

УДК 616.[831—006:153.963.43]

## Соотношение церулоплазмин—трансферрин и трансферрин—метгемоглобин в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с внутричерепными внемозговыми краниобазальными опухолями

Чепкий Л. П., Сидорик Е.П., Долгова М.И., Мельников О.Р., Пятчанина Т.В., Момот В.Я., Трош Р.М., Васильева И.Г.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина  
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, г. Киев, Украина

*Ключевые слова:* церулоплазмин, трансферрин, метгемоглобин, антиоксидантная и кроветворная системы организма, метод электронного парамагнитного резонанса, больные невриномой слухового нерва и базальной менингиомой, обратимые и необратимые послеоперационные осложнения.

**Вступление.** Известно, что рост опухоли мозга осложняется развитием циркуляторной ишемии и гипоксии, накоплением “свободного” железа ( $Fe^{2+}$ ) и активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10]. Этим формируется очаг эндогенной интоксикации с возможным дистантным действием [9]. На этапах хирургического удаления опухоли токсические продукты с кардиотропным и сосудисто-активным действием из очага ишемии выносятся в общемозговой кровотоке и внемозговые сосудистые бассейны внутренних органов [4, 13]. Обладая сильными окислительными свойствами, они взаимодействуют с ферментами нейронов, ферментами циркулирующих форменных элементов и плазмы крови, с коагуляционными белками и сывороточным альбумином, изменяя систему их связей и структуру. То есть, за пределами мозгового сосудистого бассейна так же стимулируется процесс эндогенной интоксикации и активации ПОЛ [5, 8, 11].

Возникшему в результате операции окислительному стрессу противостоит антиоксидантная система крови, компонентами которой являются церулоплазмин (ЦП) и трансферрин (ТФ). Медьсодержащая оксидаза  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции плазмы крови млекопитающих — ЦП (ферро -  $O_2$  - оксидоредуктаза, КФ 1.16.3.1) мультифункциональный белок, осуществляющий неспецифическую защиту организма при экстремальных воздействиях. Он является специфическим переносчиком и регулятором обмена меди в печени, мозге и других органах. Как ферроксидаза, ЦП функционально связан

с кроветворной системой, катализируя превращение  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  и включение его в апотрансферрин (апо-ТФ). Синтез ЦП в гепатоцитах активируется изменением функционального состояния гипоталамус-гипофиз-адренкортикальной системы [6,12].

ТФ — одноцепочечный железогликопротеин  $\beta$ -глобулиновой фракции сыворотки крови млекопитающих. Его основная функция состоит в переносе и регуляции обмена железа в органах и тканях. ТФ непосредственно принимает участие в процессах эритропоэза и гемопоэза. Синтез ТФ активируется дефицитом железа в рационе и при кровопотерях [9,15,17].

Наряду с ЦП — основным антиоксидантом сыворотки, ТФ вносит вклад в антиокислительный потенциал крови. Апо-ТФ обладает антиоксидантными свойствами, по мере насыщения его ионами железа ( $Fe^{3+}$ ) антиокислительная активность (АОА) белка снижается. Суммарная АОА системы ЦП—ТФ пропорциональна величине их отношения [16]. Метгемоглобин (MetHb) является производным гемоглобина (Hb), в молекуле которого при действии различных окислителей, свободных радикалов (СР) или при автоокислении железо переходит в геминую форму ( $Fe^{3+}$ ). MetHb не способен обратимо функционировать в качестве переносчика кислорода. Его содержание, связанное с убылью и деструкцией оксигемоглобина, означает развитие гемической гипоксии [20]. В физиологических условиях содержание MetHb составляет приблизительно 1% и может достигать  $\Gamma$  50% при патологических метгемоглобинемиях (семейство HbM). MetHb выполняет за-

щитную роль при связывании различных токсических веществ. Восстановление MetHb в эритроцитах человека осуществляется НАД(Ф)Н — зависимой метгемоглобинредуктазной системой, или неферментативным путем [2]. Супероксидные анион-радикалы, образующиеся в процессе самопроизвольного окисления Hb, взаимодействуют с НАД(Ф)Н и фосфолипидами мембран эритроцитов с образованием органических радикалов, которые восстанавливают MetHb до дезоксиHb. Посредством такого механизма MetHb выполняет роль антиоксиданта в отношении СР кислорода и органических СР [23]. Соотношение ТФ/MetHb в силу функциональных свойств белков будет характеризовать активность кроветворной системы [16]. Следовательно, оценка состояния антиоксидантной и кроветворной систем по данным показателям может являться объективным критерием для определения резервных возможностей организма и обеспечивать своевременную коррекцию прогностически неблагоприятных состояний больного.

В этой связи поставлена цель: изучить содержание ЦП, ТФ и MetHb в крови больных с невриномой слухового нерва и базальной менингиомой на различных этапах хирургического лечения и определить величины отношений ЦП/ТФ и ТФ/MetHb, соответствующие благоприятному исходу лечения.

