

УДК 616.833.2-001-036.1

Н.М. ГРУБЕР¹, Е.К. ВАЛЕЕВ¹, Р.Г. КУЗНЕЦОВА¹, Г.Г. ЯФАРОВА^{1,2}, Д.З. МИТЮКОВА¹, И.Е. ВАЛЕЕВ¹¹Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Цитопротекторная коррекция функциональных микроциркуляторных и гемостатических нарушений при позвоночно-спинальной травме

Грубер Наталья Матвеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, тел. (843) 237-35-23, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Валеев Ельгизар Касимович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела, тел. +7-987-296-88-52, e-mail: ekv44@mail.ru¹

Кузнецова Роза Гилевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела, тел. (843) 237-34-47, e-mail: rokuz@mail.ru¹

Яфарова Гузель Гулюсовна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры физиологии человека и животных, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, тел. (843) 233-78-15, e-mail: gusadila@mail.ru^{1,2}

Митюкова Дилара Зинатулловна — врач-лаборант экспресс-лаборатории ОПИТ № 4, тел. (843) 237-35-23, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Валеев Искандер Ельгизарович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии № 2, тел. (843) 296-88-51, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Проведены экспериментально-клинические исследования изменения функциональных показателей, состояния микроциркуляции и гемостатических нарушений при позвоночно-спинальной травме. Выявлено, что компрессионный перелом тела 1 поясничного позвонка вызывает значительные сдвиги в изучаемых системах уже через 30 минут после травмы: снижение артериального давления и кровотока в жизненно важных органах, спазм и малокровие капилляров, открытие артерио-венозных анастомозов, венозное полнокровие, стазы, сладжи эритроцитов и т.д. Неадекватность кровотока влечет за собой гипоксию и активацию свертывающих компонентов крови при депрессии фибринолитического и противосвертывающего звеньев плазменного гемостаза. Совокупность гемостатических нарушений свидетельствует об опасности развития ДВС-синдрома. Для нормализации и улучшения метаболизма и предупреждения необратимых расстройств в жизненно важных системах был применен препарат глиатилин. Введение этого холиномиметика интактным животным не вызывает патологических сдвигов в системах микроциркуляции и гемостаза. При использовании его в качестве корректора вышеперечисленных нарушений при позвоночно-спинальной травме выявлена незначительная активация свертывающих компонентов крови с компенсаторной нормализацией противосвертывающего и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Глиатилин снижает риск тромбогеморрагических осложнений и увеличивает выживаемость животных в посттравматическом периоде. Применение глиатилина в клинике для лечения больных с тяжелой позвоночно-спинальной травмой в комплексе лечебных мероприятий способствует регрессу неврологической симптоматики и сокращает сроки реабилитации больных.

Ключевые слова: микроциркуляция, гемостаз, позвоночно-спинальная травма, глиатилин.

N.M. GRUBER¹, E.K. VALEEV¹, R.G. KUZNETSOVA¹, G.G. YAFAROVA^{1,2}, D.Z. MITYUKOVA¹, I.E. VALEEV¹¹Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064²Kazan (Volga) Federal University, 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420008

Cytoprotective correction of functional microcirculation and hemostatic disorders in spine-spinal cord injury

Gruber N.M. — Cand. Biol. Sc., Leading Researcher of the Research Department, tel. (843) 237-35-23, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Valeev E.K. — D. Med. Sc., Chief Researcher of Scientific-Research Department, tel. +7-987-296-88-52, e-mail: ekv44@mail.ru¹

Kuznetsova R.G. — Senior Researcher of the Research Department, tel. (843) 237-34-47, e-mail: rokuz@mail.ru¹

Yafarova G.G. — Cand. Biol. Sc., Assistant Lecturer of the Department of Human and Animal Physiology, Leading Researcher of Scientific-Research Department, tel. (843) 233-78-15, e-mail: gusadila@mail.ru^{1,2}

Mityukova D.Z. — laboratory doctor of the Express-laboratory ORIT № 4, tel. (843) 237-35-23, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Valeev I.E. — Cand. Med. Sc., Head of the Department of Neurosurgery №2, tel. (843) 296-88-51, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru¹

