

# Церулоплазмін: практичні аспекти застосування для прискореного відновлення пацієнтів хірургічного профілю

**Хірургічна травма викликає окислювальний стрес, ступінь якого залежить від передопераційних факторів та обсягу втручання. Погіршення результатів хірургічних втручань внаслідок окислювального стресу значною мірою пов'язане зі зниженням активності церулоплазміну як гострофазової відповіді. Терапія, спрямована на боротьбу з окислювальним стресом при хірургічних втручаннях, зокрема «замісна» терапія екзогенним церулоплазміном, має важливе значення для покращення післяопераційних результатів і є перспективним напрямом подальших досліджень.**

**Ключові слова:** хірургічна травма, окислювальний стрес, церулоплазмін

Окислювальний стрес (ОС) в організмі являє собою дисбаланс між виробництвом реактивних форм кисню та здатністю антиоксидантних захисних механізмів детоксикувати реактивні проміжні продукти. Надлишок реактивних форм кисню ушкоджує всі клітинні компоненти, включаючи білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Зі збільшенням сили ОС зростає й ушкодження клітин: помірне окиснення може спровокувати апоптоз, а більш інтенсивний стрес — спричинити некроз.

## Окислювальний стрес — прихована небезпека при хірургічних втручаннях

Попри те що вищезазначені процеси здаються далекими від операційного блоку, лікарі хірургічних спеціальностей у команді з анестезіологами та іншими суміжними спеціалістами зобов'язані пам'ятати про такого невидимого ворога, як ОС. У передопераційному періоді ОС займає значну ланку в патогенезі багатьох гострих і хронічних захворювань, в інтраопераційному — лежить в основі механізму розвитку гострої запальної реакції під час травми та стресу, а у післяопераційному періоді пов'язані з ОС явища були асоційовані з ускладненнями після хірургічного втручання та більш тривалою реабілітацією пацієнтів. Доволі часто лікарі припускаються тактичної помилки, коли залишають без уваги проблеми, які не в змозі побачити *ad oculus*. До таких невидимих проблем можна віднести ОС. Більш швидке відновлення пацієнта після хірургічного лікування — важливе завдання сучасної хірургії. На теперішній час активно розробляються та впроваджуються програми швидкого відновлення після хірургічних операцій — Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), які передбачають комплекс перед-, інтра- та післяопераційних заходів, спрямованих на забезпечення якнайшвидшого одужання пацієнта (рисунк). Це не лише знижує ризик розвитку післяопераційних ускладнень, пов'язаних із тривалою гіподинамією, госпітальною інфекцією, психологічним стресом, а й є більш економічно вигідним для системи охорони здоров'я й для країни в цілому, адже пацієнт зможе швидше відновити свою працездатність.

Дослідження останніх років доводять, що ОС зумовлює більш тривале відновлення пацієнтів після оперативних втручань та розвиток післяопераційних ускладнень. Тому ефективна боротьба з ОС на всіх етапах хірургічного лікування є одним із можливих шляхів вирішення даних проблем. Хірургічне втручання — це гостра подія, яка призводить не лише до локальної травми тканин, а й до системної дисфункції організму.

Розвиток ОС класично асоціюється із трансплантацією органів, серцево-судинною хірургією та хірургією печінки, опіковою та неопіковою травмами, із застосуванням джгутів для кінцівок та судинних затискачів (Marczin, 2005; Risby et al., 1994; Tornberg et al., 2005), тобто з усіма видами хірургічної та травматологічної патології й методами оперативних втручань, де переважають процеси ішемії та реперфузії [3].

Запалення та ішемічно-реперфузійна травма є двома важливими проблемами у хірургічній практиці, і реактивні форми кисню відіграють певну роль у їх модуляції. Так, під час ішемічної фази ішемічно-реперфузійної травми переважає анаеробне дихання, що призводить до стану ацидозу та виснаження запасів АТФ. Відбувається протеазозалежне перетворення ферменту ксантиндегідрогенази на ксантинооксидазу, яка за нормальних умов у клітині відсутня. Молекули АТФ розщеплюються до гіпоксантину, який під дією ксантинооксидази розщеплюється до ксантину та аніону супероксиду ( $O_2^{\cdot-}$ ). Дефіцит АТФ призводить до дисфункції іонних насосів і, як наслідок, зменшення іонів калію у клітині та накопичення натрію та кальцію. Це спричиняє збільшення внутрішньоклітинного об'єму та пошкодження внутрішньоклітинних структур, насамперед мітохондрій. Порушення іонного гомеостазу супроводжується посиленням ішемії, підвищенням концентрації активної фосфоліпази А2, вивільненням із мембранних ліпідів арахідонової кислоти, що є попередником медіаторів запалення,

