

Рис. 1. Влияние терапии акаатином мемантином на степень тяжести деменции у пациентов с постинсультной деменцией за время наблюдения

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность и безопасность длительной глутаматергической терапии. Трехлетняя курсовая терапия акаатином мемантином улучшает когнитивные, функциональные и двигательные функции у пациентов с сосудистой постинсультной деменцией при различной степени тяжести деменции на раннем и отдаленном этапах терапии. Длительная глутаматергическая терапия акаатином мемантином способствует стабилизации патологического процесса и замедлению прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой постинсультной деменцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Подходы к оптимизации терапии деменции. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 11. — С. 106-111.
2. Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. // Неврологический журнал. — 2008. — № 4. — С. 45-48.
3. Doody R.S., et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review) // Neurology. — 2001. — №56. — 1154-1166.
4. Fazekas F., et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 1683-1689.
5. Folstein M., et al. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // Journal of Psychiatric Research. — 1975. — №12. — P. 189-198.
6. Galasko D., et al. An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease // Alzheimer Disease and Associated Disorders. — 1997. — № 11. — P. 533-539.
7. Kavirajan H., et al. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. // Lancet. Neurology. — 2007. — Vol. — 6. — P. 782-792.
8. Orgogozo J.M., et al. Efficacy and Safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — N 7. — P.1834-1839.
9. Roman G., et al. Vascular Dementia : diagnostic criteria for research studies. Report from the NINDS-AIREN international workshop. // Neurology. — 1993. — № 43. — P. 250-260.
10. Rosen W.G., et al. A new rating scale for Alzheimer's Disease // American Journal of Geriatric Psychiatry. — 1984. — № 141. — P. 1356-1364.
11. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. — Geneva, 1993. — P. 36-40.
12. Waldemar G., et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. European handbook of neurological management. Oxford Publishing. — 2006. — P. 266-298.
13. Wilkinson D., et al. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. — 2007. — N 24. — P. 138-145.
14. Wilcock G., et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. // Clinical Psychopharmacology. — 2002. — Vol. 17. — P. 297-305.

Информация об авторе: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ
Суворова Илона Александровна — ассистент, к.м.н.

© КОВАЛЕВ В.В. — 2010

ДИСБАЛАНС НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ

В.В. Ковалев

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н. проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. — д.м.н. проф. В.И. Горбачев)

Резюме. Проведен комплексный анализ клинических критериев тяжести состояния больных с травматическими субарахноидальными кровоизлияниями, показателей цереброспинальной жидкости и повреждения гематоэнцефалического барьера. Выявлена взаимосвязь клинико-неврологических параметров, характеризующих тяжесть состояния больных с уровнем нитритов ликвора и степенью проницаемости гематоэнцефалического барьера. Сделана попытка оценить клиническую эффективность включения методов ликворокоррекции в комплекс интенсивной терапии больных тяжелым травматическим повреждением головного мозга.

Ключевые слова: нитроксидагическая система, травматическое субарахноидальное кровоизлияние, оксид азота, нитрит, ликворокоррекция.

DISBALANCE OF NITROXIDERGICAL SYSTEM IN TRAUMATICAL SUBARACHNOIDAL HAEMORRAGES

V.V. Kovalev

(Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. A complex analysis of clinical criteria of severity of patients with traumatic subarachnoidal haemorrhage, cerebrospinal fluid index and damages of hematoencephalic barrier has been carried out. A correlation between clinical-neurological parameters, which characterize the severity of the health state with the level of nitrites liquor and degree of permeability of hematoencephalic barrier has been revealed. An attempt was made to estimate the clinical effectiveness of inclusion of liquor correction in the complex of intensive therapy of patients with severe traumatic brain damage.

Key words: nitroxidergical system, traumatic subarachnoidal hemorrhage, nitric oxide, nitrite, liquor correction.

При травматической субарахноидальной геморрагии наблюдается каскад патоморфологических и патофизиологических нарушений, возникающий как в результате прямого механического повреждения голов-

ного мозга, а также вследствие вторичных структурно-функциональных изменений в мозговой ткани. Ведущим в патогенезе этих процессов является гипоксия и ишемия локального характера, обусловленная нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, что приводит к ухудшению прогноза черепно-мозговой травмы (ЧМТ). На цереброваскулярный тонус и мозговое кровообращение значительное влияние оказывает динамический баланс констрикторных и релаксирующих факторов, секретируемых эндотелием, [1,3,4,6]. С возникающей вследствие черепно-мозговой травмы эндотелиальной дисфункцией связывают развитие локальных ишемических изменений, вызывающих вторичное повреждение нейрональных клеток и оказывающих неблагоприятное влияние на течение острого периода ЧМТ.

В последние годы большое внимание уделяется изучению эндотелиальных факторов, регулирующих местный сосудистый тонус и представляющих собой конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции, где эти механизмы реализуются на клеточном уровне и моделируют внутриклеточные биохимические процессы. Одним из наиболее важных эндотелий-зависимых релаксирующих факторов является оксид азота (NO), обладающий широким спектром биорегуляторного влияния. Помимо регуляции местного сосудистого тонуса, он участвует в реализации нейротоксических и нейропротекторных эффектов, механизма апоптоза, иммуногенной цитотоксичности макрофагов, оказывает антитромботическое действие [1,4,6,7]. Его недостаток приводит к развитию церебрального и периферического вазоспазма, а избыток является одним из звеньев патогенеза шоковых состояний. Несмотря на то, что с момента идентификации оксида азота прошло более двадцати лет, до настоящего времени его роль, особенно в патологии центральной нервной системы травматического генеза, не вполне изучена.

Субарахноидальное кровоизлияние (САК), сопровождающее большинство тяжелых травматических повреждений головного мозга, вызывает несколько одновременных процессов: нарушение циркуляции и всасывания ликвора, лизис сгустков, распад форменных элементов крови и насыщение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) субстратами гемолиза, абсорбцию продуктов распада и проникновение токсинов в сосудистую стенку. Наиболее тяжелыми последствиями этих процессов являются артериальный спазм, ишемия мозга и его отек, а также нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [2,8]. Важнейшей задачей лечения САК, определяющей ближайший и отдаленный прогноз заболевания, является санация цереброспинальной жидкости в возможно более короткие сроки. Для ее решения используются процедуры очищения ЦСЖ с применением экстракорпоральной детоксикации ликвора. Однако до настоящего времени отсутствуют данные о влиянии этих методов на проницаемость гематоэнцефалического барьера, уровень метаболитов оксида азота и клинико-неврологические показатели.

Цель исследования: изучить состояние нитроксидактивной системы и клиническую эффективность ликворокорректирующих вмешательств при травматических субарахноидальных кровоизлияниях.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании анализа результатов лечения 121 больного в возрасте от 15 до 73 лет на протяжении острого периода ЧМТ. Подавляющее большинство — 99 (89,2%) составили лица трудоспособного (20 — 60 лет) возраста, и 100 (90,1%) были мужчинами. Исследование проводили в соответствии

с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Средний возраст всех больных соответствовал $40,06 \pm 15,2$ годам. Значительную часть (60,4%) составили больные ($n=67$) с компрессией головного мозга внутричерепными гематомами (эпи- и субдуральными, внутримозговыми, а также их сочетанием). 54 (48,6%) больных поступили с изолированными ушибами головного мозга (УГМ) тяжелой степени. В основном локализация очагов ушиба затрагивала лобные и височные доли, а также конвекситальные участки коры 49 (90,7%). Базальные и ствольные ушибы наблюдались в 5 (9,3%) случаях. В группе больных с изолированными УГМ тяжелой степени летальность составила 39%, а при компрессии головного мозга — 24%. 105 больным (94,6%) был выставлен диагноз закрытой ЧМТ, а 6 (5,4%) имели открытое повреждение головного мозга. Двухстороннее повреждение выявлено у 10 (9%) пациентов.

Критериями включения в исследование явились: наличие у больного острой изолированной тяжелой ЧМТ; сопутствующее САК, пребывание больного на лечении в палате интенсивной терапии и реанимации. Критерии исключения: сочетание ЧМТ с тяжелым повреждением опорно-двигательного аппарата; проникающие ранения, переломы основания черепа с явлениями ото- и назоликворреи; указание в анамнезе и выявленная при обследовании декомпенсированная соматическая патология.

Для уточнения характера и тяжести травмы, интенсивности субарахноидальной геморрагии, а также с целью диагностики отека мозга использовали компьютерную томографию (КТ) головного мозга.

В связи с высокой биологической активностью прямого определения оксида азота в организме затруднено, поэтому маркером нитроксидактивной системы служил его ближайший стабильный метаболит — нитрит [3]. Для получения референтных значений содержания нитрита были проведены исследования у 24 больных без патологии ЦНС, прооперированных в плановом порядке под спинномозговой анестезией (референтные значения нитрита в крови составили $4,02(3,8-4,4)$, а в ликворе — $0,42(0,34-0,44)$ мкмоль/л).

Показания и противопоказания для выполнения ликворокорректирующих операций выставлялись в соответствии с существующими нормативными документами. Все процедуры выполняли в соответствии с методическим пособием для врачей (под редакцией академика РАМН, профессора Ю.М.Лопухина) [2,5].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ "Statistica for Windows v.6.0". Применяли общепринятые методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Данные представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). За уровень статистической значимости принят уровень $p < 0,05$.

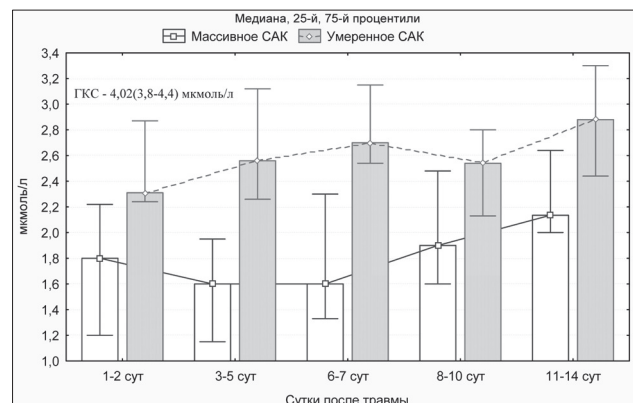


Рис. 1. Нитрит крови в зависимости от интенсивности субарахноидальной геморрагии.

Результаты и обсуждение

Среди больных, у которых тяжёлый ушиб головного мозга или его компрессия внутричерепными объёмными образованиями сопровождались интенсивной субарахноидальной геморрагией, нарушения в нитрогидрической системе были более выражены и продолжительны. Наиболее низкие значения нитрита крови наблюдались на 3-5-е и сохранялись до 6-7-х суток после ЧМТ у больных с массивным субарахноидальным кровоизлиянием (по данным КТ и лабораторного исследования ликвора) и прорывом крови в желудочки мозга (рис. 1).

Снижение уровня нитрита, наблюдаемое с 3-5-х суток, происходило параллельно с углублением комы и нарастанием очаговой неврологической симптоматики, обусловленными развитием посттравматического вазоспазма или отека головного мозга, и отражало недостаточность в звене эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса, развивающуюся в ответ на травматическое воздействие. Свободнорадикальные свойства оксида азота, имеющего сродство к гемоглобину, в 20 раз превышающее таковое для кислорода, могут обуславливать снижение уровня NO в мозговой ткани, вызывающее развитие церебрального сосудистого спазма, вследствие недостатка эндотелийзависимой вазорелаксации. Одним из возможных механизмов может являться также недостаток энергетического обеспечения клеток мозга, осуществляющих синтез оксида азота в условиях нарушенного церебрального кровообращения и системной гемодинамики [3,4]. Хотя продуцирующие оксид азота клетки филогенетически более устойчивы к гипоксическим воздействиям, но одновременная гибель большого их количества может вызывать дефицит оксида азота в общем кровотоке. Это приводит к срыву механизмов ауторегуляции с развитием посттравматического церебрального вазоспазма за счет избыточного констрикторного влияния.

Исследование уровня нитрита в ЦСЖ было выполнено у 54 больных с травматическим САК. Главными критериями для оценки интенсивности последнего считали изменение состава ЦСЖ, а также данные КТ головного мозга и неврологического обследования. 24 больных имели САК относительно небольшой интенсивности (отсутствие признаков по данным КТ головного мозга, либо цитоз ликвора не выше 500 клеток в мкл). У 30 отмечалось массивное САК (верифицированное с помощью КТ, или уровень цитоза в ликворе более 500 клеток в мкл). В первые сутки после травмы у больных с незначительной субарахноидальной геморрагией нитрит ликвора существенно не отличался от контрольных показателей. К 3-5-м суткам его концентрация возрастала, однако в дальнейшем снижалась и к концу второй недели приближалась к исходным величинам. У больных с интенсивным САК к концу первой недели острого периода наблюдалось повышение концентрации нитрита в ЦСЖ в четыре раза. Высокий уровень нитрита сохранялся до десятых суток, но и к

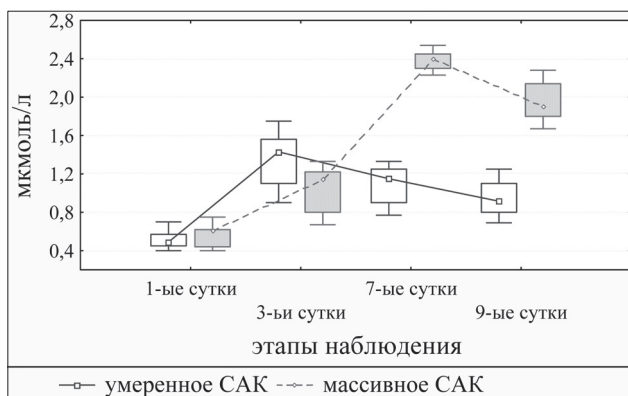


Рис. 2. Нитрит ликвора в зависимости от интенсивности САК.

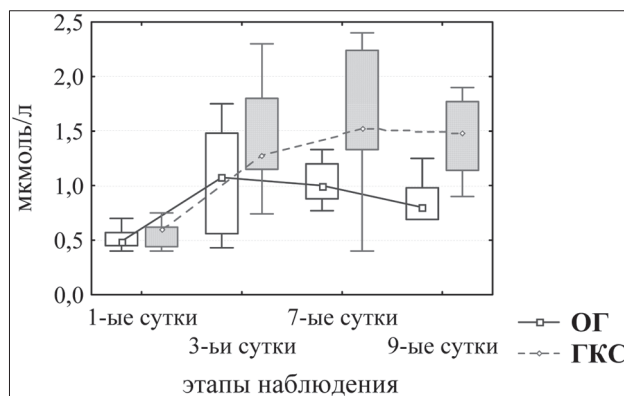


Рис. 3. Нитрит ликвора в сравнимых группах больных.

концу второй недели в этой группе нормализации не происходило, и его концентрация превышала исходные показатели в два раза (рис. 2).

Повышение нитрита в ликворе ряд авторов объясняют активацией индуцибельной синтазы оксида азота. Это сопровождается, как правило, усилением генерации супероксидного анион-радикала (O_2^-) и образованием высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), что в мозговой ткани вызывает повреждение клеточных структур, мутации ДНК и интенсивный апоптоз. Нейротоксический эффект оксида азота при этом приводит к расширению очага некроза мозговой ткани и вторичному повреждению прилежащих структур [3,4,7].

В связи с развитием и совершенствованием методик экстракорпоральной ликворокоррекции (фильтрация и сорбция спинномозговой жидкости) в лечении массивной субарахноидальной геморрагии, в.т.ч., травматического генеза, позволяющих в более короткие сроки осуществлять санацию ликворопроводящих путей от дериватов гемоглобина излившейся крови, активно связывающих оксид азота, появились перспективные воздействия на патогенетический механизм развития посттравматического церебрального вазоспазма, развивающегося в ответ на дисфункцию эндотелиального звена. При этом удаление патологических субстратов (тромбин, редуцированный гемоглобин и др.) может способствовать нормализации баланса констрикторных и релаксирующих влияний за счет торможения экспрессии соответствующих генов либо активации ферментов, а также восстановления адекватного ликворотока.

Нами было проведено сравнение лабораторных и клинико-неврологических показателей в группе больных, в комплекс интенсивной терапии которых были включены методы ликворокоррекции, в основном ликворосорбция (ОГ), и в группе, получавшей стандартную терапию (ГКС). Выявлено, что ликворосорбция положительно влияет на гематоэнцефалический барьер, уменьшая проницаемость и приводя к быстрейшей его нормализации. Коэффициент прорыва ГЭБ на пятые сутки от получения травмы в группе со стандартным комплексом терапии снизился на 28%, а при применении ЛС на 41%. К девятым суткам наблюдения он снизился уже на 47% и 64% соответственно от исходного. В конце наблюдения коэффициент прорыва ГЭБ в группе клинического сравнения уменьшился в 4 раза, а в группе с использованием ЛС в 7,9 раза, т.е. проведение ЛС позволяет почти в два раза быстрее снизить коэффициент прорыва ГЭБ.

Исходный уровень нитритов ликвора в сравнимых группах был практически равнозначен. На третьи сутки данный показатель в основной группе увеличился в 2 раза, а в группе клинического сравнения в 2,8 раз. На седьмые сутки у пациентов, которым выполнялась ЛС, он несколько снизился, оставаясь выше первоначального, а в группе с традиционным лечением продолжал расти и увеличился в 3 раза. К девятым суткам нитрит ликвора уменьшился в большей степени в основной



Рис. 4. Механизм патогенетических нарушений в звене нитроксидергической регуляции при тяжёлой черепно-мозговой травме.

группе, однако оставаясь в 1,5 раза выше исходных значений, а в группе больных, которым методы ликворокоррекции не применялись — почти в 3 раза (рис. 3).

Мониторинг неврологического и общеклинического статуса больных выявил, что применение ЛС позволяет увеличить такой интегральный критерий, как балльная оценка уровня сознания на 26%, в отличие от 17% в группе сравнения. Количество благоприятных исходов в виде полного неврологического восстановления в основной группе равнялось 77%, а в группе с традиционной терапией — 68% живых пациентов. Летальность в основной группе составила 19%, а в группе сравнения 27%. Несмотря на отсутствие достоверных различий в выживаемости сравниваемых групп прослеживается отчетливая тенденция к улучшению этих показателей в основной группе. Отмечено статистически значимое уменьшение времени пребывания в стационаре больных основной группы до 19 суток в отличие от ГКС-25 суток ($p < 0,05$).

Проведённые исследования показали, что одним из основных патогенетических механизмов, определяющих развитие нарушений церебральной и системной гемодинамики в остром периоде черепно-мозговой травмы, Осложненной САК, является изменение баланса констрикторных и релаксирующих медиаторов, регулирующих в норме локальный сосудистый тонус, возникающее вследствие дисфункции в эндотелиальном звене. Развивающееся при этом снижение содержания оксида

азота в системном кровотоке может быть связано с гибелью или ишемическим повреждением продуцирующих клеток, а также с нарушением активности ферментных систем, ответственных за его синтез, что в условиях изменённой ауторегуляции кровотока может обуславливать развитие и поддержание церебрального и периферического вазоспазма. Наряду с дефицитом NO в кровотоке, непосредственно в ткани мозга наблюдается увеличение его продукции, что на начальном этапе может рассматриваться как компенсаторная реакция на повреждение. В то же время, избыточное количество NO, продуцируемого в зоне воспаления, оказывает дополнительное повреждающее действие на мозговую ткань за счёт реализации нейротоксических эффектов (рис. 4).

Выраженный дисбаланс в нитроксидергической системе в ответ на травматическое воздействие может приводить к развитию вторичных ишемических процессов, в результате которых происходит расширение первичного очага, что сказывается на течении и исходе травмы, вызывая длительное угнетение сознания, повышение степени неврологического дефицита и увеличение летальности. Таким образом, мониторинг нитроксидергической системы в остром периоде тяжёлой черепно-мозговой травмы, наряду с традиционным комплексом лечебно-диагностических мероприятий, позволяет проводить дополнительную оценку степени повреждения мозговой ткани и осуществлять прогнозирование течения и возможных исходов лечения данной категории больных.

Таким образом, при тяжёлой черепно-мозговой травме происходит снижение уровня нитрита крови в 2-2,5 раза, достигающее максимума на 6-7-е сутки наблюдения, сопровождающееся повышением этого показателя в ликворе в 2-4 раза, зависящее от тяжести и характера повреждения мозга. Высокое значение нитрита ликвора после недели наблюдения является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку может служить признаком токсического повреждения ЦНС. При проведении ликворокоррекции коэффициент прорыва гематоэнцефалического барьера уменьшается почти в восемь раз, что в два раза больше, чем при традиционной интенсивной терапии, быстрее снижается уровень белка, цитоз ликвора и уровень нитрита в ЦСЖ. Применение ликворокорректирующих операций положительно влияет на регресс как очаговой, так и общемозговой симптоматики, и позволяет сократить время пребывания в стационаре больных с субарахноидальными травматическими кровоизлияниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2000. — №4. — С.3-10.
2. Горбачев В.И., Нестеров Н.Н., Горбачева С.М. Ликворосорбция в клинической практике: пособие для врачей / Под. ред. Ю.М. Лопухина — Иркутск, 2002. — 24 с.
3. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Нарушения нитроксидергической системы при травматическом повреждении головного мозга. — Иркутск, 2006. — 160с.
4. Карнюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Постгеморрагический церебральный вазоспазм в свете современных представлений о регуляции мозгового кровообращения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2001. — № 1. — С. 30-33.

5. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения: метод. пособие для врачей / Н.А. Беляков, К.Я. Гуревич, Ю.С. Гольдфарб и др. Под ред. Ю.М. Лопухина // Эфферентная терапия. — 1996. — № 4. — С. 3-35.
6. Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клауник Л.Э. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме // Вопросы нейрохирургии. — 1998. — №2. — С.37-41.
7. Garthwaite J., Boulton C.L. Nitric oxide signalling in the central nervous system // Ann. Rev. Physiol. — 1995. — Vol.57 — P. 683-706.
8. Zubkov A.Y., Lewis A.I., Raula F.A., et al. Risk factors for the development of post-traumatic cerebral vasospasm // Surg. Neurol. — 2000. — Vol.53. — P. 126-130.

Информация об авторах:

664049, г.Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, тел. (3952) 40-76-70, e-mail: 89021762532@mail.ru
Ковалев Вячеслав Васильевич — ассистент, к.м.н.