

А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева, Р.В. Назаров

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова МЗ РФ России, 191104,
Санкт-Петербург, Россия

Нейровегетативная стабилизация рассматривается как патогенетическая терапия тяжелого повреждения головного мозга. В основе такого подхода лежит гипотеза о том, что определенное фармакологическое воздействие на ЦНС способно сформировать пассивно-оборонительную саногенетическую (лечебную) доминанту, близкую к естественным пассивно-оборонительным состояниям, довольно широко встречающимся в живой природе. Сочетанное введение опиоидов с клонидином формирует достаточный уровень нейровегетативной стабильности за счет модулирующего действия препаратов на нейрорегуляторные структуры ствола головного мозга. Нейровегетативную стабилизацию желательно проводить по предупреждающему принципу. Мы считаем, что оптимальными дозами препаратов для ее проведения являются: фентанил (0,2—1,4 мг/кг/ч), клонидин (0,2—0,7 мг/кг/ч), пропופол (0,5—2 мг/кг/ч), тиопентал-натрия (1—4 мг/кг/ч), диазепам (0,4—0,5 мг/кг), мидозалам (0,05—0,2 мг/кг/ч). Критерием адекватности проводимой терапии является физиологическая согласованность между изменениями различных функциональных показателей.

Мы считаем принципиально важным, чтобы новый уровень функционирования был максимально интегрированным, гармоничным. Это возможно, если используемые фармакологические препараты будут включать наиболее надежные программы адаптационных комплексных реакций организма.

Ключевые слова: тяжелое повреждение головного мозга, защитные реакции, нейровегетативная стабилизация, опиоидные анальгетики, клонидин

NEUROVEGETATIVE STABILIZATION AS A PATHOGENETIC THERAPY FOR BRAIN DAMAGE

Kondratyev A.N., Tsentsiper L.M., Kondratyeva E.A., Nazarov R.V.

Polenov Russian Neurosurgical Institute, St. Petersburg, Russia

The article deals with neurovegetative stabilization as a pathogenetic therapy for brain damage. The approach is based on hypothesis that pharmacological effecting on central nervous system is able to make a passive protective medical system which can be close to passive protective systems widely represented in the nature. Complex opioid and clonidine administration provides sufficient level of neurovegetative stability on account of effecting on neuro-regulative structures the brain stem. Neurovegetative stabilization should be carry out in order of warning principle. In our opinion optimal doses are fentanyl 0.2-1.4 mkg kg⁻¹ per hour, clonidine 0.2-0.7 mkg kg⁻¹ per hour, propofol 0.5-2 mkg kg⁻¹ per hour, penthonal sodium 1-4 mkg kg⁻¹ per hour, diazepam 0.4-0.5 mkg kg⁻¹, and midazolam 0.05-0.2 mkg kg⁻¹ per hour. A criterion of the therapy sufficiency is a consistency between changes of different functional parameters. We believe the most important that new level of functioning must be maximally integrated and harmonized. It is possible if all pharmacological agents include the most reliable programs of adaptation complex human body reactions.

Key words: severe brain damage, defense adaptation reactions, neurovegetative stabilization, opioid analgesics, clonidine

В последние годы седация и анальгезия рассматриваются только как вспомогательная, в определенной степени вынужденная терапия, которую желательно как можно скорее прекращать после решения основных задач: восстановление спонтанного дыхания, купирование психомоторного возбуждения, судорог, делирия. Спектр используемых в настоящее время фармакологических средств достаточно широк.

Одними из первых анестезиологические препараты ввели в свою практику психиатры. В 1922 г. J. Klaesi применил барбитуровую кому для лечения пациентов с психическими расстройствами. В середине XX века А. Лабори и П. Гюенаром [1] была достаточно глубоко обоснована методика гипбернации с гипотермией. В основе фармакологического воздействия лежали нейролептики (фенотиазины). В 60—70-е годы XX века в ЛНХИ им. проф. А.Л. Поленова профессорами В.М. Угрюмовым, Ю.В. Дубикайтисом, докторами мед. наук В.П. Раевским, М.Л. Борщаговским была разработана и широко внедрена в клиническую практику методика умеренной нейровегетативной блокады — сочетанное использование фенотиазинов и ганглиоблокаторов [2].

Информация для контакта.

