

Значение нарушений перекисного окисления липидов в генезе неврологических расстройств после каротидной эндартерэктомии

Б. А. Шадымов¹, М. И. Неймарк², В. В. Шмелев², А. А. Шайдуров³

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД», г. Барнаул

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул

Significance of lipid peroxidation disorders in genesis of neurological disorders after carotid endarterectomy

B. A. Shadymov, M. I. Neimark, V. V. Shmelyov, A. A. Shaidurov

Altai Regional Cardiological Dispensary, Branch Clinical Hospital at Barnaul Railway Station, Altai State University; Barnaul, Russia

Резюме

В статье рассматривается вопрос о целесообразности применения препарата на основе янтарной кислоты при оперативном лечении атеросклеротической окклюзии сонной артерии, для профилактики неврологических осложнений в послеоперационном периоде. Проведена сравнительная характеристика полученных данных оксидантного, антиоксидантного статусов, а также маркеров нейронального повреждения в двух группах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение цитофлавина на этапах хирургического лечения уменьшает количество неврологических расстройств.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, стеноз сонной артерии, операция, маркеры нейронального повреждения, каротидная эндартерэктомия, атеросклероз, сонная артерия, атеросклеротическая бляшка.

Summary

The article considers the question of the appropriateness of the use of the drug based on succinic acid in the surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the carotid artery, for the prevention of neurological complications in the postoperative period. A comparative characteristic of the obtained data of oxidative, antioxidant statuses, as well as markers of neuronal damage in two groups was carried out. The results suggest that the use of cytoflavin during the stages of surgical treatment reduces the number of neurological disorders.

Key words: peroxide oxidation lipids, carotid stenosis, operation, neuronal damage markers, carotid endarterectomy, atherosclerosis, carotid artery, atherosclerosis plaque.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из ведущих причин смертности населения является атеросклероз сосудов, среди которых значителен вес атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и связанных с ним органических поражений (инсульт). Несмотря на тенденцию к снижению смертности населения от данной патологии в Российской Федерации, в соответствии со сведениями ВОЗ нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться частой причиной летального исхода [7, 4]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое влечет за собой снижение качества жизни, а иногда и смерть пациентов, часто возникает из-за ишемического поражения головного мозга. Высокая социальная значимость этой патологии объясняется сохраняющейся очаговой неврологической симптоматикой у 80 % людей после эпизода

церебрального инсульта. В США ежегодно регистрируется более полумиллиона инсультов, 20–30 % которых обусловлены поражением внутренней сонной артерии [10]. Одним из наиболее эффективных методов профилактики данного осложнения является каротидная эндартерэктомия (КЭ). Однако сама эта операция может сопровождаться развитием осложнений. В частности, расстройства нейropsychического и когнитивного характера в послеоперационном периоде встречаются у 40–68 % больных. У 1,5–7,5 % проведение КЭ влечет за собой развитие ишемического инсульта [8]. В ряде случаев возникновение осложнений связано с техническими особенностями при выполнении операции — пережатием сонной артерии и реперфузией, возникающей после снятия зажима. Одним из вариантов решения проблемы могло бы явиться использование метаболотропной

медикаментозной терапии на этапах хирургического лечения, которая позволила бы уменьшить отрицательное воздействие ишемии / реперфузии на клетки мозга. Представителем таких препаратов является цитофлавин. Он обладает антиоксидантным, кардиопротективным, метаболотропным и нейротропным свойствами [1]. В литературе последних лет обосновано использование цитофлавина в кардиоанестезиологии, показана целесообразность назначения препарата при острой цереброваскулярной ишемии [1, 9], для ускорения реабилитации после длительных травматичных операций, в комплексе интенсивной терапии [1]. Однако мало работ посвящено изучению возможности использования органопротективных и нейрометаболических свойств цитофлавина для улучшения результатов хирургического лечения атеросклеротического стеноза сонной артерии.