*Материалы и методы исследования.* Исследования выполнены на 23 пациентах разного возраста с невриномой слухового нерва и базальной менингиомой. По характеру течения послеоперационного периода больных разделили на 3 группы независимо от пола, возраста и диагноза основного заболевания. 1-ю группу составили 8 пациентов (4 больных с тотальным и 4 — с частичным удалением опухоли), не имевших послеоперационных осложнений. Одного больного оперировали повторно. У 2 пациентов отмечали сопутствующую гипертоническую болезнь в стадии ремиссии, не требовавшую лечения. Во 2-ю группу отнесены 8 больных (6 пациентов с тотальным и 2 — с частичным удалением опухоли), имевших обратимые операционно-послеоперационные осложнения. Всех пациентов оперировали первично. Сопутствующую соматическую патологию наблюдали у 5 больных. Это мочекаменная болезнь, хронический вирусный гепатит, осложненный холангитом, в стадии ремиссии, алкогольный гепатит, хронический бронхит, хронический аднексит, частые острые респираторные вирусные инфекции. Предоперационную коррекцию сопутствующих заболеваний не проводи-

ли. По характеру основного заболевания состояние больных 1-й и 2-й групп оценивали как компенсированное (по выраженности внутричерепной гипертензии — ВЧГ и бульбарным синдромам). В 3-ю группу отнесли 7 пациентов с необратимыми операционно-послеоперационными осложнениями в результате тотального удаления опухоли больших размеров (2 больных) и частичного — обусловленного распространением опухолевого процесса (5 больных). Пять пациентов оперировали первично, 2 — повторно в связи с продолжившимся ростом опухоли. Сопутствующую соматическую патологию — хронический тромбофлебит, гипертоническая болезнь, хронический гнойный отит, синусовая брадикардия — наблюдались у всех больных. Заболевания эти были в стадии ремиссии, и не требовали коррекции. По характеру основного заболевания (по выраженности ВЧГ и бульбарным синдромам) состояние больных оценивали, как субкомпенсированное. Характерной особенностью больных этой группы являлась сопутствующая брадикардия (6 пациентов), что указывает на вовлеченность стволовых регуляторных центров гемодинамики в гипоксическое состояние. Контрольную 4-ю группу составили 10 практически здоровых доноров обоего пола, разного возраста.

Объектом исследования являлась цельная кровь. Образцы крови брали из подключичной вены в следующие сроки: за 1 сут перед операцией; после премедикации; на этапе полного или частичного удаления опухоли; через 1 сут после операции и перед выпиской из стационара. Для оценки содержания MetHb, ТФ и ЦП, а также состояния антиоксидантной системы ЦП/ТФ и кроветворной системы ТФ/MetHb использовали метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Образцы для ЭПР-спектроскопии готовили с использованием стандартной пресс-формы, замораживали и хранили в жидком азоте. Спектры ЭПР регистрировали в условиях низкотемпературной стабилизации (77К) на радиоспектрометре E-109 "VARIAN" (США) при частоте клистронного генератора 4 ГГц; скорости развертки поля 500 Э/мин; амплитуде модуляции 8,0 Э; мощности СВЧ-излучения 5 мВт; постоянной времени прибора — 1 с. Содержание MetHb, ТФ и ЦП определяли как величину, пропорциональную амплитуде линии поглощения ЭПР-сигнала с g-факторами, равными 6,0, 4,3 и 2,05 соответственно [16,18,21]. В качестве стандарта использовали кристаллы рубина.

Статистическую обработку результатов

проводили по методу Стьюдента (достоверными считали различия при  $P \leq 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** У пациентов I-й группы исходное содержание ЦП и ТФ в крови соответствовало значениям достоверно не отличающимся от контрольных. В то же время содержание MetHb превышало норму практически в 2 раза (рис.1,а). Отношение ЦП/ТФ у больных в 1,5 раза больше, а ТФ/MetHb — в 2,5 раза меньше контрольных (рис.1,б).

Премедикация и наркоз с управляемым дыханием существенно не различались при всех видах нейрохирургических операций. Изменявшимся параметром являлся объем воспаления и объем циркулирующей крови (ОЦК). Премедикацию проводили комбинированным введением — *per os* и внутримышечно — барбитуратов, фенотиазина и диазепамов.

После премедикации содержание ЦП, ТФ в крови больных имеет тенденцию к увеличению, а MetHb к уменьшению, по сравнению с исходным значением. При этом содержание ТФ и MetHb достигает значений в контроле, а ЦП — превышает его в 1,5 раза (рис.1,а). Величина отношения ЦП/ТФ и ТФ/MetHb превышает контроль в 1,5 и 1,3 раза соответственно (рис.1,б), что указывает на сохранность резервных возможностей антиоксидантной системы и восстановление резервной емкости кроветворной системы организма больных в результате премедикации.

Наркоз был многокомпонентным — барби-

тураты, гамма-аминомасляная кислота, нейролептики, фентанил — под защитой местной анестезии 0,5% раствором новокаина и внутривенным введением лидокаина по показаниям. Применяли искусственную вентиляцию легких кислородно-воздушной смесью на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ) “РО-6” (Россия) на фоне введения деполяризирующих и конкурентных миорелаксантов.

Полное или частичное удаление опухоли длилось 4—7,5 ч при стабильном артериальном давлении и пульсе. Кровопотери (300—500 мл) восполняли альбумином и аутокровью (300 мл). Консервированную кровь не переливали.