Ценципер Любовь Марковна (Tsentsiper Liubov Markovna);
e-mail: lubovmt@yandex.ru

На наш взгляд, наиболее перспективным направлением защиты мозга является целенаправленное использование филогенетически детерминированных адаптивных реакций. Адаптивные реакции разделяются на пассивные и активные. Пассивные — характерны для низших существ. Благодаря ограничению "свободы", "замиранию", они способны существовать при более широких изменениях условий внешней среды. Активные нейрогуморальные реакции в свою очередь делятся на неспецифические и специфические. Первые — энергетически экономичные, повышают устойчивость организма. В их формировании ведущая роль принадлежит филогенетически наиболее древним структурам головного мозга — ствол, лимбическая система. Вторые — представляют собой последовательную цепь нейрогуморальных сдвигов, приводящих к мобилизации гипоталамо-гипофизарной системы и выбросу в кровь и ликвор катехоламинов, АКТИВ, АДГ, ТТГ [3]. Специфические реакции — это реакции быстрой, высоко энергетически потребной защиты организма, реализующие задачу fight or fly.

Человек в процессе онтогенеза на разных этапах развития способен реализовывать все описанные выше формы защитных реакций. Так, во время родов плод находится в состоянии эффективной пассивной защиты от экстремального воздействия. По мере взросления возможность спонтанного развития такого состояния довольно быстро исчезает. Хотя элементы этой реакции можно найти в таких состояниях, как летаргия, кататонический ступор, абсанс, некоторые варианты комы. Согласно

теории акад. Л.А. Орбели, пассивные формы защиты у высших животных не утрачены и используются при недостаточной эффективности новых активных механизмов [4].

В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с конца 80-х годов XX века разрабатывали методы фармакологического воздействия на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы мозга, играющие основную роль в реализации пассивных и неспецифических оборонительных реакций при поражении ЦНС [5].

В данной работе нейровегетативная стабилизация (НВС) рассматривается как патогенетическая терапия тяжелого повреждения головного мозга. В основе нашего метода лежит гипотеза о том, что определенное фармакологическое воздействие на ЦНС способно сформировать саногенетическую (лечебную) доминанту, близкую к естественным неспецифическим активным адаптивным реакциям, довольно широко встречающимся в живой природе.

Разработанные нами методики используются в до-, интра- и в постоперационном периоде, а также у пациентов с тяжелым поражением ЦНС, не нуждающихся в хирургическом лечении. НВС применяется в нашем отделении уже более 15 лет, пролечено 1500 больных с повреждением головного мозга разного генеза. Были получены положительные результаты: уменьшение количества нейроцистотрофических, инфекционных осложнений, снижение летальности. Эффективность методики подтверждена многочисленными исследованиями, выполненными как в нашем отделении, так и в других городах РФ. Получены 4 патента на изобретения.

В настоящее время мы можем следующим образом обобщить результаты наших исследований.

Показания к проведению к нейровегетативной стабилизации:

Абсолютные: острое тяжелое повреждение мозга, дислокация головного мозга, признаки устойчивого патологического функционирования мозга, развитие интраоперационно центральных реакций 2-го типа.

Относительные: локализация патологического процесса в непосредственной близости к стволовым структурам, интраоперационно — потребность в высоких дозах препаратов.

Симптомами, свидетельствующими о патологической организации функций ЦНС являются снижение уровня сознания, психомоторное возбуждение, гиперактивация симпатoadренальной системы (спазм микроциркуляторного русла, тахикардия, повышение АД, тахипноэ, повышение уровня основного обмена, повышение мышечного тонуса, гипертермия с изотермией) [6, 7]. Развитие полиорганной недостаточности также является проявлением дисфункции стволовых структур головного мозга. Как писал проф. В.М. Угрюмов: "диапазон патологических проявлений, связанных с патологической активностью центров вегетативной интеграции, достаточно широк, от умеренных отклонений в системной адаптационной реакции организма на оперативное вмешательство до формирования синдрома комплексной висцеральной патологии" [8].

Какими же путями можно реализовать поставленные цели? Каким образом осуществляется генетически запрограммированная защита мозга и всего организма от эндо- и экзогенной агрессии?

В приспособлении организма к условиям изменяющейся внешней среды и разнообразным внутренним потребностям нейрорегуляторные системы играют ведущую роль. Большинство этих систем находится в стволе головного мозга. Ствол головного мозга формирует доминирующий регуляторный уровень за счет выключения несущественных в данный момент уровней регуляции [9]. Составной частью нейрорегуляторных систем ствола головного мозга являются опиоидная и адренергическая антиноцицептивные системы. Они способствуют функциональной интеграции многочисленных механизмов компенсации, адаптации и саногенезу. В настоящее время существует возможность направленного фармакологического воздействия на эти системы препаратами рецепторного действия — опиоидными анальгетиками и α_2 -адреноагонистами. Сочетанное введение опиоидов с клонидином формирует достаточный уровень нейровегетативной стабильности за счет модулирующего действия препаратов на нейрорегуляторные структуры ствола головного мозга, позволяет последовательно выключать уровни регуляции вегетативных функций, не имеющие в данных условиях определяющего приспособительного значения [5, 6].

