

Колмаков Д.В., Ваизова О.Е., Слизовский Г.В., Афанасьева О.Н., Врублевская М.Л.
*Сибирский государственный медицинский университет,
Городская детская клиническая больница № 4,
г. Томск*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА В ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЙ У ДЕТЕЙ

У 75 детей в возрасте от 12 до 15 лет изучено влияние милдроната на церебральную гемодинамику, неврологический статус и концентрацию нейронспецифической енолазы при черепно-мозговой травме. Субъективные жалобы, концентрацию внимания в пробе Шульте и интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале определяли при поступлении, при выписке из стационара и через 3 месяца после перенесенной черепно-мозговой травмы. Назначение милдроната детям с черепно-мозговой травмой восстанавливает церебральную гемодинамику в остром периоде травмы за счет тонизирования крупных церебральных сосудов и снижения периферического сопротивления. Прием милдроната в течение 3 месяцев улучшал состояние пациентов, уменьшая неврологические жалобы субъективного характера. Милдронат улучшал состояние гематоэнцефалического барьера и снижал объем поражения нервной ткани при черепно-мозговой травме у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: черепно-мозговая травма у детей; церебральная гемодинамика; нейронспецифическая енолаза; милдронат.

Kolmakov D.V., Vaizova O.E., Slizovsky G.V., Afanasyeva O.N., Vrublevskaia M.L.
*Siberian State Medical University,
Children's clinical hospital N 4, Tomsk*

MILDRONAT'S EFFICACY IN THERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE BRAIN INJURY AND ITS OUTCOME

Cerebral hemodynamic and concentration of brain injury marker neuronspecific enolase had been studied for 75 children from 12 to 15 ages with acute brain injury. Subjective patient's complaints, focusing attention and visual-analogous scale of pain had been examined on 1-st, 18-st days and 3 months later after brain injury. Mildronat restored cerebral hemodynamic in acute brain injury at the expense of increase the vascular tone of major cerebral vessels. In other hand mildronat decreased the peripheral vascular resistance. The patient's neurologic state was improved with mildronat intake for 3 months. Mildronat also restored the blood-brain barrier and decreased the volume of brain damage.

KEY WORDS: brain injury; cerebral hemodynamic; neuronspecific enolase; mildronat.

При черепно-мозговой травме (ЧМТ) в результате механического удара нарушается работа вегетативных центров, регулирующих мозговое кровообращение, микроциркуляцию и ликвородинамику [1]. Нарушения гемодинамики и микроциркуляции углубляют повреждение нейронов в очагах механического удара и противоудара. Достижением междисциплинарных исследований последних лет явилось раскрытие некоторых общих механизмов, приводящих к гибели нейронов, как при острых поражениях мозга, так и при хронических нейродегенеративных процессах. Одним из этих механизмов является дефицит нейротрофических факторов, из-за которого нервные клетки лишаются трофической поддержки и запускаются механизмы из программированной гибели (апоптоза) [2]. Эти причины приводят к возникновению очаговой неврологической симптоматики, головной боли, головокружения, сонливости, нарушения памяти, и требуют коррекции. Одним из общепринятых маркеров повреждения нервной ткани и гематоэнцефалического барьера является белок астроцитарной глии ней-

ронспецифическая енолаза (НСЕ). Концентрацию НСЕ в крови и ликворе часто используют в качестве прогностического критерия и текущей оценки тяжести поражения мозга.

Одной из перспективных групп лекарственных средств в коррекции метаболических нарушений нейронов при травме и ишемии мозга являются нейропротекторы, к числу которых может быть отнесен милдронат. В литературе имеются данные о клинической эффективности милдроната при черепно-мозговой травме и инсультах [3].

Цель работы — изучение церебральной гемодинамики и концентрации нейронспецифической енолазы, как маркера повреждения нервной ткани, у детей при черепно-мозговой травме на фоне применения милдроната.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 75 детей в возрасте от 12 до 17 лет. Первую группу составили 17 здоровых детей, которые проходили профилактическое обследование. Дети, отнесенные ко второй (29 человек) и третьей (29 детей) группам, поступали в хирургическое отделение Детской городской больницы № 4 г. Томска с диагнозом «Черепно-мозговая травма (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести». Пациенты этих групп (2 группа и 3 группа, соответственно) получали терапию, вклю-

Корреспонденцию адресовать:

КОЛМАКОВ Дмитрий Владимирович,
634024, г. Томск, пр. Ленина, д. 212а, кв. 15.
Тел.: 8 (3822) 95-53-76; +7-913-809-81-75.
E-mail: kolmakov_dv@mail.ru

чавшую диакарб, аспаркам и дротаверин в возрастной дозировке, а также обезболивающие средства (ревалгин в возрастной дозировке). Пациенты 3 группы, помимо базисной терапии, получали милдронат в дозе 500 мг per os в сутки, утром, на протяжении всего периода нахождения в стационаре и в течение 3-х месяцев после выписки. Милдронат разрешен к применению у детей старше 12 лет (свидетельство о регистрации П.№016028/02 20.08.09).