На этапе удалении опухоли содержание ЦП снижается, а MetHb — повышается по сравнению с таковым в периоде премедикации (рис.1,а). При этом количество ЦП приближается к норме, ТФ — равняется исходному, а MetHb — превышает норму. Величина отношения ЦП/ТФ больше 1,2 раза чем в контроле в (рис.1,б), что указывает на сохранность резервных возможностей антиоксидантной системы крови. Снижение содержания ТФ и увеличение — MetHb в крови приводит к уменьшению отношения ТФ/MetHb в 1,7 раза по сравнению с контролем. Это означает, что во время операции возрастает уровень деструкции оксигемоглобина и снижается активность кроветворной системы.

В 1-е сутки после операции все больные

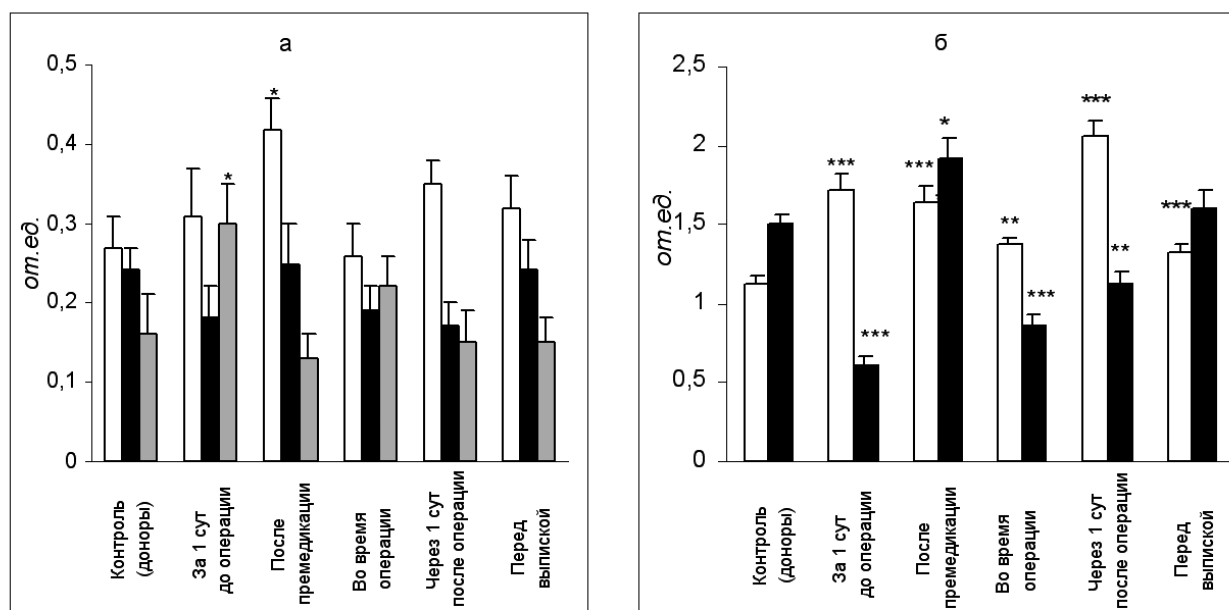


Рис. 1. Изменение содержания и соотношений белков в крови у больных 1-й группы на этапах хирургического лечения: а — содержание церулоплазмينا (□), трансферрина (■), метгемоглобина (▒);

б — соотношения церулоплазмин/трансферрин (□), и трансферрин/метгемоглобин (■).

\* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .

были в сознании, ориентированы, выполняли предложенные инструкции, характеризовались стабильностью витальных функций и получали традиционный послеоперационный комплекс лечения. По сравнению с контролем содержание ЦП в крови больных в этот период больше в 1,3 раза, а ТФ — меньше в 1,4 раза ( $P=0,10$ ). Количество MetHb в крови больных практически не отличалось от контроля. Отношение ЦП/ТФ превышало контрольные значения в 1,8 раза. Это означает, что активность антиоксидантной системы возросла по сравнению с таковой на других этапах хирургического лечения за счет увеличения количества ЦП и апоТФ, то есть за счет убыли содержания ТФ. Как следствие, отношение ТФ/MetHb в 1-е сутки после операции и во время операции отличался незначительно, что свидетельствует о снижении функциональной активности гемопозитической системы в результате операции.

Послеоперационный период составлял 13—15 койко-дней. Раны зажили первичным натяжением. При выписке больных из стационара содержание ЦП, ТФ, MetHb и отношение ТФ/MetHb достоверно не отличались, а отношение ЦП/ТФ оставалось выше контроля, то есть состояние антиоксидантной и кроветворной систем у больных соответствовало значению контроля.

Таким образом, на этапах хирургического лечения (за 1 сут перед операцией — после премедикации — во время операции — через 1 сут после операции — перед выпиской из стационара) у больных, не имевших послеоперационных осложнений, отношение ЦП/ТФ изменялось в последовательности 1,72→1,64→1,37→2,06→1,33 и всегда оставалось больше, чем в контроле (1,13). Отношение ТФ/MetHb изменялось в последовательности 0,60→1,92→0,86→1,13→1,60, то есть превышало контроль (1,50) только после премедикации. Необходимо отметить, что на всех этапах хирургического лечения содержание ЦП в крови равнялось контролю, или было ниже этого значения (во время операции), а содержание ТФ было меньше, чем в контроле, или равнялось его уровню на этапе премедикации. Увеличение содержания ЦП рассматривается как адаптационная реакция организма в ответ на различные воздействия, которая обеспечивает подавление процессов ПОЛ и усиливает активность медьсодержащих ферментов в тканях мозга [14, 22]. Последнее может привести к ингибированию синтеза допамина. Поэтому наиболее благоприятным для развития адаптационной реакции организма является сохранение