у процесі синтезу яких також продукуються вільні радикали. Вивільнення накопичених реактивних форм кисню під час фази реперфузії викликає ОС і подальше ушкодження тканин (Blaisdell F.W., 2002).

Отже, взаємозв'язок між запаленням, гострою/хронічною ішемією, гіпоксією та підвищенням утворення реактивних форм кисню у хірургічних пацієнтів є ключовим фактором у патогенезі передопераційного та інтраопераційного ОС (рисунк). Крім того, стійкий, некоригований ОС сприяє розвитку місцевих та системних ускладнень і більш тривалому відновленню у післяопераційному періоді, навіть якщо лікування основної патології пройшло успішно.

Які ж існують шляхи для вирішення проблеми ОС?

## Церулоплазмін як головний антиоксидант системи крові

Церулоплазмін — це металопротеїн (мідьвмісна фероксидоза), молекула якого являє собою  $\beta$ -глобулін, складову частину  $\alpha_2$ -глобулінової фракції плазми крові людини. Структурна подібність оксидозного центру церулоплазміну з активними центрами інших мідьвмісних оксидаз забезпечує його фероксидазну й антиоксидазну активність (Chen J., Anderson J.B., DeWeese-Scott C. et al., 2003). Головним джерелом синтезу церулоплазміну в організмі є печінка. Переважна його кількість міститься у плазмі крові й становить 300–580 мг/л. Крім того, церулоплазмін присутній у синовіальній рідині та м'язових тканинах. Рецептори до церулоплазміну виявлені на купферовських клітинах, фіброблестах, астроцитах, еритроцитах, лейкоцитах і моноцитах, мембранах клітин аорти і кардіоміоцитів. Така поширеність рецепторів вказує на важливу роль церулоплазміну в організмі [1].

Серед різноманітних функцій церулоплазміну на даний час можуть бути виділені наступні основні: контроль метаболізму міді у крові та органах; фероксидазна дія й іммобілізація сироваткового заліза; антиоксидантна дія; участь у гострофазових реакціях; регуляція рівня біогенних амінів в організмі. Крім того, церулоплазмін відіграє значну роль у ліквідації ОС і запалення.

Багаторічні дослідження показали зв'язок між прогресуванням ОС та дефіцитом церулоплазміну, адже останній виконує основну антиоксидантну функцію у плазмі крові. Було встановлено, що антиоксидантний ефект церулоплазміну зумовлений його електрон-акцепторними властивостями (Connor J.R., Bencovic A., 1992). В іншому дослідженні порівнювали антиоксидантний ефект церулоплазміну та водорозчинного аналога вітаміну Е, каталази, альбуміну сироватки великої рогатої худоби, супероксиддисмутази та дефероксаміну. Було відзначено, що церулоплазмін є більш ефективним, ніж інші досліджувані препарати, за винятком каталази [4].

Завдяки своїй високій фероксидазній активності церулоплазмін запобігає запуску неферментативних реакцій, під час яких утворюються реактивні форми кисню

з подальшим розвитком ОС. Посилюючи зв'язування окислених іонів заліза із трансферіном, церулоплазмін унеможливає їх участь в ОС, що було доведено в дослідженні A. Michael et al. [2]. Вони встановили, що у пацієнтів із тяжкою опіковою та неопіковою травмами зниження активності церулоплазміну потенційно сприяє гіпоферемії та прогресуванню анемії при нормальному або підвищеному рівні феритину й підвищеному рівні цитокінів, що є свідченням розвитку ОС.