На 1-3 сутки и через 3 месяца с момента травмы определяли следующие параметры церебральной гемодинамики: пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС), конечную диастолическую скорость кровотока (КДС), резистивный индекс (RI), систоло-диастолическое отношение (S/D) и диаметр (D) сосудов. Указанные показатели определяли в общих сонных артериях (ОСА), наружных сонных артериях (НСА), внутренних сонных артериях (ВСА) и позвоночных артериях (ПА) [4]. Транскраниальную доплерографию проводили на ультразвуковой системе «Ultrasonix SONIX», для визуализации использовали линейный датчик с частотой 5-15 МГц. Результаты выражали в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения. В эти же сроки иммуноферментным методом определяли концентрацию в крови НСЕ. Выраженность головной боли оценивали с помощью десятибалльной визуально-аналоговой шкалы боли [5]. Степень концентрации внимания определяли при проведении пробы Шульте. Результаты оценки боли и продолжительности пробы Шульте выражали в виде медианы, 25 и 75 перцентилей [Me (25%; 75%)].

Для выявления субъективных жалоб через три месяца после выписки из стационара проводилось анкетирование детей, перенесших ЧМТ. Вопросы анкеты были составлены таким образом, чтобы учесть выраженность нарушений сна, памяти, остроты зрения, эмоциональную лабильность и другие возможные неврологические жалобы. Результаты, полученные при анкетировании детей, выражали в процентах.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS® 17.0 с использованием тестов Уилкоксона и U-теста Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар 80 % детей предъявляли жалобы на головную боль. Во 2-й группе выраженность болевого синдрома при поступлении составила 4 балла (2,5; 7,5), в 3-й группе – 5 баллов (3; 7,5). При выписке из стационара в обеих

группах дети оценивали интенсивность боли одинаково – 1 балл (0,5; 3,0) и 1 балл (0,5; 1,5) во второй и третьей группах, соответственно.

В обеих группах при поступлении внимание концентрировалось недостаточно. Во 2-й группе при поступлении дети выполняли пробу Шульте за 100 с (73,5; 107,5), в 3-й группе – 95,5 с (60,0; 105,5). При выписке во 2-й группе продолжительность пробы Шульте составляла 78 с (56,5; 83,5), что отражает недостаточную концентрацию внимания. В 3-й группе при выписке проба Шульте составляла 56 с (42,3; 64,5). По результатам анкетирования через 3 месяца после перенесенной ЧМТ дети, получавшие милдронат в стационаре и на протяжении последующего амбулаторного наблюдения, реже предъявляли жалобы на головную боль, проблемы со сном, нарушения памяти, эмоциональную лабильность и метеочувствительность (рис.).

В первые-третьи сутки с момента ЧМТ у детей наблюдались асимметрия кровотока по правым и левым ВСА и ПА, а также увеличение сосудистого сопротивления (табл.). В наибольшей степени изменялся диаметр крупных церебральных сосудов. Во 2-й группе детей диаметр церебральных сосудов увеличивался в 1-3 сутки после травмы и оставался таким же или умеренно уменьшался через 3 месяца после травмы. В 3-й группе детей диаметр церебральных сосудов был достоверно меньше в 1-3 сутки после травмы и снижался в течение 3 месяцев, приближаясь к значениям у здоровых детей.

На основании этих изменений можно предположить тонизирующее влияние милдроната на атоничные и расширенные при ЧМТ церебральные сосуды. Такую же тенденцию отражают и другие показатели церебральной гемодинамики. Через 3 месяца с момента травмы резистивный индекс в бассейнах внутренней сонной и позвоночной артерий был достоверно ниже в группе пациентов, получавших милдронат. Оценка этих данных может говорить о том, что милдронат влияет не только на метаболизм мозговой ткани, но и на тонус церебральных сосудов. Причем подобные изменения могут носить положительный характер, так как тонизирование сосудов сопровождается снижением проницаемости сосудистой стенки, что может уменьшать выраженность отека, набухания, и снижать тяжесть неврологического дефицита. Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о способности милдроната увеличивать циркуляцию крови в очаге ишемии, перераспределять мозговой кровоток в пользу ишемизированного участка, оказывать тонизирующее