содержания ЦП в физиологическом диапазоне. Более низкое содержание ТФ в крови больных, чем в контроле, при высокой уровне ЦП может быть связано с интенсивным восстановительным высвобождением ионов  $Fe^{3+}$  из трансферрина с образованием апобелка. Восстановителями могут быть субстраты окисления, выброс которых в кровь стимулируется нейрогуморальным ответом организма на патологический процесс или другие воздействия. Причиной более низкого уровня ТФ при наличии воспалительного процесса может быть также конкуренция патогенных бактерий и организма за железо, при которой хелатирующие железо белки (сидерофоры) отнимают железо у ТФ [7]. Увеличение количества ТФ возможно за счет обратного включения ионов железа в апобелок и активации его биосинтеза, который стимулируется убылью функционального Hb и связанного с ним увеличения содержания MetHb. Установлено [9], что при дефиците железа, который может быть обусловлен приемом лекарств, в частности нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков тетрациклинового ряда, увеличивается содержание ТФ, что сопровождается повышением абсорбции железа и транспортной способности в клетках печени [17]. Сказанное позволяет предположить, что оптимальный путь восстановления активности кроветворной системы связан с одновременной коррекцией содержания ТФ в сторону увеличения и MetHb — в сторону уменьшения — до значений контроля. В таком случае резервные возможности антиоксидантной и кроветворной систем могут оцениваться как достаточные при принятии решения о хирургическом лечении больного. При этом величина отношения ЦП/ТФ и ТФ/MetHb должна колебаться в диапазоне 1,1—2,0 и 1,5—2,0, соответственно.

У больных 2-й группы за 1 сут перед операцией исходное содержание ЦП и ТФ достоверно не отличалось от контроля, а содержание MetHb и отношение ЦП/ТФ были больше в 2,6 и 1,4 раза, соответственно (рис.2,а и 2,б). За счет высокого содержания MetHb в крови отношение ТФ/ MetHb было в 2,4 раза меньше, чем в контроле. Сходство результатов, полученных у больных 1-й и 2-й групп на первом этапе хирургического лечения, свидетельствует о том, что низкое значение отношения ТФ/MetHb определяется высоким уровнем MetHb в крови в результате окислительной деструкции Hb и увеличения содержания его ферриформы. В конечном итоге снижение резервов кроветворной системы и на-

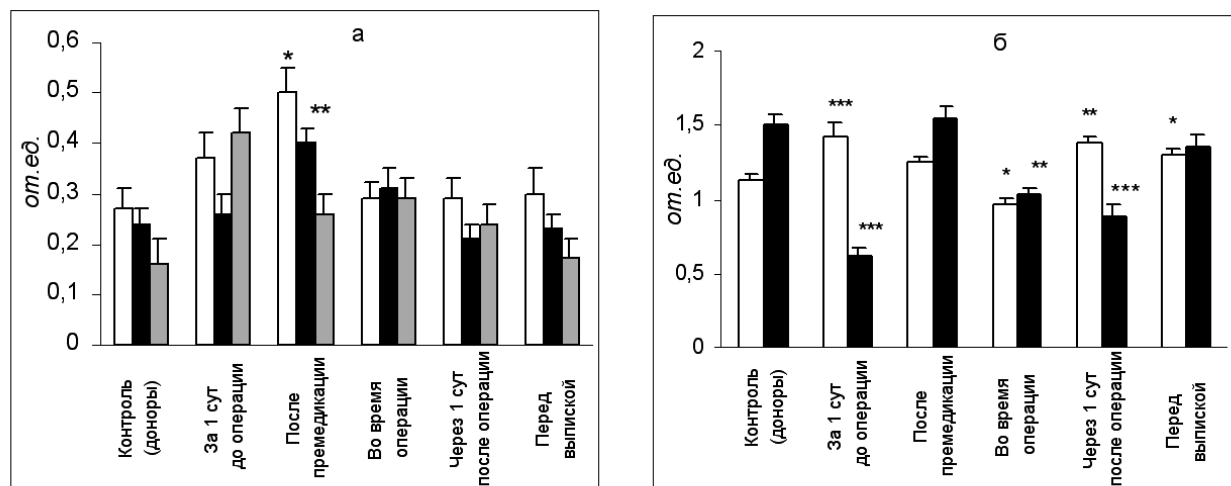


Рис. 2. Изменение содержания и соотношений белков в крови у больных 2-й группы на этапах хирургического лечения: а — содержание церулоплазмينا (□), трансферрина (■), метгемоглобина (▣); б — соотношения церулоплазмин/трансферин (□), и трансферин/метгемоглобин (■). \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .

личие гемической гипоксии может быть следствием оксидативного стресса как результата воспалительного процесса, приема различных препаратов, структурного нарушения мембраны эритроцитов, образования активных интермедиатов кислорода и их производных (липоперекисей и др.), а также нарушения функционирования компенсаторно-восстановительных систем, например, НАД(Ф)Н-метгемоглобинредуктаза [3,23]. Таким образом, у пациентов этих групп с уровнем ЦП и ТФ, характерным для доноров, антиокислительная активность в изменившихся условиях окислительного метаболизма оказывается недостаточной.