Нейровегетативную стабилизацию желательно проводить по упреждающему принципу. Мы считаем, что оптимальными дозами препаратов для ее проведения являются: фентанил (0,2—1,4 мг/кг/ч), клонидин (0,2—0,7 мг/кг/ч), пропофол (0,5—2 мг/кг/ч), тиопентал-натрия (1—4 мг/кг/ч), диазепам (0,4—0,5 мг/кг), мидозалам (0,05—0,2 мг/кг/ч).

Критерием адекватности проводимой терапии является физиологическая согласованность между изменениями различных функциональных показателей [10].

Оценку эффективности нейровегетативной стабилизации мы проводим по следующим параметрам.

Клинические признаки: достаточный уровень седации (от 3 до 6 баллов по шкале RAMSAY), умеренная мышечная релаксация, отсутствие судорог, нормализация микроциркуляции, снижение температуры, стабилизация АД, ЧСС, ЧД, синхронизация с аппаратом ИВЛ, индекс Кердо приближается к 0.

Лабораторные и инструментальные показатели: нормализация КЩС, глюкозы, КФК, осмоляльности, криоскопической дискриминанты плазмы, уровней АКТГ, кортизола, уменьшение отека и степени дислокации головного мозга, снижение степени ирритации диэнцефальных структур по данным ЭЭГ, уменьшение выраженности симпатотонии по данным кардиоинтервалографии.

Следует подчеркнуть, что, если при достаточной глубине НВС в течение 5—7 дней не получен убедительный эффект, следует провести дополнительные обследования, чтобы исключить такие причины вегетативной нестабильности, как гидроцефалия, кровоизлияния, внутричерепной воспалительный процесс.

Вопрос о длительности проведения нейровегетативной стабилизации решается в каждом случае индивидуально и здесь не существует временных ограничений, основным критерием является достижение лечебного эффекта. Вопрос о прекращении проведения НВС или изменения структуры НВС (уменьшение доз и постепенное исключение из терапии некоторых ее компонентов) решается после выведения больного в "диагностическое окно". Если после отмены или уменьшения дозы препаратов пациент остается вегетативно стабильным или вегетативная нестабильность выражена умеренно и ее проявления носят достаточно гармоничный характер, проведение НВС прекращается или изменяется ее структура, например, используется только клонидин или клонидин в сочетании с дифенином и β -адреноблокаторами. Стабилизация состояния пациента — основной критерий того, что цель проведения НВС достигнута, т. е. сформирована устойчивая лечебная доминанта.

Приводим несколько клинических примеров.

Б о л ь н а я П., 13 лет, находилась в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с диагнозом АВМ левого полушария мозжечка. В анамнезе 2 субарахноидальных кровоизлияния. При поступлении в РНХИ состояние расценивалось как компенсированное, соматически здорова. Третье кровоизлияние произошло во время подготовки больной к плановому оперативному вмешательству. Отмечалось резкое угнетение сознания до комы 1—2 (по GCS 4 балла), развитие центрального отека легких.

В отделении реанимации с целью нейровегетативной стабилизации была начата инфузия фентанила и клонидина, пропофола, произведена интубация трахеи, начата ИВЛ. Вводился дексазон (0,3 мг/кг), ингалировались пары C_2H_5OH в потоке увлажненного кислорода. В течение 10 мин отек легких был купирован.

По жизненным показаниям было выполнено оперативное вмешательство: резекционная трепанация задней черепной ямки, удаление субдуральной гематомы, гематомы левого полушария мозжечка и IV желудочка, удаление АВМ левого полушария мозжечка. Течение наркоза (фентанил, клонидин, пропофол, миоплегия эсмероном) гладкое.

В послеоперационном периоде в клинической картине доминировали симптомы поражения ствола головного мозга преимущественно на диэнцефальном уровне: гипер-изотермия, нейроцистотрофический синдром, эрозии желудка, транзиторный несахарный диабет, электролитные нарушения. При попытке уменьшить дозу фентанила, клонидина и пропофола, вводимых с целью нейровегетативной стабилизации в течение 2 послеоперационных суток, возобновлялся отек легких, который купировали после углубления НВС.

