внесении в тест-систему сыворотки крови. Процент ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычислялся по формуле:

$$[1 - (\Delta E_{\text{опыт}} / \Delta E_{\text{контроль}})] \times 100\%,$$

где $\Delta E_{\text{опыт}}$ и $\Delta E_{\text{контроль}}$ - скорости реакции автоокисления адреналина, соответственно, в присутствии и отсутствии сыворотки крови.

Анти- и прооксидантная активность сыворотки крови выражалась в условных единицах: +1 условная единица - это 1% активации реакции, а -1 условная единица - это 1% ингибирования реакции. Реакция выполнялась на 1-е и на 14-е сутки острого периода инфаркта мозга. Способность к ингибированию автоокисления адреналина оценивалась как антиоксидантная активность, а активация данной реакции в присутствии биологической жидкости - как прооксидантная.

Объективизация вегетативного статуса осуществлялась с помощью кардиоинтервалограммы на аппарате «FUCUDA» с полуавтоматической расшифровкой результатов. Кардиоинтервалограмма выполнялась в положении лежа и после проведения ортостатической пробы [14]. При этом регистрировались следующие показатели: мода - индекс симпатовагусного баланса, отражающая степень гуморальных влияний; амплитуда моды - условный показатель активности симпатического звена регуляции; вариационный размах - условный параметр активности парасимпатической нервной системы.

На основании полученных данных для определения вегетативного тонуса вычисляли индекс напряжения - степень преобладания активности симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим. По отношению индекса напряжения стоя и лежа был получен коэффициент вегетативной реактивности [4, 14]. Величину тонуса сосудов периферического русла в покое и ортостазе определяли мода 1 и мода 2. Стабильность тонуса соответствующего русла отражали амплитуды 1 и 2, вариабельность тонуса - коэффициент вегетативной реактивности 1 и 2 [14].

Информация о пациентах заносилась в электронную базу данных, после чего осуществлялась ее статистическая обработка с помощью программы «Statistica 6.0» с использованием методов описатель-

ной статистики (M±m), непараметрических U-критерия Mann-Whitney и Wilcoxon test. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты динамики клинических показателей в выделенных группах и подгруппах представлены в таблицах 1 и 2.

Из полученных данных видно, что во

Как видно из рисунка, в подгруппе лакунарного инфаркта мозга данный показатель снижался и составил при поступлении $107,65 \pm 65,09$ условных единиц и на 14 сутки – $18,56 \pm 12,66$ ($p < 0,001$). Антиоксидантная активность крови у пациентов из подгруппы большого инфаркта мозга значимо не изменялась в процессе лечения. У лиц, получавших цераксон, показатель не менялся (на 1-е сутки – $50,44 \pm 9,86$ условных единиц и на 14-е – $52,10 \pm 9,68$).

Таблица 1 – Динамика тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS в группах и подгруппах (критерий Wilcoxon)

Группа	Балл по шкале NIHSS, M±m		
	1 сутки	7 сутки	14 сутки
Больные с инфарктом мозга	8,73±1,06	5,73±0,97*	3,38±0,72**
Подгруппа лакунарного инфаркта	5,83±0,49	3,22±0,41*	1,50±0,35**
Подгруппа большого инфаркта	15,25±1,74	11,37±1,85*	7,63±1,28**
Больные, получавшие цераксон	8,14±1,61	4,14±0,96*	2,28±1,21**

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей при сравнении на 1 и 7 сутки, $p < 0,001$; ** – статистическая значимость различий показателей при сравнении на 7 и 14 сутки, $p < 0,001$.

Таблица 2 – Динамика нарушений жизнедеятельности по шкале Бартел в группах и подгруппах (критерий Wilcoxon)

Группа	Балл по шкале Бартел, M±m		
	1 сутки	7 сутки	14 сутки
Больные с инфарктом мозга	58,46±5,86	75,96±5,68*	86,35±4,86**
Подгруппа лакунарного инфаркта	71,39±4,99	89,72±3,99*	96,94±1,94**
Подгруппа большого инфаркта	29,38±9,38	45,00±11,57*	62,50±16,45**
Больные, получавшие цераксон	62,85±8,85	85,00±5,77*	95,71±2,77**

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей при сравнении на 1 и 7 сутки, $p < 0,001$; ** – статистическая значимость различий показателей при сравнении на 7 и 14 сутки, $p < 0,001$.