После премедикации содержание ЦП и ТФ увеличивается ( $P=0,07$  и  $P=0,01$  соответственно), а MetHb — уменьшается по сравнению с исходным (см. рис. 2,а). Отношения ЦП/ТФ и ТФ/MetHb достоверно не отличаются от контрольных значений (см. рис. 2,б). Однако нормализация соотношения ТФ/MetHb и следовательно восстановление резервной возможности кровяной системы достигается при высоком, превышающем контроль в 1,6 раза количестве MetHb. Такое состояние кровяной системы может оказаться неустойчивым.

Удаление опухоли (полное или частичное) длилось от 4 до 9 ч. Кровопотери составляли 200—1200 мл, их восполняли альбумином, аутокровью и консервированной кровью по показаниям. Гемодинамика оставалась стабильной у 7 из 8 больных. У одной больной потребовалась медикаментозная коррекция артериального давления. Следует отметить, что содержание ЦП и ТФ приближалось к контролю, а содержание MetHb превышало его в 1,8 раза

(см. рис. 2,а). Отношения ЦП/ТФ и ТФ/MetHb у больных были меньше, чем в контроле, в 1,2 и 1,5 раза соответственно (см. рис. 2,б), что указывает на снижение активности антиоксидантной и кровяной систем. Вероятно, высокое содержание MetHb, вызванное разрушением эритроцитов и деструкцией гемоглобина, стимулирует дополнительный синтез апоТФ с последующим включением в его молекулу железа при участии ЦП.

В первые часы после окончания операции отмечали замедление пробуждения и неэффективность самостоятельного дыхания. В 1-е сутки после операции только у 1 больного восстановилось самостоятельное дыхание и сознание. У остальных больных наблюдали разной степени нарушение сознания: оглушение, сопор в течение 3—7 сут. По данным компьютерной томографии, произведенной в 1-е сутки после операции, в области операции обнаруживали геморрагическое пропитывание мозгового вещества и отек-набухание мозговых структур. Витальные функции поддерживали продолженной ИВЛ. Послеоперационный комплекс интенсивной терапии индивидуализирован у каждого больного. Содержание ЦП соответствовало контролю, ТФ — недостоверно снижалось, а количество MetHb превышало его —  $P=0,21$  (см. рис. 2,а).

Отношение ЦП/ТФ было в 1,2 раза больше, чем в контроле, а отношение ТФ/MetHb меньше его в 1,6 раза, то есть существенно не отличалось от его значения во время операции (см. рис. 2,б). Иными словами, в 1-е сутки после операции усиление активности антиоксидантной системы связано с устойчивым уровнем ЦП при не-

котором снижении содержания ТФ. Функциональная активность кроветворной системы не восстанавливалась из-за процессов, определяющих присутствие в крови значительного количества MetHb.

Послеоперационный период составлял 20—25 койко-дней. К 7-м суткам у всех больных клинически полностью восстановилось сознание, самостоятельное эффективное дыхание, нормализовалась температура и биохимические показатели крови. Раны зажили первичным натяжением. Однако у 5 из 8 больных наблюдали послеоперационную анемию, обусловленную не только кровопотерями во время операции, но и исходно низкой резервной емкостью кроветворной системы. При выписке больных из стационара содержание ЦП, ТФ, MetHb в крови практически соответствовало контролю, однако функция кроветворения полностью не восстановилась.

Таким образом, у больных, имевших обратимые операционно-послеоперационные осложнения, отношение ЦП/ТФ изменялось на этапах операции в последовательности 1,42→1,25→0,97→1,38→1,30 (см. рис. 2,а), то есть только во время операции величина отношения ЦП/ТФ, характеризующая АОО крови, была незначительно меньше, чем в контроле. Эти данные согласуются с результатами исследований [1,3] и могут свидетельствовать о протекании адаптационных процессов в пограничных условиях, вызванных нарушением соотношения между антиоксидантными металлопротеидами и прооксидантами в результате повышенного расхода антиоксидантов высоким уровнем ПОЛ, повышенной концентрацией субстратов окисления и накоплением продуктов деструкции гемоглобина [16]. Отношение ТФ/MetHb изменялось в последовательности 0,62→1,54→1,03→0,83→1,35 (см. рис. 2,б). Как видно из приведенных данных, величина отношения на всех этапах ниже контрольных значений (1,50), за исключением показателей во время премедикации. Последняя, вероятно, стимулировала включение ионов железа в апоТФ и активировала НАД(Ф)Н-зависимую метгемоглобинредуктазу эритроцитов, тем самым восстанавливая резервные возможности системы кроветворения. Однако это состояние системы кроветворения оказалось неустойчивым. Следовательно, восстановление и поддержание активности кроветворной системы у больных этой группы может быть обеспечено посредством коррекции содержания MetHb в сторону снижения при сохранении количества ЦП и ТФ, близким к контрольным значениям во время

операции и после нее. В таком случае резервные возможности антиоксидантной и кроветворной систем будут отвечать условиям, необходимым для благоприятного исхода хирургической операции.