Фентанил (0,5—0,8 мг/кг/ч), клонидин (0,2—0,4 мг/кг/ч), пропофол (1—2 мг/кг/ч) вводили в течение 10 дней, затем пациентка получала фенитоин, пирроксан, пипольфен. На 16-е послеоперационные сутки больная была переведена в детское отделение в компенсированном состоянии. На 47-е сутки девочка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, проведение НВС обеспечило снижение внутричерепного давления, каудализацию вегетативной регуляции с преобладанием стволового уровня, выключение патологической

активности с вышележащих отделов мозга, что позволило стабилизировать состояние пациентки в дооперационном периоде и минимизировать выраженность нейрогуморальных нарушений после операции.

Следующее наблюдение наглядно демонстрирует, что сочетанное введение опиоидного анальгетика и клонидина оказывает интегрирующее и структурирующее влияние на стволовые структуры, способствуя разрушению патологических систем, сформировавшихся в результате роста опухоли, функциональных нарушений, развивающихся после хирургических вмешательств.

Б о л ь н а я С., 7 лет, поступила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с диагнозом: опухоль среднего мозга и IV желудочка. Исходно — выраженная эмоциональная лабильность, симптоматика поражения четверохолмия и покрышки среднего мозга, продолговатого мозга. Соматически здорова.

Большой была выполнена субокципитальная краниотомия, удаление опухоли. Течение наркоза (фентанил, клонидин, пропофол) гладкое.

В послеоперационном периоде с целью профилактики развития реперфузионного синдрома проводили нейровегетативную стабилизацию фентанилом (0,5 мкг/кг/ч), клонидином (0,2 мкг/кг/ч), пропофолом (1 мг/кг/ч). После выведения из наркоза (через 18 ч после окончания операции) сознание на уровне сопора-комы I (оценка по GCS не проводилась из-за двустороннего птоза). Отмечалась вегетативная нестабильность: тахикардия до 150 в 1 мин, тахипноэ до 30 в 1 мин, тенденция к гипертермии до 38°C. НВС была продолжена в прежнем объеме еще в течение 48 ч. После прекращения НВС сознание на уровне комы I, вегетативно стабильна. К 6-м послеоперационным суткам сознание на уровне глубокого оглушения, симптоматика поражения четверохолмия. К 11-м суткам присоединились инфекционные осложнения (сепсис). Гипертермия до 39,8°C плохо купировалась нестероидными противовоспалительными средствами, физическим охлаждением, в связи с этим решено было ввести опиоидный анальгетик фентанил (2,5 мкг/кг) и клонидин (1 мкг/кг). После внутривенного болюсного введения, через 1 мин пациентка приоткрыла глаза, пришла в ясное сознание, регрессировали бульбарные и двигательные нарушения. Описываемые явления наблюдались в течение 10—15 мин с постепенным угасанием как по общемозговой, так и очаговой симптоматике. После купирования бактериальных осложнений состояние больной оставалось тяжелым — глубокое оглушение, адинамия, тетрапарез до 3 баллов, бульбарные расстройства. Вегетативно пациентка была стабильна. На ЭЭГ: диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствующие о выраженной дисфункции неспецифических стволовых структур с акцентом на мезенцефальном уровне.

Учитывая отмеченную ранее положительную реакцию на фентанил и клонидин, решено было повторить их введения в прежних дозах. Выраженный эффект наступал через 1—2 мин после инъекции. Восстановилось сознание, реакции на окружающее были адекватными, гармоничными, соответствующими возрасту и развитию ребенка, регрессировал тетрапарез и бульбарные нарушения. Вегетативно пациентка была стабильна. Угасание этих реакций происходило постепенно в виде "засыпания", через 10—20 мин. Значимых изменений электроэнцефалограммы на этом фоне не регистрировалось. Повторные внутривенные инъекции фентанила и клонидина проводились трижды с интервалом в 24—48 ч. Периоды "бодрствования" становились все более продолжительными. К 25-м послеоперационным суткам больная была в сознании, активна, ходит с поддержкой. Пациентка выписана на 38-е сутки в компенсированном состоянии.

Учитывая клиническую картину, особенности оперативного вмешательства, данные компьютерной томографии, наиболее вероятно, что неврологические нарушения у этой пациентки имели в большей степени функциональное происхождение. Основываясь на нашем наблюдении и данных литературы, можно предположить, что реакция пробуждения в ответ на введение фентанила и клонидина связана с разрушением патологических систем и восстановлением активирующего восходящего влияния ретикулярной формации на кору головного мозга.