Отже, роль церулоплазміну в запобіганні ОС та зменшенні його інтенсивності є потенційно великою. Однак під час хірургічних втручань, які асоціюються зі значним ОС, особливо в ослаблених хворих із вираженою інтоксикацією та/або анемічним синдромом, рівень ендogenous церулоплазміну у плазмі крові зазвичай є недостатнім, що зумовлено наступними факторами. З одного боку, гострі хірургічні захворювання сприяють мобілізації церулоплазміну, як білка гострої фази, в осередку запалення. Оскільки мідь в організмі не депонується, єдиним її джерелом є власні тканини, але її запаси швидко вичерпуються, що призводить до недостатнього рівня церулоплазміну. З іншого боку, хірургічні пацієнти достатньо часто мають певний спектр супутніх захворювань, а будь-який патологічний процес веде до мобілізації міді та її посиленого споживання в осередку захворювання. Тому при багатьох хронічних процесах відбувається зниження рівня міді у тканинах, внаслідок чого порушується синтез мідьзалежної супероксиддисмутази і посилюються процеси ОС. Отже, за умов підвищення концентрації церулоплазміну у плазмі крові можливо відновити рівень міді у тканинах і знизити процеси ОС. Саме тому «замісна» терапія екзогенним церулоплазміном відіграє важливу роль у поліпшенні післяопераційних результатів і є перспективним напрямом для подальших досліджень.

## Біоцерулін як препарат вибору для запобігання наслідкам окислювального стресу

Біоцерулін — препарат, що містить у своєму складі 100 мг церулоплазміну. Препарат показаний для проведення передопераційної підготовки, особливо в ослаблених хворих (з анемією, інтоксикацією та виснаженням), та у ранньому післяопераційному періоді, наприклад якщо під час хірургічного втручання мала місце значна крововтрата та при розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Розова доза Біоцеруліну зазвичай становить 60–100 мг щоденно або через день, залежно від стану хворого. Курс лікування — 5 ін'єкцій. Сумарна доза — 300–500 мг. У післяопераційному періоді доза препарату визначається величиною крововтрати й становить від 0,5 мг/кг (при малій крововтраті) до 1,5 мг/кг (при великій крововтраті), вводиться щоденно протягом 5–8 днів.

Біоцерулін слід розчиняти у 0,9% розчині натрію хлориду. Препарат містить 46 мг/дозу натрію. Слід обережно застосовувати в пацієнтів, які отримують натрій-контрольовану дієту.

Останнім часом дедалі більше уваги приділяється пошуку методів ефективної боротьби з такою проблемою, як ОС, враховуючи його вплив на стан та відновлення пацієнтів хірургічного профілю. Важливо поєднувати цю нову інформацію із більш традиційними поняттями про механізми розвитку тих чи інших патологічних станів і змінювати підходи до їх профілактики та лікування. Застосування препарату Біоцерулін у перед- та післяопераційному періодах є перспективним методом для усунення наслідків ОС і тим самим сприяє більш швидкому відновленню пацієнтів після хірургічного лікування.

## Література

1. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. С.-Петербург / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — Т. 6. — 2008/1.
2. Michael A., Johnny L. et al. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients / Antioxidants 2015, 4, 153-169; doi:10.3390/antiox4010153.
3. Rosenfeldt F., Wilson M. et al. Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy / Exp. Gerontol. (2012), doi:10.1016/j.exger.2012.03.010.
4. Roxana L., Mircea A. et al. Direct evidence of caeruloplasmin antioxidant properties / Molecular and Cellular Biochemistry — December 1998.
5. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy / Anesthesia & Analgesia — October 2019.

Підготувала **Марія Грицула**

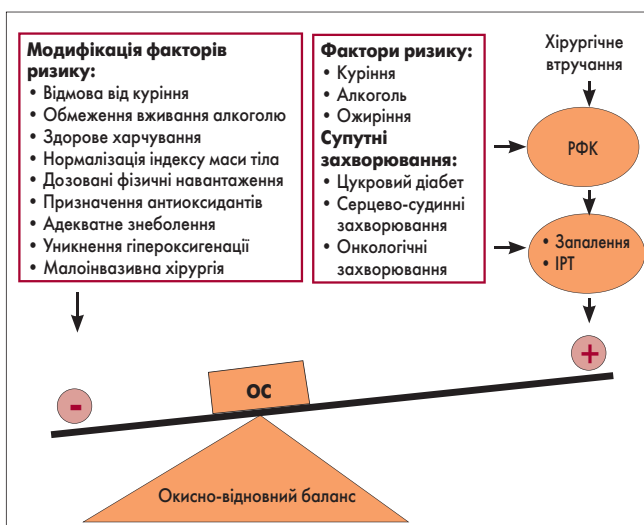


Рис. Схема розвитку окислювального стресу [5]