Исходное содержание ЦП и ТФ в крови больных 3-й группы было меньше чем в контроле, в 1,6 ( $P=0,09$ ) и 1,5 раза  $P<0,05$  соответственно, при практически равном отношении ЦП/ТФ (рис. 3,а и 3,б). Количество MetHb в крови в 3,8 было раза больше, а величина отношения ТФ/MetHb в 5,5 раза меньше контрольных значений. При сравнении этих данных с результатами, полученными у больных 1-й и 2-й групп, наблюдается одинаковая направленность изменения показателей антиоксидантной системы крови и кроветворной системы накануне хирургического вмешательства. Однако у больных 3-й группы величина исходных показателей значительно ниже, чем величина у пациентов других групп пациентов, что указывает на низкую активность антиоксидантной системы, отсутствие резервных возможностей кроветворной системы и свидетельствует о необратимых последствиях оксидативного стресса.

После премедикации по сравнению с исходным уровнем содержание ЦП, ТФ в крови и отношение ТФ/MetHb имеют тенденцию к увеличению, а количество MetHb уменьшается, но остается значительно больше контрольных значений (см. рис.3,а и 3,б). Отношение ЦП/ТФ достоверно не изменяется по сравнению с исходным и остается меньше, чем в контроле (см. рис. 3,б). То есть, премедикация существенно не изменяет состояния антиоксидантной и кроветворной систем больных.

Полное или частичное удаление опухоли у больных этой группы длилось 4—8 ч. Кровопотери составляли 400—1000 мл и восполняли их по ходу операции альбумином, аутокровью, плазмозаменителями и консервированной кровью по показаниям. Артериальное давление и пульс были стабильными у 6 из 7 больных. У 5 больных опухоли было невозможно удалить вследствие их распространенности и врастания в сосуды и венозные коллекторы мозга (пещеристую пазуху). Произведенное частичное удаление опухоли не способствовало улучшению мозгового кровообращения и ликвородинамики. Об этом свидетельствовало прогрессирующее углубление общемозговой симптоматики и летальные исходы в 1—4-е сутки после операции.

Содержание ЦП у этих больных было в 1,8 раза меньше, а MetHb — в 2 раза больше, чем в контроле (см. рис.3,а). Отношения ЦП/ТФ и

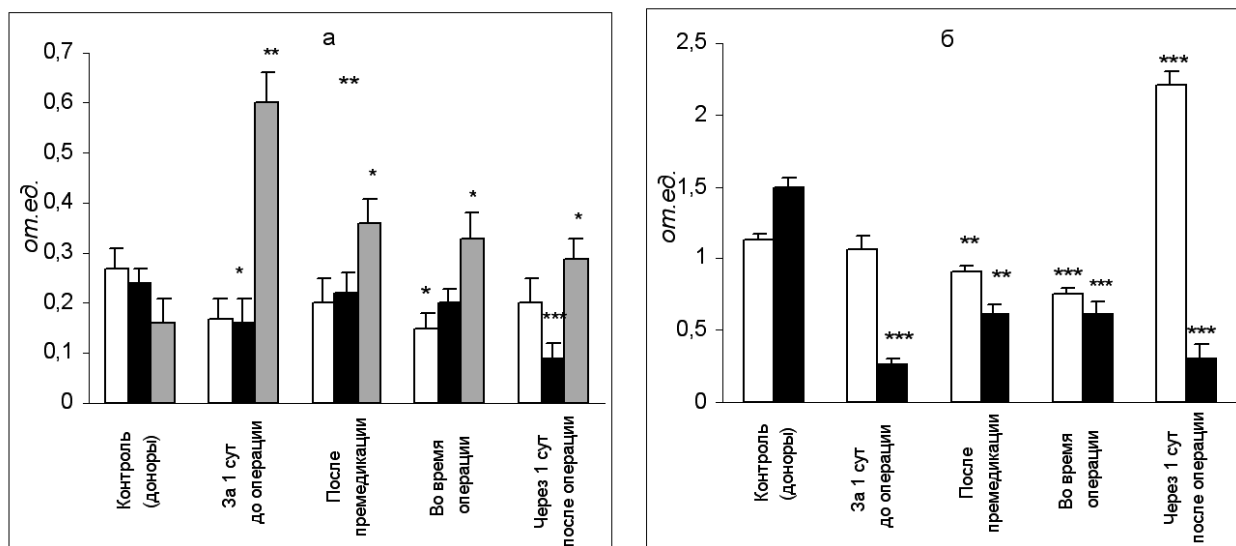


Рис. 3. Изменение содержания и соотношений белков в крови у больных 3 - группы на этапах хирургического лечения: а — содержание церулоплазмينا (□), трансферрина (■), метгемоглобина (▒); б — соотношения церулоплазмин/трансферин (□) и трансферрин/метгемоглобин (■). \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .

ТФ/МетНб было меньше, чем в контроле, в 1,5 и 2,4 раза, соответственно (см. рис. 3,б). Эти данные указывают на истощение резервных возможностей антиоксидантной и кроветворной систем организма.

В 1-е сутки после операции у больных этой группы не восстанавливалось сознание, самостоятельное дыхание и углублялась общемозговая симптоматика. Содержание ТФ было меньше в 2,6 раза, а МетНб — в 1,8 раза больше, чем в контроле (см. рис. 3,а). Отношения ЦП/ТФ было больше, чем в контроле, в 2,5 раза, а ТФ/МетНб — меньше, чем в контроле, в 4,8 раза (см. рис. 3,б). Низкое содержание ЦП и ТФ и высокий уровень МетНб определяют предельные значения отношений ЦП/ТФ (2 от.ед. и больше) и ТФ/МетНб (0,30 от.еди меньше). Считается, что резкое снижение активности ЦП у больных, перенесших критическое состояние, — достоверный прогностический признак высокого риска развития полиорганной недостаточности [1]. С нашей точки зрения, эти данные свидетельствуют об отсутствии функционально значимой активности антиоксидантной и кроветворной систем организма, то есть, имеет место срыв адаптационно-компенсаторных механизмов. Через 1—5 сут у больных этой группы наступил летальный исход.