Experimental and clinical research of changes of the functional parameters of microcirculation and hemostatic disorders in spine-spinal cord injury is carried out. It is revealed that compression fracture of the body 1 of lumbar vertebra causes significant shifts in the studied systems as early as 30 minutes after injury: lowering of blood pressure and blood flow to vital organs, spasm and anemia of capillaries, opening of arterio-venous anastomoses, venous plethora, stasis, sludge of erythrocytes, etc. Inadequate blood flow entails hypoxia and activation of blood components coagulation with depression of fibrinolytic and anticoagulation links of plasma hemostasis. The combination of hemostatic disorders indicates the danger of DIC-syndrome. For normalization and improvement of metabolism and prevention of irreversible disorders in vital systems, the drug gliatilin was applied. The introduction of this holinomimetics to intact animals does not cause pathological changes in the systems of microcirculation and hemostasis. When used for the correction of the above spine-spinal injuries, a slight activation of the coagulation of blood components was revealed with compensatory normalization of anticoagulant and fibrinolytic links of hemostasis. Gliatilin reduces the risk of thrombohemorrhagic complications and increases the survival rate of animals in posttraumatic period. The use of gliatilin in the clinic for treatment of patients with severe spine with spinal injuries in the complex treatment leads to regress of neurological symptoms and reduces the rehabilitation period of patients.

Key words: microcirculation, hemostasis, spine-spinal injury, gliatilin.

Повреждения позвоночника в мирное время составляют от 45 до 70% [1, 2] от общего числа травм.

Патогенез травмы спинного мозга характеризуется уникальным сочетанием патофизиологических факторов и во многом зависит от морфологических нарушений, степень которых бывает различной. Возникающее механическое поражение спинного мозга в первую очередь является следствием смещения позвонков, обуславливающего компрессию или ишемию его. Посттравматическая компрессия спинного мозга приводит к нарушению гемодинамики и блоку субарахноидального пространства, миелопатии, неврологической симптоматике (болевого и спастического синдрома, параплегии и парапaresам) [3]. Вторичные изменения в мозговой ткани, вызываемые микроциркуляторными и биохимическими расстройствами, способны приводить к дальнейшему ухудшению неврологического дефицита.

В настоящее время большинство исследователей, занимающихся лечением позвоночно-спинальной травмы и ее последствий, считают, что важнейшими патогенетическими факторами травматической болезни, развивающейся при этой патологии, являются сосудистые и гематологические нарушения с последующим снижением кровотока и энергетической недостаточностью нейрона [4].

Пусковым моментом для биоэлектрической недостаточности мозга при критических состояниях служит гипоксия, являющаяся следствием неадекватности кровотока. При утрате ауторегуляции кровотока не обеспечивает кислородных потребностей нейронов и степень снижения уровня метаболизма может отражать тяжесть спинно-мозгового повреждения.

Для восстановления утраченных или измененных функций спинного мозга необходима нормализация или улучшение метаболизма, активация сохранившихся структур и предупреждение или ограничение наступления необратимых расстройств. Поэтому поиск фармакологических средств, обеспечивающих метаболическую защиту нейронов, является в настоящее время актуальной проблемой.

Особое место в группе нейропротекторов занимает препарат глиатилин, являющийся поставщиком пластического материала (фосфотидилхолина)

для цитоскелета нейронов. Это препарат холиномиметического действия, обладающий антиагрегационным и антигипоксическим действиями, положительно воздействующий на систему гемостаза, улучшающий микроциркуляцию, стимулирующий активность клеток РЭС, способствующий сохранению структуры оболочек нервов и усиливающий их ремиелинизацию [5, 6, 7].

Цель работы — изучить влияние глиатилина на изменения в системах микроциркуляции и гемостаза при позвоночно-спинальной травме в эксперименте и клинике.

Материал и методы исследования

Были изучены изменения функциональных показателей (артериального давления и частоты дыхания), сдвигов в системах микроциркуляции и гемостаза у 129 белых крыс обоего пола, одного возраста, массой тела 200 ± 10 г, 25 из которых были интактными и служили для отработки нормальных величин изучаемых параметров. 104 животным наносили компрессионный перелом тела L₁ поясничного позвонка под внутримышечной смесью 0,2% раствора рометара (0,2 мл) с калипсомом (0,5 мл), дающей хороший анестезирующий и миорелаксирующий эффект.

Экспериментальные животные были поделены на 2 группы: 1 — с переломом тела L₁, 2 — с внутримышечным введением на фоне компрессионного перелома L₁ раствора глиатилина в дозе 45 мг/кг. Наблюдение за изменением микроциркуляции осуществляли с помощью комплексного гистологического метода, а также прижизненного исследования брыжейки тонкой кишки крыс на микроскопе МБИ-15 через 30 минут, 1, 2, 4 часа, через 1, 3, 5, 7-е сутки после нанесения травмы.

Для выявления изменений в системе гемостаза забирали кровь из сердца на 1, 3, 5, 7-е сутки. Состояние плазменного звена системы гемостаза изучали с помощью унифицированных методик (определение фибринолитической активности методом лизиса эуглобулинов в плазме по Ковальскому и др., уровень фибриногена по Рутберг, толерантность плазмы к гепарину по Kormzen) и специфических тестов вы-

явления ДВС-синдрома. В качестве последних определяли паракоагуляционные параметры, выявляющие продукты протеолитического действия тромбина — фибрин-мономер и растворимые комплексы с плазменными белками (РКМФ) по Н. Godal et al., В. Lipinski, К. Wogowski и продукты деградации фибриногена и фибрина по С.З. Габитову и др. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с вычислением доверительных границ $M \pm m$ и «t» критерия Стьюдента.

Клинический материал представлен 48 больными с тяжелой спинно-мозговой травмой грудно-поясничного отдела позвоночника, сопровождающейся параплегией и глубокими парапарезами. После выполнения нейрохирургических вмешательств, в комплексе лечебных мероприятий был применен препарат глиатилин, который вводили внутривенно в дозе 1 г 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Результаты и их обсуждение

На ранних сроках после перелома тела L_1 поясничного позвонка у животных было отмечено изменение функциональных параметров: через 30 минут после травмы артериальное давление снижалось на 39%, а частота дыхания учащалась до 73,8%. К 4 часам артериальное давление было снижено на 27,5% по сравнению с нормой, частота дыхания урежалась до 11,6%. Летальность в данной группе составила 21,6%.

Наши исследования показали, что позвоночно-спинальная травма вызывает значительные сдвиги в системах микроциркуляции и гемостаза. С помощью комплексного гистологического исследования, включающего иммунохимические методы, световую микроскопию, изучение морфологии структурных компонентов было выявлено, что компрессионный перелом тела L_1 поясничного позвонка ведет к дистрофическим и некробиотическим изменениям тканей жизненно важных органов, нарушая их морфологию и функцию.

Наибольшая степень выраженности микроциркуляторных и дистрофических изменений в тканях наблюдалась в остром периоде после травмы (30 мин., 1 час). Они проявлялись уменьшением диаметра артерий в 2,5 раза при увеличении диаметра вен в 1,4 раза, венозным полнокровием, дистонией капилляров, престазами эритроцитов. К концу 1 часа спазм артерий увеличивался в 18 раз при уменьшении диаметра. В капиллярах усиливался спазм, обнаруживались стазы 1 степени, многочисленные периваскулярные кровоизлияния. В гистосрезе спинного мозга на уровне вмешательства определялось мало-кровие капилляров и артерий в бассейне задних спинных артерий. В то же время в областях выше и ниже травмы в препаратах спинного мозга выявлялись капиллярные плазмостазы, острое набухание нервных клеток заднего рога спинного мозга и интернейронов, т.е. присутствовали признаки эндоцеллюлярного отека. На более поздних сроках (2 часа) после травмы вышеуказанные изменения становились менее выраженными: на фоне шунтирования кровотока сохранялась дистония капилляров, просвет которых был расширен в 2 раза. Спазм артерий уменьшился и стал меньше нормы в 0,74 раза, сохранялись плазмостазы, появились пристеночные микротромбы. Через 4 часа глубокие изменения в сосудах отсутствовали, сохранялись только единичные малые периваскулярные кровоизлияния с примесью полиморфноядерных лейкоцитов.

Прижизненное наблюдение за изменением микроциркуляции в брыжейке тонкой кишки эксперимен-

тальных животных выявило уже через 30 минут после травмы резкое замедление скорости кровотока, вплоть до полной остановки, спазм и запустевание капилляров, открытие артериовенозных анастомозов, усиление стазов крови, сладжи эритроцитов, диссеминированные плазмостазы и периваскулярные кровоизлияния. Эти изменения достигали максимума через 1 час после травмы и начинали исчезать к 4 часам посттравматического периода.

Изучение параметров плазменного звена системы гемостаза показало в остром посттравматическом периоде (30 мин., 1 час) выраженную гипофибриногемию. Уровень фибриногена был в 1,5 раза ниже нормы, что сочеталось с положительными паракоагуляционными пробами, ускорением фибринолиза на 39% и увеличением толерантности плазмы к гепарину. К 4 часам уровень фибриногена был в 2 раза ниже нормы при угнетении фибринолиза на 25% и снижении толерантности к гепарину. Изменения в системе гемостаза в раннем периоде травматической болезни (1, 3, 5 сутки после травмы) характеризовались выраженной депрессией фибринолитического и противосвертывающего звеньев с активацией коагуляции (уровень фибриногена был в 1,5-2 раза выше нормы) и положительными тестами паракоагуляции ($P < 0,001$). Эти изменения сохранялись в крови подопытных животных на протяжении всего периода наблюдения (до 7 суток). Активация плазменного звена системы гемостаза, являющаяся для нормального организма защитной реакцией при стрессовых ситуациях, в случае позвоночно-спинальной травмы переходит в патологическую, крайним проявлением которой является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Об опасности этого грозного осложнения свидетельствует факт одновременного сочетания активации фибринолиза с коагулопатией потребления и наличием положительных паракоагуляционных проб в первичном посттравматическом периоде (30 мин., 1 час).

Гемокоагуляционные расстройства, в основе которых лежит внутрисосудистая активация свертывающей системы крови, часто приводят к тяжелым осложнениям, выражающимся как тромбозами, так и кровотечениями. Для коррекции микроциркуляторно-гемостатических нарушений существует широкий арсенал традиционных средств, но все они обладают существенными недостатками, требуют осторожного и индивидуального подхода. Поэтому внимание исследователей направлено на изучение при экстремальных состояниях действия лекарственных препаратов, ответственных за функциональное состояние органов и тканей.

В качестве фармакологического корректора нарушений в системах микроциркуляции и гемостаза, выявленных при позвоночно-спинальной травме, нами был выбран препарат глиатилин. Известно, что глиатилин является холиномиметиком, увеличивает скорость кровотока в остром периоде черепно-мозговой травмы, стимулирует активность клеток РЭС и способствует регрессу неврологических симптомов. Он оказывает положительное воздействие на нервную ткань при компрессионно-ишемической травме, способствуя сохранению структуры оболочек нервов, и стимулирует ремиелинизацию. Наиболее ярко терапевтический эффект препарата проявляется в структурах спинного мозга [5].

Для выявления влияния глиатилина на функциональные, микроциркуляторные и гемостатические параметры интактным животным в течение 5 суток вводили его внутримышечно в дозе 45 мг/кг.



Исследования показали, что уровень артериального давления и частота дыхания находились в пределах физиологических колебаний, в микроциркуляторном русле брыжейки крыс сохранялся осевой кровоток, функционировали истинные капилляры, эритроциты шли «гуськом», скорость кровотока в венах была нормальной. Такая же картина сохранялась на 3 и 5 дни после введения глиатилина.

Данные по изучению влияния глиатилина на плазменное звено системы гемостаза при ежедневном введении его в течение 5 дней свидетельствовали о том, что уровень фибринолитической активности был в пределах физиологических колебаний. Фибриноген был незначительно повышен по сравнению с нормой только в 1-3 сутки ($570,0 \pm 12,7$ мг%, при норме $525,0 \pm 6,8$ мг%), с нормализацией этого показателя на 5 день. Толерантность плазмы к гепарину была снижена в 1,5 раза в 1 сутки с последующим восстановлением до нормальных величин. Паракоагуляционные тесты были слабо положительны в 1 сутки с нормализацией в последующие сроки исследования на 3-5.

При травме тела L_1 поясничного позвонка на фоне введения глиатилина артериальное давление снижалось только в 1-е сутки до 90 мм рт. ст. (при норме $113 \pm 2,0$), частота дыхания учащалась до $103,3 \pm 2,6$ (норма $73 \pm 4,0$).

После повреждения поясничного отдела позвоночника на фоне введения глиатилина в выше указанной дозе грубых изменений в микроциркуляторном русле с 1 по 5 сутки не было обнаружено. В артериях сохранялся осевой кровоток, скорость его не изменялась, функционировали истинные капилляры, скорость кровотока в венах была близка к норме. Встречались плазматические капилляры, в которых текла плазма без форменных элементов крови, в некоторых участках обнаруживались артериовенозные анастомозы.

При исследовании гемостатических параметров у животных данной серии существенных сдвигов не обнаружено. Только в 1-е сутки после травмы на фоне введения глиатилина в дозе 45 мг/кг в 1,5 раза был повышен уровень фибриногена ($P < 0,001$), паракоагуляционные тесты слабopоложительны, но менее выражены, чем при травме без коррекции. Остальные параметры гемостаза оставались в пределах нормы. В данной группе выживаемость составила 100%.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что глиатилин положительно влияет на микроциркуляцию и улучшает кровообращение. Несмотря на незначительную активацию свертывающих компонентов системы гемостаза при позвоночно-спинальной травме на фоне введения глиатилина, лекарственная коррекция приводит к компенсаторной нормализации противосвертывающего и фибринолитического звеньев, что не только снижает риск тромбеморрагических осложнений, но и увеличивает выживаемость экспериментальных животных после травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеев Е.К., Гильмерфарб А.Л., Валеев И.Е. и др. Хирургическая тактика при лечении травматических и патологических переломов грудно-поясничного отдела позвоночника // Мат. 3 съезда нейрохирур. России. — С.-Петербург, 2007. — С. 190-191.
2. Ашулаков С.К., Керимбаев Т.Т. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга // Мат. 3 съезда нейрохирургов России. — С.-Петербург, 2007. — С. 182.
3. Амин В.И., Степанов Г.А., Белобородов А.Ю. и др. Колпачков Реконструктивные операции на спинном мозге в позднем периоде после травмы // Материалы 3 съезда нейрохирургов России. — С.-Петербург, 2007. — С. 184.

В результате экспериментального исследования изменений в системах жизнеобеспечения при позвоночно-спинальной травме было выявлено значительное ухудшение кровотока в микроциркуляторном русле, которое нарастало в течение 7 дней после повреждения. Внутримышечное введение глиатилина в дозе 45 мг/кг в течение всего посттравматического периода предотвращало эти изменения, оказывая положительное воздействие на систему гемостаза и функциональные показатели (артериальное давление и частоту дыхания). Полученные данные послужили основанием для применения глиатилина в качестве фармакологического корректора функциональных, микроциркуляторных и гемостатических изменений при лечении пациентов с позвоночно-спинальной травмой.

Проведены наблюдения 48 пациентов с тяжелой травмой грудно-поясничного отдела позвоночника, осложненной нижними глубокими парапарезами и параплегиями. Все больные были подвергнуты оперативному вмешательству — декомпрессивной ламинэктомии с транспедикулярной стабилизацией. На фоне общепринятого курса медикаментозной терапии 28 пациентам дополнительно было применено в течение 10 дней внутривенное введение глиатилина в дозе 1 г 4 раза в сутки.

Исследования показали, что через 3-е суток после операции у всех пациентов снизился уровень расстройств чувствительности. При этом у больных с нижним глубоким парапарезом, получавших глиатилин, начиная с 2-3 недель после вмешательства возрос объем движений, а у пациентов с нижней параплегией такие изменения появились только после 5-6 недель.

Таким образом, после введения глиатилина отмечается регресс неврологической симптоматики, что связано со свойствами препарата восстанавливать нарушенные функции организма при позвоночно-спинальном повреждении.

На основании выше изложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Внутримышечное введение глиатилина в дозе 45 мг/кг интактным животным не вызывает патологических сдвигов в системах гемостаза и микроциркуляции.
2. Введение глиатилина на фоне оперативного вмешательства проявляется незначительной активацией свертывающих компонентов крови с компенсаторной нормализацией противосвертывающего и фибринолитического звеньев системы гемостаза.
3. Снижая риск тромбеморрагических осложнений глиатилин снижает летальность и увеличивает выживаемость животных в посттравматическом периоде.
4. Глиатилин является препаратом выбора в комплексной терапии при поражении спинного мозга, способствует более раннему регрессу неврологической симптоматики, что значительно сокращает сроки реабилитации больных.

4. Нуриева Л.М., Яфарова Г.Г., Балтина Т.В. Возбудимость спинальных мотонейронов после травмы позвоночника и спинного мозга // Неврологический вестник. — 2009. — Т. XLI (2). — С. 38-43.
5. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы // С.-Петербург, 2001. — 62 с.
6. Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидона в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 44-47.
7. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму // Кардиология. Неврология. — 2007. — № 15. — С. 70-73.