Целью исследования явилось обоснование целесообразности применения препарата на основе янтарной кислоты на этапах хирургического лечения атеросклеротической окклюзии сонной артерии.

Материалы и методы

Анализировали эффективность комплексного лечения, включающего хирургическое (каротидную эндартерэктомию) и лекарственную терапию у 80 больных (45 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 48 до 68 лет с диагнозом «атеросклероз внутренней сонной артерии» (ВСА). Исследование носило характер рандомизированного простого слепого параллельного.

Премедикацию проводили в операционной. Она включала введение диазепама 0,1–0,2 мг/кг, 0,005 %-ный раствор фентанила 0,01–0,02 мг/кг, 0,1 %-ный раствор атропина 0,01 мг/кг, димедрола 10 мг. С целью индукции анестезии применяли пропофол в дозе 0,5–2,0 мг/кг. Перед интубацией трахеи больным вводили 1 мг пипекурония бромид внутривенно с целью прекураризации, затем через 2 минуты — суксаметония хлорид 1 мг/кг внутривенно. После развития релаксации производили интубацию трахеи, после чего применяли пипекурония бромид в дозе 0,05 мг/кг. А анестезию поддерживали непрерывной инфузией пропофола 2–4 мг/кг/мин., фентанила 2,5–10 мкг/кг/мин. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением пипекурония бромида 0,01–0,02 мг/кг каждые 60 мин. Глубину анестезии оценивали путем BIS-мониторинга.

Больных разделили на две группы. I группу составили 42 больных, у которых не применяли метаболическую терапию препаратом на основе янтарной кислоты — цитофлавином. Во II группе (n = 38) использовали цитофлавин: накануне операции, в ее начале и в течение 5 суток после операции. Препарат вводили по 20 мл в 250 мл 0,9 %-ного физиологического раствора через периферическую вену капельно. Подобная доза препарата рекомендована для лечения инсульта.

Рандомизацию осуществляли накануне операции методом слепых конвертов. Группы были репрезентативны по 12 признакам.

Провели динамическое исследование параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для этого на четырех этапах исследования забирали кровь: до операции (исходный этап исследования) из периферической вены, во время пережатия сонной артерии из *v. jugularis*, после снятия зажима с артерии из *v. jugularis*, через неделю после операции из периферической вены. Для характеристики перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов определяли показатели: общей антиоксидантной активности (ОАА), активностей глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), а в плазме крови — показатели общей прооксидантной активности (ОПА), содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП) [2].

Степень мозгового повреждения оценивали иммунофлюоресцентным методом: определяли антитела к мозгоспецифическим белкам (МСБ) (протеин S-100, энцефалогенный протеин), которые относятся к Ca^{2+} -связывающим белкам мембраны нейрона, регулирующим мозговой метаболизм (набор реактивов «Цереброскрин» АНО СКНИЦ «СИБНИРКОМПЛЕКТ», г. Новосибирск). Уровень антител является маркером мозгового повреждения. Его характеризует коэффициент экстинкции (k), который вычисляют как отношение значений оптической плотности продукта реакции антиген / антитело опытной сыворотки к контролю. Клинически значимыми считают значения $k > 1,2$. Уровень антител к МСБ определяли на трех этапах: до операции, в первые сутки после операции, на третьи сутки послеоперационного периода.

Методом ИФА (набор реактивов ЗАО «БиоХимМак») для оценки нейронального повреждения в сыворотке крови определяли нейронспецифическую енолазу (НСЕ) [3]. НСЕ определяли также на трех этапах: в начале и конце операции, на первые сутки после операции.

В работе использовали различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и цели исследования. Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от –2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Значения непрерывных величин представили в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее и m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена-Кейлса. Для сравнения основных групп с контрольной использовали q-критерий Даннета. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Для оценки достоверности различия числа осложнений между группами использовали двусторонний вариант точного критерия Фишера. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ Statistica 6.0 и Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В I группе пациентов на этапе пережатия сонной артерии по сравнению с дооперационным этапом отмечали рост показателей ОПА с $40,8 \pm 0,2$ до $42,9 \pm 0,2$ у. е. ($p = 0,048$), ТБРП с $4,8 \pm 0,1$ до $5,1 \pm 0,1$ мкМ ($p = 0,009$). После снятия зажима с сонной артерии и через неделю после операции показатели ОПА статистически достоверно не изменились.

Параметры ТБРП на стадии снятия зажима с артерии еще больше возросли относительно значений этапа пережатия сонной артерии с $5,1 \pm 0,1$ до $8,9 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,056$). Через неделю после операции ТБРП имели значение $7,1 \pm 0,2$ мкМ, которое стало меньше значения на этапе снятия зажима с артерии $8,9 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,046$). Параметры ОАА ни на одном из этапов исследования статистически достоверно не менялись. Активность КАТ на этапах пережатия и снятия зажима с сонной артерии приобретала тенденцию к снижению, но уже через неделю после операции достигала дооперационных значений. Показатели СОД на этапе пережатия сонной артерии $37,0 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб практически не отличались от дооперационного этапа $36,4 \pm 0,2$ мкмоль/г Нб ($p = 0,089$), но после снятия зажима с артерии понизилась до $28,7 \pm 0,3$ мкмоль/г Нб в сравнении с этапом наложения зажима на артерию $37,0 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,038$). Через неделю после операции активность СОД возросла хотя и недостоверно по сравнению с предыдущим этапом, тем не менее стала неотличимой от дооперационных показателей. Значения ГПО были выше на этапе пережатия сонной артерии ($148,7 \pm 0,9$ Ед/мг Нб), чем на дооперационном этапе ($145,3 \pm 1,1$ Ед/мг Нб) ($p = 0,044$). На этапе снятия зажима с артерии и через неделю после операции показатели ГПО приобретали тенденцию к снижению по сравнению с дооперационными значениями без достоверной значимости.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в I группе пациентов происходит активация ПОЛ. Это сопровождалось повышением антиоксидантной активности.

Во II группе пациентов с применением цитофлавина на всех этапах исследования показатели ОПА находились примерно на одном уровне с дооперационными значениями. Исключение составил этап снятия зажима с сонной артерии, когда этот параметр имел значение $38,2 \pm 0,2$ у.е., в то время как на этапе наложения зажима на артерию он имел значение $41,2 \pm 0,1$ у.е. ($p = 0,047$). Показатель

ТБРП на этапе пережатия сонной артерии с $4,9 \pm 0,1$ увеличился до $7,0 \pm 0,5$ мкМ на этапе снятия зажима с сонной артерии ($p = 0,038$). А через неделю после операции он снизился до $5,8 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,017$).

Значения параметров ОАА в этой же группе пациентов на всех этапах исследования сохранялись примерно на одном уровне. На этапе снятия зажима с сонной артерии активность КАТ $16,0 \pm 0,2$ мкмоль/г Нб стала ниже в сравнении со значениями на дооперационном этапе $20,2 \pm 0,5$ мкмоль/г Нб ($p = 0,030$). СОД на этапе снятия зажима с артерии имела значение $31,4 \pm 0,5$ мкмоль/г Нб, которое было ниже дооперационного значения $37,9 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,025$). Через неделю после операции активность этого параметра приобретала тенденцию к повышению. Значения ГПО на этапе пережатия сонной артерии приобретали тенденцию к росту. На этапе снятия зажима с артерии показатель ГПО снизился до $126,8 \pm 4,2$ мкмоль/г Нб в сравнении с дооперационным этапом ($148,1 \pm 2,4$) ($p = 0,028$). Через неделю после операции ГПО имела значение $102,4 \pm 3,8$, которое стало еще ниже, чем значение на этапе снятия зажима с артерии ($p = 0,048$).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что активация ПОЛ в группе с цитофлавином была умеренной, поэтому в ответ происходили незначимые изменения антиоксидантной системы.

При сравнительной оценке показателей ОПА и ОАА у больных обеих групп обнаружено, что исходные показатели оксидантного и антиоксидантного статуса статистически достоверно не различались между собой.

После наложения зажима на сонную артерию параметры ОПА в I группе были выше по сравнению со II группой пациентов на $1,7$ у.е. ($p = 0,006$). На этом этапе регистрировали достоверные различия показателей ТБРП, которые были ниже во II группе на $0,2$ мкМ ($p = 0,048$) по сравнению с I группой. Возникшие изменения ОПА в свою очередь вызывали изменения общей антиоксидантной активности, которая на этапе пережатия сонной

артерии имела статистически значимо более высокие значения на $1,3$ у.е. ($p = 0,038$) в I группе пациентов. Это в свою очередь сопровождалось изменением активности ферментов, которая была выше в I группе по сравнению со II: КАТ — на $0,7$ мкмоль/г Нб ($p = 0,029$), СОД на $0,6$ мкмоль/г Нб ($p = 0,020$), ГПО — на $7,5$ Ед/мг Нб ($p = 0,047$).

В момент восстановления мозгового кровотока наблюдали тенденцию к сохранению выявленных изменений. У пациентов I группы показатели ОПА достоверно превышали значения соответствующих значений во II группе с применением цитофлавина на $4,2$ у.е. ($p = 0,041$). Параметры ТБРП были выше у пациентов I группы на $1,9$ мкМ ($p = 0,016$). Активность антиоксидантных ферментов на этом этапе, как и на предыдущем, была выше в I группе, чем во II: ОАА — на $1,1$ у.е. ($p = 0,008$), КАТ — на $1,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,028$). В ответ на увеличение в крови супероксидных радикалов в обеих группах активизировалась выработка СОД. В I группе пациентов по сравнению со II группой активность ГПО выше на $5,2$ Ед/мг Нб ($p = 0,047$). После операции и в раннем послеоперационном периоде статистически достоверных различий исследуемых показателей между группами не выявили.

Проведенные исследования показали, что в наименьшей степени исследуемые показатели менялись в группе пациентов, которым применяли цитофлавин. Отмечали который менее выраженный, чем в I группе, прирост показателей прооксидантной активности, в результате чего образовывалось меньшее количество свободных супероксидных радикалов. Тем самым в меньшей степени активировались процессы ПОЛ, и в результате снижалась опасность апоптоза клеток мозга.

В связи с выше изложенным мы попытались выявить зависимость между выраженностью оксидантного стресса и уровнем маркеров мозгового повреждения.

При сравнительной оценке изучаемых параметров у больных обеих групп установлено, что на втором этапе исследований сохранялась тенденция к увеличению уровня антител

Таблица
Сравнительная характеристика маркеров нейронального повреждения

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования		
		I	II	III
Антитела действием к энцефалогенному протеину, мкг/л р	I	2,01 ± 0,22	2,20 ± 0,19	2,72 ± 0,17
	II	1,90 ± 0,19 0,997	2,01 ± 0,16 0,978	2,20 ± 0,13 0,035
Антитела возросла к протеину S-100, мкг/л р	I	2,42 ± 0,14	2,58 ± 0,15	2,91 ± 0,18
	II	2,36 ± 0,12 0,956	2,43 ± 0,11 0,989	2,78 ± 0,13 0,249
HCE, пикс мкг/л р	I	42,00 ± 1,70	46,30 ± 1,90	34,40 ± 1,70
	II	38,10 ± 1,50 0,934	41,30 ± 1,50 0,024	31,90 ± 1,10 0,033

Примечание: р — достоверность различия показателей между I и II группами.

к мозгоспецифическим белкам, но статистически значимых различий между группами не выявлено. Исключение составляла концентрация наиболее лабильного показателя HCE, которая была меньшей во II группе пациентов на 5,0 мкг/л ($p = 0,024$).

Через неделю после операции отмечался наиболее высокий титр антител к мозгоспецифическим белкам. Уровень антител к энцефалогенному протеину на 0,52 мкг/л ($p = 0,035$) у больных I группы превышал аналогичный показатель во II группе. На этом же этапе отмечали заметное снижение концентрации HCE. Ее активность во II группе была на 2,5 мкг/л ($p = 0,033$) ниже по сравнению с I группой (табл. 1).

Проведенные исследования показали, что в обеих группах как с применением цитофлавина, так и без него, при КЭ происходит нейрональное повреждение. Однако более низкий уровень маркеров мозгового повреждения отмечен при применении цитофлавина.

Для выявления природы этого обстоятельства провели корреляционный анализ взаимосвязи параметров оксидантного и прооксидантного статуса с уровнем маркеров нейронального повреждения. Получили положительную корреляционную связь ($r = 0,89$). Это свидетельствует о том, что чем выше показатели оксидантной и прооксидантной активности, тем выше уровень маркеров нейронального повреждения.

Полученные результаты приобрели клиническое подтверждение. В I группе в периоперационном периоде у 22 (52,4%) пациентов выявлены неврологические осложнения, причем у 3 (7,14%) больных имелись явления стойкого неврологического дефицита, потребовавшие длительной нейротропной терапии (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, цитиколин). Во II группе ухудшение неврологического статуса отмечали у 9 (23,7%) больных, что было достоверно ниже, чем в I группе ($p = 0,012$). Кроме того, у большинства пациентов это были преходящие расстройства, которые купировались в раннем послеоперационном периоде.

Эти результаты косвенно свидетельствуют об антиоксидантном действии цитофлавина [5, 6].

Заключение

При проведении КЭ происходит активация свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Это сопровождается повышением уровня маркеров нейронального повреждения и проявляется неврологическими нарушениями. Применение цитофлавина на этапах хирургического лечения обеспечивает снижение активности ПОЛ, что ведет к снижению уровня маркеров нейронального повреждения, тем самым уменьшая количество неврологических расстройств.

Список литературы

- Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 36 с.
- Волобой Н. Л., Зверев Я. Ф., Брюханов В. М., Талаева О. С., Замятина С. В., Зяблова О. Н., Смирнов И. В. / Антиоксидантный и прооксидантный эффект арбутина и гидрохинона в эксперименте *in vitro* // Бюллетень сибирской медицины, 2011. № 5. С. 41–43.
- Епифанцева Н. Н., Борщикова Т. И., Чурляев Ю. А. Сывороточные маркеры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5, № 6. — С. 54–59.
- Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. Росстат. — М., 3-46, 2015. — 174 с.
- Крайник В. М., Козлов С. П., Дешко Ю. В., Ку克林 А. В., Кравченко А. А. / Сравнительная характеристика вариантов общей и сочетанной анестезии при операциях на внутренних сонных артериях // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 6. С. 20–24.
- Кузнецов М. Р., Федин А. И., Каралкин А. В., Фролов К. Б., Куницын Н. В., Юмин С. М., Холопова Е. А., Князев А. В. / Эффективность фармакологического preconditionирования при каротидной эндартерэктомии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. № 2, том: 116, с. 34–41.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий: Российский согласительный документ [Электронный ресурс] / Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. — Москва, 2013. — Режим доступа: angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
- Парфенов В. А., Вербицкая С. В. / Профилактика инсульта при атеросклеротическом стенозе сонной артерии // Клиническая геронтология. 2011. Т. 17. № 7–8. С. 3–9.
- Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. — 2006. — № 5. — С. 67–70.
- Wagner W. H., Cossman D. V., Farber A. / Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy // Ann. Vasc. Surg. — 2005. — Vol. 19. — P. 479–486.

Для цитирования. Шадымов Б. А., Неймарк М. И., Шмелев В. В., Шайдулов А. А. Значение нарушений перекисного окисления липидов в генезе неврологических расстройств после каротидной эндартерэктомии // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 13–16.