всех группах имело место значимое улучшение неврологического статуса и уменьшение степени нарушений жизнедеятельности, как на 7-е, так и на 14-е сутки.

Изменение антиоксидантной активности сыворотки крови в обследованных группах представлено на рисунке 1.

Значимых отличий антиоксидантной активности сыворотки крови в группе инфаркта мозга у лиц молодого возраста и подгруппах до лечения выявлено не было. В то же время, антиоксидантная активность сыворотки крови в основной группе пациентов молодого возраста с инфарктом мозга на 1-е сутки была равна $80,72 \pm 44,99$ условных единиц, на 14 – $21,73 \pm 9,82$ ($p < 0,001$).

При добавлении к традиционной терапии у лиц с инфарктом молодого возраста цераксона отмечена тенденция к увеличению антиоксидантной активности сыворотки крови (основная группа – $21,73 \pm 9,82$, группа пациентов, получавших цераксон – $52,10 \pm 9,68$, $p < 0,1$). Данный

показатель в группе пациентов, получавших цераксон, наиболее близок к значениям в группе здоровых лиц, в связи с чем можно отметить, что цераксон в процессе лечения нормализует и поддерживает антиоксидантную активность крови на уровне, близком к физиологическому.

Результаты обследования вегетативной нервной системы в группах и подгруппах представлены в таблицах 3 и 4.

При оценке вегетативного статуса по анализу кардиоинтервалограммы, как представлено в таблице, у всех пациентов с инфарктом мозга наблюдалась активация симпатического звена вегетативной нервной системы, что подтверждалось значи-

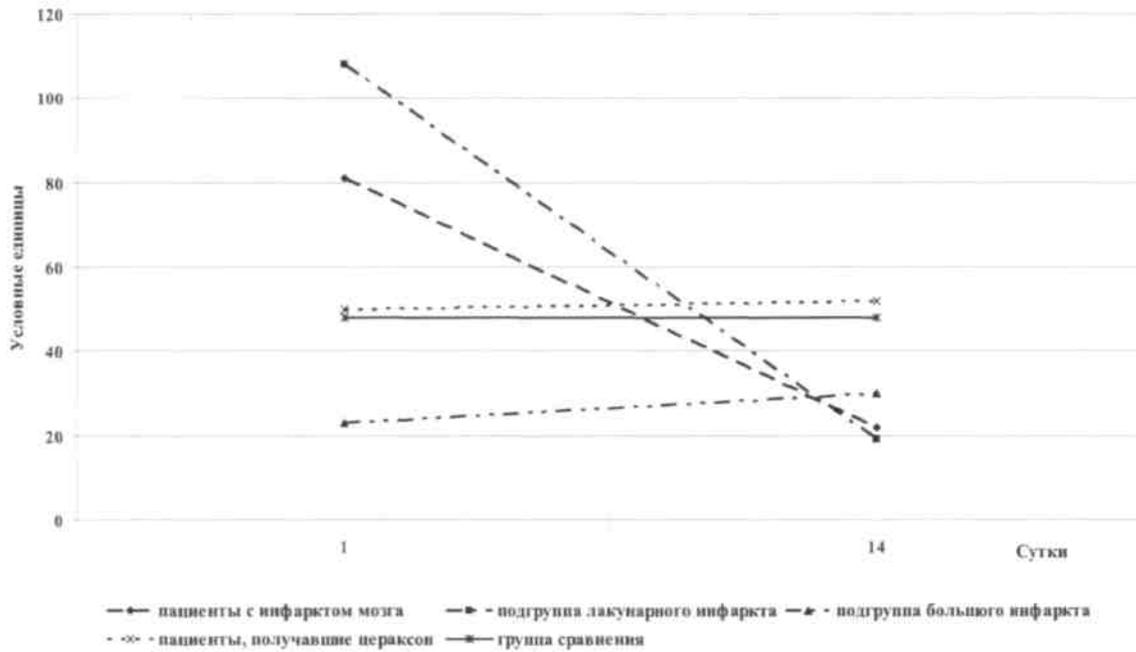


Рисунок 1 – Динамика антиоксидантной активности сыворотки в группах и контроле

тельно оолее высоким индексом напряжения и амплитуды моды, как до, так и после проведения ортостатической пробы. При этом обращает на себя внимание отсутствие динамики показателей в ортостазе, что отражает ригидность сосудистой стенки у пациентов этой группы [14]. Влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с инфарктом мозга, оцениваемое по вариационному размаху, существенно ниже такового у

здоровых лиц.