Заключение

Многообразные варианты патологического функционирования головного мозга — сложная проблема для анестезиолога-реаниматолога. Сутью интенсивной терапии этих состояний является не столько подавление патологической активности, а, скорее, перестройка деятельности ЦНС и формирование лечебной доминанты.

Смысл НВС, лечебного наркоза — переключение функционирования мозга на филогенетически более древний уровень, на более простые и саногенетически более выгодные варианты регуляции вегетативных функций с постепенным выключением надстволовых, телэнцефалических структур из активной жизнедеятельности, но с сохранением их жизнеспособности. Мы считаем принципиально важным, чтобы новый уровень функционирования был максимально интегрированным, гармоничным. Это возможно, если используемые фармакологические препараты будут включать наиболее надежные программы адаптационных реакций организма. В ЦНС заложен целый комплекс защитных пассивно-оборонительных программ, реализация которых резко ограничивает жизнедеятельность организма, сохраняя потенциальную жизнеспособность в условиях экстремального воздействия. Прямолинейная "нормализация" кровотока, оксигенации и пр. могут способствовать усугублению патологического состояния, противодействуя реализации таких программ. На наш взгляд, коррекция отдельных внутричерепных показателей вне системного подхода к сопряженности функционального состояния мозга и организма в целом бесперспективна [11]. Нейровегетативная стабилизация, как показывает наш опыт, является патогенетической, физиологически обоснованной терапией больных с поражением головного мозга разного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лабори А., Гюгенар П.* Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике. М.: Медгиз; 1956.
2. *Борщоговский М.Л.* Применение нейролептиков (Аминазина и Пипольфена) в остром периоде повреждения черепа и головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1971.
3. *Гаркави Л.Х., Квакуина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Издательство Ростовского университета; 1990.
4. *Орбели Л.А.* Избранные труды. М.-Л.: Изд. АН СССР; 1961—8.
5. *Кондратьев А.Н.* Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1992.
6. *Кондратьев А.Н.* Нейротравма для дежурного анестезиолога-реаниматолога. СПб.: "Синтез Бук"; 2008.
7. *D. M. Lemke.* Riding Out the Storm: Sympathetic Storming after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroscience Nursing*, February 2004; 36 (1): 4—9.
8. *Угрюмов В.М.* Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы. Л.: Медицина; 1975.
9. *Кратин Ю.Г., Сотниченко Т.С.* Неспецифические системы мозга. Л.: Наука; 1987.
10. *Ценципер Л.М.* Основные типы течения послеоперационного периода и принципы терапии у детей с опухолями гипоталамо-гипофизарной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
11. *Кондратьев А.Н.* Отрицательные тенденции в нейрореаниматологии. *Вестник интенсивной терапии*. 2007; 3: 124.

REFERENCES

1. *Labori A., Gyugenar P.* Hybernotherapy (artificial hybernation) in medical practice. M.: Medgiz; 1956 (in Russian).
2. *Borshchogovskiy M.L.* Application of neuroplegic (Aminazin and Pipolphen) in acute period of cranium and brain damage: kand. med. sci. diss. L.; 1971 (in Russian).
3. *Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A.* Adaptive reactions and resistance of organism. Rostov n/D: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1990 (in Russian).
4. *Orbeli L.A.* Selected works. M.-L.: Izd. AN USSR; 1961—8 (in Russian).
5. *Kondratyev A.N.* Combined effect on opioid and adrenergic antinociceptive systems in the anesthesia for neurooncological surgery: Dr. med. sci. diss. SPb.; 1992 (in Russian).
6. *Kondratyev A.N.* Neurotrauma for duty anesthesiologist and the intensive care specialists. SPb.: "Sintez Buk"; 2008 (in Russian).
7. *D. M. Lemke.* Riding Out the Storm: Sympathetic Storming after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroscience Nursing*, February 2004; 36 (1): 4—9.
8. *Ugryumov V.M.* Visceral pathology in the damage of central nervous system. L.: Medicine; 1975 (in Russian).
9. *Kratin Yu.G., Sotnichenko T.S.* Nonspecific brain systems. L.: Nauka; 1987 (in Russian).
10. *Tsentsiper L.M.* The main types of postoperative course and basic principles of therapy of children with hypothalamo-pituitary localization tumors: kand. med. sci. diss. SPb.; 2003 (in Russian).
11. *Kondrat'ev A.N.* Negative trends in neuro-intensive care medicine. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2007; 3: 124 (in Russian).

Поступила 15.09.13