Таким образом, у больных с летальным исходом отношение ЦП/ТФ на этапах операции изменялось в последовательности 1,06→0,91→0,75→2,2 (см. рис. 3,б), то есть, оставалось меньше, чем в контроле (1,13), за ис-

ключением этого показателя в 1-е сутки после операции. Отношение ТФ/МетНб изменялось в последовательности 0,27→0,61→0,61→0,31 (см. рис. 3,б) и было на всех этапах меньше контрольных значений (1,50).

Анализ причин необратимых осложнений у этих больных подчеркивает актуальность поиска надежных и информативных критериев оценки резервных возможностей организма и их коррекции до и во время операции. Очевидно, что операция как дополнительный стресс не обеспечивалась устойчивым состоянием адаптационной защиты, а сопровождалась только усугублением уже существующих повреждений и приближением летального исхода. Дистресс-синдром как аутоповреждение из-за утраты регуляторных функций центральной нервной системы в настоящее время может быть успешно скорректирован фармакологическими препаратами на этапах хирургического лечения.

**Выводы:** 1. Отношения ЦП/ТФ и ТФ/МетНб как показатели активности антиоксидантной и кроветворной систем организма могут быть использованы в качестве критерия оценки результатов хирургического лечения больных без операционно-послеоперационных осложнений с обратимыми и необратимыми осложнениями.

2. Величина отношений ЦП/ТФ и ТФ/МетНб в диапазоне 1,1—2,0 и 1,5—2,0 соответственно является оптимальной для больных с рассматриваемой патологией. В случае, когда эти показатели находятся в диапазоне 0,9—1,1 и 0,6—1,6 необходима предварительная коррекция активности антиоксидантной и кроветворной си-

стем организма, что увеличивает вероятность благоприятного течения хирургического лечения. Если исходная величина отношения ЦП/ТФ и ТФ/МетНб оказывается меньше чем 1,0 и 0,3 соответственно и не поддается коррекции, благоприятный исход хирургического лечения маловероятен.

#### Список литературы

1. *Асельдерова А.Ш.* Иммунопротекторный эффект церулоплазмينا в остром периоде у больных, перенесших критические состояния различного генеза // *Анестезиология и реаниматология.* — 1992. — №2. — С.43—45.
2. *Атауллаханов Ф.И., Витвицкий В.М., Жаботинский А.М. и др.* Стационарная зависимость скорости восстановления метгемоглобина от его концентрации в интактных эритроцитах человека // *Биохимия.* — 1984. — Т.49, №2. — С.193—197.
3. *Баблюян А.С., Карагезян К.Г., Шакарян М.А. и др.* Уровень металлопротеинов крови при анестезии фторотаном в эксперименте // *Анестезиология и реаниматология.* — 1997. — №6. — С.21—23.
4. *Биленко М.А.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989—367 с.
5. *Болдырев А.А., Кузлей М.Л.* Свободные радикалы в нормальном и ишемизированном мозге // *Нейрохимия.* — 1996. — 13, № 4. — С. 314—319.
6. *Василец И.М.* Церулоплазмины, их молекулярная структура и биологические функции // *Успехи биологии и химии.* — 1973. — 14. — С. 172—200.
7. *Дик Дж.* Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний : Пер. с англ. — М : Медицина, 1982. — 154 с.
8. *Заводник И.Б., Лапина Е.А., Брышевская М.П.* Эффект свободных жирных кислот на состояние белкового и липидного компонентов мембран // *Биологические мембраны.* — 1995. — 12, №5. — С. 512—523.
9. *Козлов А.В., Сергиенко В.И., Владимиров Ю.А.* Антиоксидантная система трансферрин-церулоплазмин при экспериментальной гиперхолестеринемии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1984. — №12. — С. 668—671.
10. *Козлов А.В., Шинкаренко Л.И., Азизова О.А.* Роль эндогенного свободного железа в интоксикации при ишемии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1985. — №1 — С.38—40.
11. *Курелла Е.Г., Казан В.Е., Болдырев А.А.* Чувствительность Na/K - АТФ-азы мозга и по-  
чек к свободнорадикальным формам кислорода // *Нейрохимия.* — 1996. — 13, №4. — С.314—319.
12. *Лановенко И.И.* Специфические и сопряженные метаболические процессы при экспериментальной железodefидитной анемии // *Доп. НАН України.* — 1997. — №11. — С.183 — 187.
13. *Лыскова Т.И., Аксенцев С.Л., Федорович С.В. и др.* Влияние факторов ишемического повреждения на перекисное окисление липидов в синаптических мозгах крыс // *Биофизика.* — 1997. — 42, №2. — С. 408—411.
14. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс, профилактика. — М.: Наука, 1984. — 278 с.
15. *Петров В.Н.* Физиология и патология обмена железа. — Л.: Наука, 1982. — 223 с.
16. *Пулатова М.К., Рихирева Г. Т., Куроптева З.В.* Электронный парамагнитный резонанс в радиобиологии. — М.: Энергоатомиздат, 1989. — 226 с.
17. *Шевченко Н.Г.* Лабораторная диагностика нарушений обмена железа (лекция) // *Лаб. диагностика.* — 1997. — №4. — С.25—32.
18. *Шинкаренко Л.И., Гольдштейн Н.И., Козлов А.В., Азизова О.А.* Применение метода электронного парамагнитного резонанса в изучении регуляторной роли ЦП и ТФ сыворотки крови животных в условиях действия гипербарической оксигенации // *Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине.* — Рига: Зинатне, 1989. — С.190— 201.
19. *Frieden E.* Perspectives on cooper biochemistry // *ClinPhysiolBiochem.* — 1986. — N4 — P. 11 — 19.
20. *Hastka I., Lasserre J.-J., Schwarzbeck A. et al.* Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? // *Clin.Chem.* — 1996. — 42, N5. — P.718 — 724.
21. *Mouithys-Mickalad A., Keby C., Keby-Kupont G., Lamy M.* An electron spin resonance (ESR) study on the mechanism of ascorbic radical production by metal-binding proteins // *Biometals.* — 1998. — 11, N2. — P. 81—88.
22. *Rauhala P., Khaldi A., Mohanakumar K.P.* Apparent role of hydroxyl radicals in oxidative brain injury induced by sodium nitroprusside / *Free Radic. Biol.Med.* — 1998. — 24, N 7.8. — P. 1065—1073.
23. *Stepuro I.I., Konovalova N.V., Artsukevich I.M.* Role of oxyhemoglobin and methemoglobin in protection against hydroxyl and organic free radicals in erythrocytes. // *Cytochrome P-450: Biochemistry and Biophysics: Proc. of the 7-th Intern Conf.* — Ed. A.I.Archakov, G.I. Bachmanova — M.: INCK-TNC, — 1992. — P.632 — 634.