# Інноваційні технології – ВИСОКА ЯКІСТЬ

 biopharma



[www.biopharma.com.ua](http://www.biopharma.com.ua)

**Склад:** діюча речовина: 1 ампула або флакон містить 100 мг церулоплазміну. **Допоміжні речовини:** натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. **Код АТХ** B05A A02. **Показання.** Для зниження інтоксикації і підтримання імунореактивності при проведенні комплексної комбінованої хіміотерапії онкологічних хворих, у тому числі хворих з гемобластозами при помірно вираженій інтоксикації; при проведенні передопераційної підготовки (особливо ослаблених хворих – з анемією, інтоксикацією та виснаженням); у ранній післяопераційний період (при масивній втраті крові, під час операції, гнійно-септичних ускладненнях); для стимуляції гемопоєзу; у комплексній терапії хворих на гострий та хронічний остеомиєліт. **Протипоказання.** Застосування препарату протипоказано при підвищеній чутливості до препаратів білкового походження. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При введенні препарату не допускається його змішування з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні препарату, розведеного у 5% розчині глюкози, та кортикостероїдних лікарських засобів у великих дозах підвищується ризик розвитку цукрового діабету. **Особливості застосування.** Якщо пацієнт отримує кортикостероїдні препарати у великих дозах та існує ризик розвитку стероїдного цукрового діабету, Біоцерулін® слід розчиняти у 0,9% розчині натрію хлориду. Препарат містить 46 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не досліджувалось, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Через можливість появи побічних реакцій може знижуватися швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину. Перед введенням вміст флакону або ампули розводиться у 200 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду. Разова доза зазвичай становить 60-100 мг щоденно або через день, залежно від стану хворого. Курс лікування – 5 ін'єкцій. Сумарна доза – 300-500 мг. Онкологічним хворим у період передопераційної підготовки Біоцерулін® вводиться у дозі 0,5 мг/кг маси тіла щоденно або через день. Курс лікування (з урахуванням стану хворого) – до 10 введення. У післяопераційний період доза препарату визначається величиною втрати крові і становить від 0,5 мг/кг (при малій втраті крові) до 1,5 мг/кг (при великій втраті крові). Вводиться щоденно, протягом 5-8 днів. При проведенні хіміотерапії разова доза становить 1-1,5 мг/кг, курс лікування – 10-14 ін'єкцій (по 3 введення на тиждень). Для хворих на гемобластоми разова доза становить 0,5-1 мг/кг, курс лікування – 5-8 ін'єкцій (щоденно, 1 раз на добу). При гострому остеомиєліті разова доза становить 1 мг/кг. Курс лікування складається з 5 ін'єкцій, що призначають щоденно або через день. При хронічному остеомиєліті препарат вводиться по 2 мг/кг 2-3 рази з інтервалом 1-2 дні, а потім по 1 мг/кг 3-7 разів через день. Діти. Застосування дітям не досліджувалось, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Передозування.** Не спостерігалось. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливі: відчуття припливів, нудота, озноб, короткочасне підвищення температури тіла, шкірні висипання (кропив'янка), алергічні реакції, реакції у місці введення. У цих випадках слід знижувати дозу і швидкість введення або відмінити препарат. Досвід клінічного застосування показує, що частіше за все побічні ефекти пов'язані з підвищенням швидкості інфузії препарату. При повільному крапельному введенні препарат зазвичай переноситься добре. Термін придатності. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей і сухому місці при температурі від 2 до 8 °С. **Несумісність.** При введенні препарату не допускається його змішування з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 100 мг церулоплазміну у флаконі або ампулі. По 5 флаконів або по 5, або 10 ампул у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. № РП UA/0763/01/01. Наказ МОЗ №1770 від 01.10.2018.

Повна інформація про лікарський засіб Біоцерулін міститься в інструкціях для медичного застосування. Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити: 1. Онлайн форма: <https://www.biopharma.com.ua/farmakonaglyad>. 2. По телефону цілодобової «гарячої лінії» фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4

Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24

[www.biopharma.ua](http://www.biopharma.ua)

 biopharma