Как видно из таблицы 3, у пациентов получавших традиционное лечение, вегетативный статус организма на 14 сутки не изменился.

При дополнительном назначении цераксона была отмечена активация симпатического звена вегетативной нервной системы (амплитуда моды до лечения составила $49,0 \pm 8,21$, после - $34,00 \pm 5,12$, $p < 0,01$) с тенденцией к увеличению парасимпати-

Таблица 3 - Динамика вегетативного статуса в обследованных группах и в сравнении с контрольной группой (критерий Wilcoxon и U-критерий Mann-Whitney)

Показатели	Больные с инфарктом мозга		Больные, получавшие цераксон		Контроль
	1 сутки	14 сутки	1 сутки	14 сутки	
Индекс напряжения 1	131,50±53,82*	119,30±28,52*	200,49±64,22*	156,05±25,64*	33,42±7,91
Индекс напряжения 2	134,22±30,19*	153,75±44,63	144,09±39,42**	241,65±102,46**	75,67±40,90
Мода 1 (с)	0,82±0,03	0,80±0,03	0,78±0,04	0,89±0,04	0,73±0,09
Мода 2 (с)	0,68±0,03	0,63±0,06	0,60±0,04	0,65±0,01	0,70±0,04
Амплитуда моды 1 (%)	20,67±2,06*	18,67±1,42*	26,17±3,78*	49,00±8,21* ⁺	12,25±1,58
Амплитуда моды 2 (%)	20,15±1,80*	19,58±1,96**	22,17±2,40*	34,00±5,12	13,25±3,12
Вариационный размах 1 (с)	0,21±0,02**	0,17±0,02*	0,13±0,03*	0,24±0,02*	0,31±0,06
Вариационный размах 2 (с)	0,17±0,02**	0,19±0,03	0,17±0,04	0,17±0,03	0,28±0,06
Коэффициент вегетативной реактивности	2,56±0,65	1,32±0,18	1,24±0,41	6,31 ±1,18	2,15±1,07

Примечание: значимость различий показателей в сравнении с контролем: * - $p < 0,005$; ** - $p < 0,01$; значимость показателей групп больных при поступлении и на 14-е сутки ⁺ $p < 0,01$.

Таблица 4 - Динамика вегетативного статуса в обследованных подгруппах и в сравнении с контрольной группой (критерий Wilcoxon и U-критерий Mann-Whitney)

Показатели	Подгруппа лакунарного инфаркта		Подгруппа большого инфаркта		Контроль
	1 сутки	14 сутки	1 сутки	14 сутки	
Индекс напряжения 1	153,47±79,90*	123,09±33,04*	87,56±27,80	107,18±62,75	33,42±7,91
Индекс напряжения 2	153,91±38,32*	154,85±51,12*	75,14±27,09	149,60± 104,99	75,67±40,90
Мода 1 (с)	0,84±0,03	0,80±0,03	0,80±0,08	0,81±0,08	0,73±0,09
Мода 2 (с)	0,67±0,03	0,64±0,03	0,70±0,07	0,62±0,06	0,70±0,04
Амплитуда моды 1 (%)	21,25±2,95*	18,88±1,45*	19,50±2,01*	18,60±4,13	12,25±1,58
Амплитуда моды 2 (%)	21,27±2,21*	20,00±2,21*	16,80±2,58	18,00±4,81	13,25±3,12
Вариационный размах 1(с)	0,19±0,02*	0,15±0,02*	0,26±0,06	0,23±0,07	0,31±0,06
Вариационный размах 2(с)	0,15±0,02**	0,16±0,02*	0,22±0,03	0,28±0,13	0,28±0,06
Коэффициент вегетативной реактивности	2,91±0,85	1,41 ±0,22	1,50±0,19	1,03±0,19	2,15±1,07

Примечание: Статистическая значимость различий показателей в сравнении с контролем: * - $p < 0,005$; ** - $p < 0,01$

ческого влияния.