Співвідношення церулоплазмин—трансферин і трансферин—метгемоглобін у прогнозуванні післяопераційних ускладнень у хворих з внутрішньочерепними позамозковими краніобазальними пухлинами

Чепкий Л.П., Сидорик Є.П., Долгова М.І., Мельников О.Р., Пятчаніна Т.В., Момот В.Я., Трош Р.М., Васильєва І.Г.

Досліджено методом ЕПР вміст церулоплазмина (ЦП), трансферина (ТФ) і метгемоглобіна (MetHb) в крові донорів і пацієнтів з невріною слухового нерву і базальною менингіою на різних етапах хірургічного лікування. Співвідношення ЦП/ТФ і ТФ/MetHb використовували як показник активності антиоксидантної і кровотворної систем організму. Встановлено, що у хворих з незворотними післяопераційними ускладненнями, на відміну від пацієнтів зі зворотними ускладненнями, величини співвідношень ЦП/ТФ і ТФ/MetHb суттєво відрізнялись і не нормалізувались внаслідок хірургічного лікування. Величини співвідношень ЦП/ТФ і ТФ/MetHb в діапазоні 1,2—2,0 і 1,6—2,0 відповідно можуть бути розглянуті як додаткова ознака сприятливого перебігу хірургічного лікування. У хворих з летальним кінцем величини цих співвідношень не перебільшували 0,9 і 0,3 відповідно і не піддавались корекції в процесі лікування.

The ceruloplasmin—transferrin and transferrin—methemoglobin ratios for prognostication of the postoperative complications in patients with intracranial extracerebral craniobasal tumors

Chepkii L., Sidorik E., Kolgova M., Melnikov O., Pyatchanina T., Momot V., Trosh R., Vasilieva I.

Contents of ceruloplasmin (CP), transferrin (TF) and methemoglobin (MetHb) were studied by ESR method in blood in healthy donors and patients with acoustic nerve neurinoma and basal meningioma at different stages of surgical treatment. CP/TF and TF/MetHb ratios were used as criterion for activity of antioxidant and hemopoietic systems. In patients with unreversible postoperative complications in contrast to patients with reversible complications and without them, the values of CP/TF and TF/MetHb ratios have been shown to be considerably different from control values and to be not normalized in a result of surgical treatment. CP/TF and TF/MetHb ratios ranged within 1,2—2,0 and 1,6—2,0, respectively, can be consider as an additional indication for favourable outcome of surgical treatment. The values of these ratios did not exceed 0,9 and 0,3, respectively, and did not respond to correction during the treatment of the patients with fatal termination.

---

*Комментарий*

*к статье Чепкого Л. П., Сидорик Е.П., Долговой М.И. и соавт. "Соотношение церулоплазмин—трансферрин и трансферрин—метгемоглобин в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с внутречерепными внемозговыми краниобазальными опухолями"*

Работа посвящена актуальному вопросу современной нейрохирургии — изучению влияния некоторых показателей антиоксидантной системы организма на течение раннего послеоперационного периода при внутречерепных внемозговых опухолях. Подобных исследований в отечественной и зарубежной литературе нет. На основании углубленного изучения изменений указанных показателей авторы определили их прогностическую ценность и пришли к логическому выводу о необходимости тщательной коррекции показателей антиоксидантной системы организма перед операцией и после нее. Применение в последние годы новых препаратов для коррекции антиоксидантной системы позволяет помочь в осуществлении этой задачи.

*Член-кор. АМНУ, доктор мед. наук, профессор Цимбалюк В.И.  
Институт нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины*