

Katedra i Klinika Neurologii. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Kawiak

Wiesław KAWIAK, Joanna IŁŻECKA,
Halina BARTOSIK-PSUJEK

**Czynniki ostrej fazy we krwi chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym
w najwcześniejszym okresie choroby**

Acute Phase Reactants in Blood of Patients with Subarachnoid Haemorrhage in Its Earliest Phase

Krwotok podpajęczynówkowy może wyzwać reakcję powstawania ostrej fazy (8, 10). W jej przebiegu dochodzi między innymi do zmian poziomu w surowicy krwi czynników ostrej fazy, do których należy kwas sialowy (N-acetyloneuraminowy) oraz haptoglobina i ceruloplazmina (8). Haptoglobina jest silnym białkiem ostrej fazy. Jej działanie polega na supresji odpowiedzi immunologicznych poprzez hamowanie transformacji limfocytów, modulację funkcji makrofagów. Może również pełnić rolę peroksydacyjną, hamować syntezę prostaglandynową, zapobiegać powstawaniu rodników hydroksylowych i nadtlenków lipidowych w obszarach zapalnych (4, 8). Ceruloplazmina należy do słabych białek ostrej fazy. Uczestniczy w usuwaniu wolnych rodników, inhibicji peroksydacji lipidów, wiązaniu, usuwaniu, spichrzaniu i transporcie żelaza i miedzi (3, 8). W trakcie reakcji ostrej fazy dochodzi do wzmożonej glikozylacji białek ostrej fazy, wyrażającej się między innymi we wzroście zawartości kwasu N-acetyloneuraminowego w tych białkach (13). Kwas sialowy związany z lipidami, występujący w gangliozydach mózgu, odszczepia się w wyniku niedotlenienia mózgu i przechodzi przez uszkodzoną barierę krew—mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi (9, 11).

Celem pracy była ocena zachowania się wymienionych czynników ostrej fazy we krwi pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym.

MATERIAŁ I METODA

Badaniami objęto 50 osób. Grupa kontrolna składała się z 30 osób z bólowymi zespołami korzeniowymi w okresie remisji choroby. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 53 lata. U badanych wykluczono schorzenia mogące modyfikować odpowiedź ostrej fazy.

Grupa chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym liczyła 20 osób. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 52 lata.

Rozpoznanie krwotoku podpajęczynówkowego stawiano na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów schorzenia, uwzględniając wywiad, stan neurologiczny oraz wyniki badań dodatkowych (płynu mózgowo-rdzeniowego, badania TK mózgu).

W grupie kontrolnej badanie krwi przeprowadzono jednorazowo.

W grupie chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym krew do badań pobierano w I, III, VII i XIV dobie od zachorowania.

Kwas sialowy (N-acetyloneuraminowy) oznaczano metodą rezorcynolową według Jourdiana i wsp., kwas sialowy (N-acetyloneuraminowy) związany z lipidami — według Dnistriana i wsp., używając do oznaczeń wzorca kwasu N-acetyloneuraminowego firmy Koch-Light.

Haptoglobinę i ceruloplazminę oznaczano metodą immunodyszki radialnej według Manciniego.

Wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu *t*-Studenta. Jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

W grupie osób kontrolnych poziom kwasu sialowego całkowitego (TSA) wyniósł 0,53 g/l, poziom kwasu sialowego związanego z lipidami (LSA) — 0,076 g/l, poziom haptoglobiny (Hp) — 1,48 g/l, poziom ceruloplazminy (Cp) — 0,26 g/l. Wyniki te były zbliżone do wartości, jakie w piśmiennictwie przyjęto za prawidłowe.

Poziom kwasu sialowego całkowitego we krwi pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym był podwyższony w I dobie obserwacji klinicznej, a następnie stopniowo obniżał się do wartości prawidłowych. Tylko w I dobie choroby podwyższenie poziomu tego parametru było statystycznie istotne (ryc. 1).

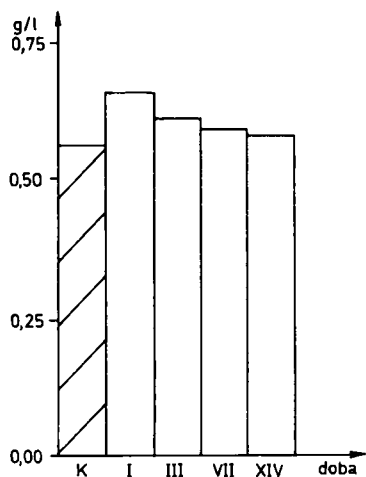
Poziom kwasu sialowego związanego z lipidami we wszystkich dobach obserwacji klinicznej był zbliżony do poziomu stwierdzanego w grupie kontrolnej (ryc. 2).

Poziom haptoglobiny był podwyższony wyraźnie już w I dobie od zachorowania i wzrastał do VII doby, a następnie obniżał się. We wszystkich dobach obserwacji klinicznej wzrost jej poziomu był statystycznie istotny. Największa, statystycznie istotna różnica poziomów haptoglobiny była pomiędzy III i VII dobą obserwacji klinicznej (ryc. 3).

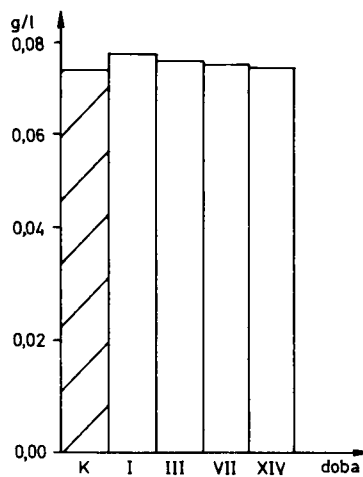
Poziom ceruloplazminy we krwi chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym podwyższał się w I dobie choroby, a następnie obniżał. W I i III dobie od zachorowania wzrost ceruloplazminy był statystycznie istotny, natomiast w dobie VII i XIV nie wykazywał istotności statystycznej (ryc. 4).

OMÓWIENIE

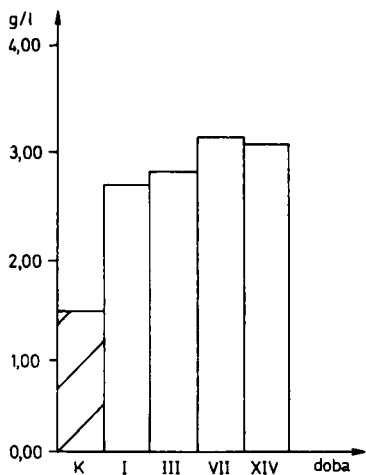
W piśmiennictwie brakuje doniesień na temat zachowania się czynników ostrej fazy we krwi chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym. Badania



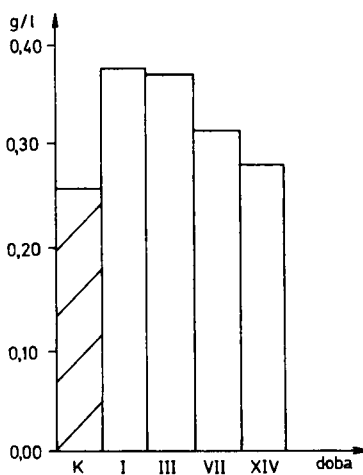
Ryc. 1. Poziom TSA w surowicy pacjentów,
K — kontrola
Serum TSA level in patients, K — control



Ryc. 2. Poziom LSA w surowicy pacjentów,
K — kontrola
Serum LSA level in patients, K — control



Ryc. 3. Poziom Hp w surowicy pacjentów,
K — kontrola
Serum Hp level in patients, K — control



Ryc. 4. Poziom Cp w surowicy pacjentów,
K — kontrola
Serum Cp level in patients, K — control

własne wykazały, że krwotok podpajęczynówkowy jest stresorem wyzwalającym reakcję ostrej fazy. Stres powoduje wzrost poziomu białek ostrej fazy we krwi, utrzymujący się zwykle 2—3 tygodnie od chwili zadziałania bodźca stymulującego ich wzmożoną syntezę (8, 10). Pęknięcie tętniaka powoduje szereg zaburzeń wpływających na zachowanie się czynników ostrej fazy we krwi. Wynacznienie

krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej może wywołać reaktywny odczyn zapalny, skurcz naczyń towarzyszący pęknięciu tętniaka może powodować niedokrwienie i obrzęk mózgu, który pogłębia niedokrwienie. W przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego może dojść do powstania ogniskowego uszkodzenia mózgu wskutek niedokrwienia w następstwie skurczu naczyniowego lub wynacynienia krwi z pękniętego tętniaka mózgu. Znane są doniesienia na temat dodatniej korelacji pomiędzy nasileniem odczynu ostrej fazy a wielkością destrukcji tkanki (1). We krwi chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym, będących w cięższym stanie klinicznym, wykazano większy wzrost czynników ostrej fazy. Stwierdzenie to jest zgodne z doniesieniami informującymi, że nasilenie odczynu ostrej fazy zależy od ciężkości stanu klinicznego chorych (2).

Wzrost poziomu haptoglobiny wykazano również w pierwszych 2 tygodniach udaru mózgowego (6, 12).

Uszkodzenie mózgu generuje powstawanie wolnych rodników. Rola ceruloplazminy w reakcji ostrej fazy polega między innymi na ochronie komórek przed ich toksycznym działaniem (14), stąd prawdopodobnie jej podwyższone wartości we krwi chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym. Wzrost poziomu ceruloplazminy stwierdzono również w udarze mózgu (5, 6).

Kwas sialowy (N-acetyleneuraminowy) występuje w surowicy krwi w największym stopniu w połączeniu z białkami ostrej fazy. Jako nieodłączny element ich części węglowodanowej jest wskaźnikiem poziomu białek w surowicy krwi (13, 15). W reakcji ostrej fazy, występującej również w krwotoku podpajęczynówkowym, oprócz wzrostu poziomu kwasu sialowego związanego ze wzmożoną glikozylacją białek, dochodzi również do wzrostu jego poziomu w postaci wolnej wskutek wzmożonej aktywności neuraminidazy. We krwi pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym wzrost kwasu sialowego całkowitego jako czynnika ostrej fazy jest niewielki, istotny statystycznie tylko w I dobie choroby. W udarach mózgu stwierdzono statystycznie istotne jego podwyższenie (6, 12).

Kwas sialowy związany z lipidami występuje głównie w gangliozydach mózgu. Destrukcja tkanki mózgowej może powodować wzrost tego parametru w surowicy krwi (9). Jednakże uzyskane wyniki poziomu kwasu sialowego związanego z lipidami we krwi pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym we wszystkich dobach, w których przeprowadzono badania, były zbliżone do poziomu tego parametru we krwi osób kontrolnych. W zawałach mózgu i krwotokach śródmózgowych wykazano istotne statystycznie podwyższenie poziomu omawianego parametru (6, 12). Prawdopodobnie wynika to z faktu, że krwotok podpajęczynówkowy nie powoduje tak dużej destrukcji gangliozydów mózgu jak udar mózgowy. Jednakże niedotlenienie towarzyszące krwotokowi podpajęczynówkowemu może powodować odszczepianie kwasu sialowego z gangliozydów mózgu (9, 11).

PIŚMIENNICTWO

1. Adamska-Dyniewska H., Tkaczewski W. i wsp.: Odczyn ostrej fazy podczas niepełnościennego zawału serca. *Pol. Tyg. Lek.* **28**, 873, 1983.
2. Apffel C. A., Peters J. H.: Tumors and serum glycoproteins The "symbodies". *Progr. Exp. Tumor Res.* **12**, 1, 1969.
3. Broniek S., Grzybowski G.: Metabolizm ceruloplazminy i jej biologiczna rola w utrzymaniu homeostazy organizmu. *Post. Biol. Kom.* **1**, 23, 1988.
4. Dobryszczycka W.: Przydatność oznaczeń haptoglobiny w diagnostyce laboratoryjnej. *Diagn. Lab.* **3**, 117, 1987.
5. Fidor A.: Wpływ dożylnego obciążenia glukozą na zawartość cynku, miedzi oraz na aktywność ceruloplazminy we krwi chorych z naczyniowym uszkodzeniem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Praca doktorska, AM, Lublin 1989.
6. Hżeczka J.: Zachowanie się niektórych czynników ostrej fazy — kwasu sialowego (N-acetylneuraminowego) całkowitego, kwasu sialowego (N-acetylneuraminowego) związane go z lipidami, haptoglobiny, ceruloplazminy — we krwi chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Praca doktorska. AM, Lublin 1994.
7. Kawiak W., Dudkowska A.: Zawartość kwasu neuraminowego w surowicy krwi chorych z naczyniowym uszkodzeniem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* **3**, 319, 1975.
8. Koj A.: Biological Functions of Acute Phase Proteins. [w:] *The Acute Phase Response to Injury and Infection*. Red. A. H. Gordon, A. Koj, Elsevier, Amsterdam—New York—Oxford 1985.
9. Kracun I. i wsp.: Human brain gangliosides in development, aging and disease. *Int. J. Dev. Biol.* **35**, 289, 1991.
10. Kushner J.: The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **389**, 39, 1982.
11. Lowden J. A., Wolfe L. S.: Effect of hypoxia on brain gangliosides. *Nature* **4869**, 771, 1963.
12. Ponikowski P., Sawicki G. i wsp.: Czynniki ostrej fazy w zawale serca i udarze mózgowym. *Diagn. Lab.* **1**, 34, 1989.
13. Taniuchi K. i wsp.: A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe. J. Med. Sci.* **27**, 91, 1981.
14. Winyard P. i wsp.: Action of free radical generating system upon the biological and immunological properties of caeruloplasmin. *Int. J. Biochim.* **12**, 1273, 1984.
15. Zeng Fu-Yue.: Sialic acid-binding proteins: characterisation, biological function and application. *Z. Naturforsch.* **47**, 641, 1992.

Otrzymano 1995.12.10.

SUMMARY

The purpose of the study was to investigate the dynamics of acute phase reactants concentrations in the blood changes of patients with subarachnoid haemorrhage in the earliest period of illness. The investigation was carried out in 20 patients with subarachnoid haemorrhage. The total sialic acid, haptoglobin and ceruloplasmin level in the blood of patients with subarachnoid haemorrhage was statistically significantly higher than in the control group.