При лакунарном инфаркте головного мозга (таблица 4) влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы активировалось в большей степени, нежели при большом и значимо отличалось от контроля.

В процессе терапии показатели вегетативного статуса в разных подгруппах не изменялись.

Таким образом, проведенные исследования показали, что группа лиц с инфарктом мозга в молодом возрасте неоднородна: динамика антиоксидантной активности сыворотки крови зависит от величины поражения головного мозга и вегетативного статуса. В процессе лечения цераксоном отмечались положительные изменения антиоксидантной активности сыворотки крови и вегетативного статуса организма.

Выводы:

1. В группе пациентов с инфарктом мозга в молодом возрасте на фоне традиционной терапии наблюдается снижение активности сывороточной супероксиддисмутазы, которое обусловлено снижением этого показателя у лиц с лакунарным инфарктом головного мозга.

2. Во всех группах пациентов молодого возраста с инфарктом мозга наблюдается преобладание работы симпатической нервной системы, которое не изменяется в процессе традиционной терапии. Превалирование симпатических влияний в большей степени наблюдается у лиц с лакунарным инфарктом мозга.

3. Применение цераксона приводит к выраженной активации симпатического звена вегетативной нервной системы и к некоторому усилению парасимпатических влияний, что сочетается с изменениями антиоксидантного статуса организма, и предотвращает снижение активности супероксиддисмутазы у пациентов с инфарктом головного мозга молодого возраста.

Библиографический список

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.-288 с.
2. Очерки ангионеврологии / под ред. З.А. Суслиной. - М.: Изд. Атмосфера, 2005.-368 с.
3. Бань, Д.С. Анализ смертности от острых и хронических форм ЦВБ за 2008 г. / Д.С. Бань // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. - 2009. - №1. - С. 13.

4. Вейн, А.М. Вегето-сосудистая дистония / А.М. Вейн. - М., 2005. - 580 с.

5. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.

6. Сазонтова, Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов - равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Са-зонтова, Ю.В. Архипенко // Пат. физиология и экспериментальная терапия. - 2007. - №3. - С. 2-18.

7. Сирота, Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопросы медицинской химии. - 1998. - Т. 45, №3. - С. 263-272.

8. Adiphatla, R.M. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in Stroke and other CNS Disorders / R.M. Adiphatla, J.F. Hatcher // Neurochemical Research. - 2005. - Vol. 30 (1). - P. 15-23.

9. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain

ischemia: effects on glutamate transport / O. Hurtado [et al.] // Neurobiol. Dis. - 2005. - Vol. 18. - P. 336-345.

10. Secades, J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use / J.J. Secades // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol. - 2002. - Vol. 24, Sup-pi. 13. - P. 1-53.

11. CDP-choline: neuroprotection intran-sient forebrain ischemia of gerbils / A.M. Rao [et al.] // J. Neurosci. Res. - 1999. - Vol. 58. - P. 697-705.

12. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Варлоу [и др.]; под общ.ред. Ч.П. Варлоу. - СПб.: Политехника, 1998. - 629 с.

13. Оценка состояния антиоксидант-ной активности слезной жидкости / А.И. Грицук [и др.] // Биомедицинская химия. - 2006. - Т. 52, вып. 6. - С. 601-607.

14. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р.М. Баевский // Физиология человека. - 2002. - Т. 28, № 2. - С. 70-82.

N.N. Usova, N.V. Halinovskaja, A.I. Gricuk, L.A. Lemeshkov, V.J. Latisheva

CONDITION OF THE SOME INDICATORS OF THE ANTIOXYGY ACTIVITY OF THE BLOOD AND VEGETATIVE STATUS AT THE PATIENTS WITH A STROKE OF YOUNG AGE

Inspection of the patients of young age with a stroke in the course of traditional therapy and with application ceraxon was spent. The clinical picture of disease, indicators of the vegetative status and antioxygy activity of the blood are studied. It is shown, that the group of persons with a stroke at young age is non-uniform, antioxygy activity of blood depends on size of defeat of a brain and the vegetative status. Application ceraxon leads to the expressed activation of a sympathetic link of vegetative nervous system and to some strengthening of parasympathetic influences that is combined with changes antioxygy status of the body.

Key words: stroke, antioxidants, the vegetative status, ceraxon

Поступила 30.03.10