Сведения об авторах:

КОЛМАКОВ Дмитрий Владимирович, аспирант, кафедра детской хирургии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск, Россия. E-mail: kolmakov_dv@mail.ru

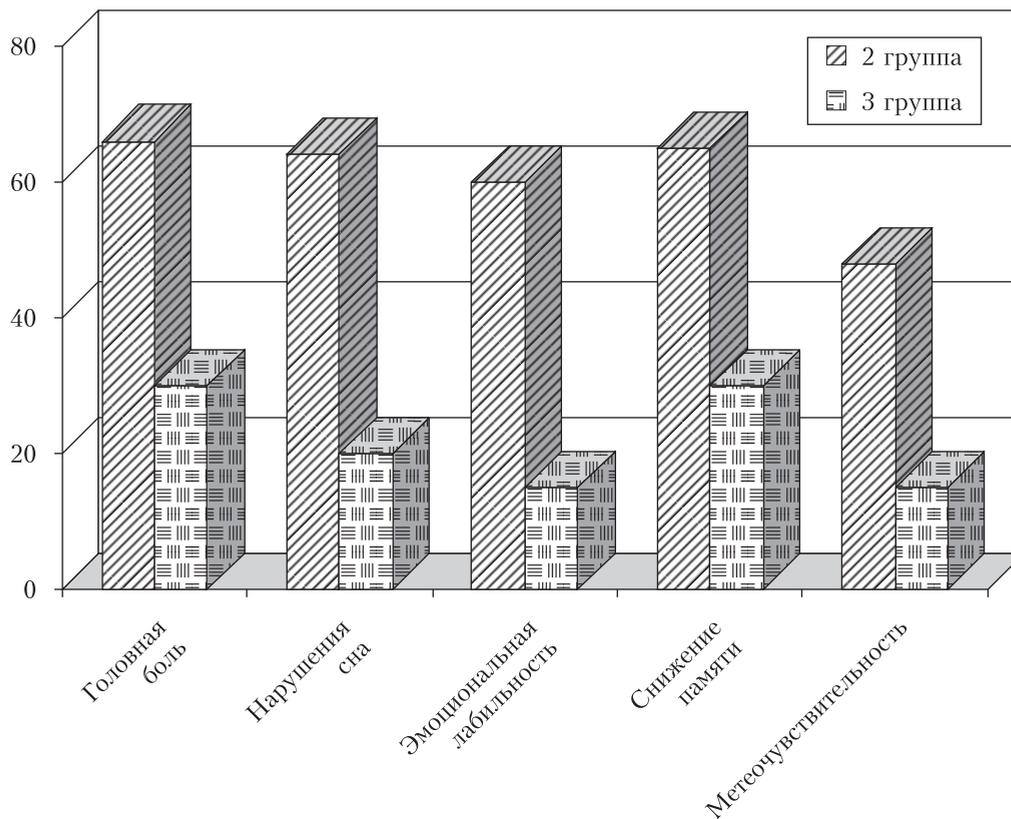
ВАИЗОВА Ольга Евгеньевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск, Россия. E-mail: vaizova@mail.ru

СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск, Россия. E-mail: sgv5858@mail.ru

АФАНАСЬЕВА Ольга Николаевна, врач, МЛПМУ «Городская детская клиническая больница № 4», г. Томск, Россия.

ВРУБЛЕВСКАЯ Маргарита Леонтьевна, врач, МЛПМУ «Городская детская клиническая больница № 4», г. Томск, Россия.

Рисунок
Субъективные жалобы детей через 3 месяца
после черепно-мозговой травмы



действие на ЦНС, устранять функциональные нарушения соматической и вегетативной нервной систем [6].

Маркером гибели нейронов головного мозга и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является цитоплазматический высокоспецифичный для нейронов фермент – нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Данный фермент характерен исключительно для астроцитарных клеток и при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере в крови пациентов обнаруживается в следовых количествах. Концентрация НСЕ в течение 1-3 суток после ЧМТ составляла 4,86 мкг/мл (4,47; 5,50) и 4,24 мкг/мл (2,39; 6,02) у больных второй и третьей групп, соответственно. У больных, получавших милдронат, спустя 3 месяца после ЧМТ концентрация НСЕ снижалась до значений 1,2 мкг/л (0,75; 2,2). У детей, получавших только традиционную терапию, концентрация

НСЕ оставалась достоверно повышенной и составляла 3,9 мкг/мл (2,7; 6,5); $p = 0,05$. На наш взгляд, этот факт может свидетельствовать о меньшем объеме повреждения ткани мозга или о более полном восстановлении целостности гематоэнцефалического барьера при приеме милдроната.

ВЫВОДЫ:

1. Дополнительное к базисной терапии назначение милдроната у детей с черепно-мозговой травмой в остром периоде восстанавливает церебральную гемодинамику, тонизируя крупные церебральные сосуды и снижая периферическое сопротивление.
2. Прием милдроната в течение 3 месяцев после перенесенной черепно-мозговой травмы существенно улучшает состояние пациентов, уменьшая неврологические жалобы субъективного характера.

Information about authors:

KOLMAKOV Dmitriy Vladimirovich, postgraduate student, department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kolmakov_dv@mail.ru

VAIZOVA Olga Evgenievna, doctor of medical sciences, professor, department of pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: vaizova@mail.ru

SLIZOVSKY Girygy Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: sgv5858@mail.ru

AFANASYEVA Olga Nikolaevna, Children`s clinical hospital N 4, Tomsk, Russia.

VRUBLEVSKAYA Margarita Leontievna, Children`s clinical hospital N 4, Tomsk, Russia.

Таблица

Церебральная гемодинамика у здоровых детей (1 группа) и у детей с черепно-мозговой травмой, получавших базисную (2 группа) и усиленную милдронатом (3 группа) терапию

Артерия	Показатели	1 группа	2 группа		3 группа	
			При поступлении	Через 3 месяца	При поступлении	Через 3 месяца
ОСА правая	D, мм	5,2±0,70	5,2 ± 0,5	4,8 ± 0,4	5,3 ± 0,9	4,7 ± 0,6
	ПСС, см/с	81,2 ± 14,6	96,5 ± 25,8	84,2 ± 8,0*	85,6 ± 24,7	72,6 ± 16,6
	КДС, см/с	37,4 ± 3,4	36,7 ± 18,7	28,0 ± 13,3*	26,7 ± 10,1^	23,3 ± 9,4
	RI	0,52 ± 0,08	0,62 ± 0,16	0,59 ± 0,15	0,69 ± 0,06^	0,60 ± 0,05
	S/D	2,17 ± 0,36	3,31 ± 2,09	3,82 ± 2,31*	3,36 ± 0,71^	3,35 ± 0,89
ОСА левая	D, мм	5,1 ± 0,5	5,6 ± 0,5	5,2 ± 0,5	5,3 ± 0,7	4,7 ± 0,5*
	ПСС, см/с	83,8 ± 14,0	96,5 ± 24,9	92,7 ± 25,4	88,4 ± 10,9	76,6 ± 12,4
	КДС, см/с	34,0 ± 3,9	35,5 ± 17,0	33,8 ± 16,6	27,0 ± 6,7^	24,4 ± 5,7
	RI	0,58 ± 0,05	0,62 ± 0,09	0,56 ± 0,10*	0,70 ± 0,05^	0,60 ± 0,04
	S/D	2,46 ± 0,29	3,29 ± 1,75	3,35 ± 1,73	3,41 ± 0,75^	3,24 ± 0,63
ВСА правая	D, мм	4,4 ± 0,32	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,7	4,2 ± 1,1	3,9 ± 0,9*
	ПСС, см/с	68,6 ± 9,8	79,1 ± 19,0	70,6 ± 12,5*	69,7 ± 21,5	63,2 ± 18,1*
	КДС, см/с	43,1 ± 7,5	40,1 ± 15,7	31,7 ± 14,3*	26,9 ± 11,5^	24,3 ± 10,1*
	RI	0,36 ± 0,08	0,44 ± 0,10	0,45 ± 0,14	0,59 ± 0,18^	0,58 ± 0,19
	S/D	1,61 ± 0,21	2,10 ± 0,49^	2,39 ± 0,48	3,09 ± 1,78^	3,07 ± 1,73
ВСА левая	D, мм	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,1 ± 1,1	3,8 ± 0,8
	ПСС, см/с	76,5 ± 5,9	79,1 ± 18,4	73,2 ± 13,5*	62,3 ± 14,5^	56,7 ± 13,2
	КДС, см/с	42,7 ± 7,7	40,9 ± 14,3	35,6 ± 10,6*	26,5 ± 9,4	24,2 ± 8,1*
	RI	0,43 ± 0,11	0,45 ± 0,09	0,45 ± 0,12	0,49 ± 0,09	0,53 ± 0,14
	S/D	1,84 ± 0,39	2,01 ± 0,32	2,12 ± 0,37	2,58 ± 1,03	2,55 ± 1,02
НСА правая	D, мм	3,4 ± 0,5	3,8 ± 1,2	4,1 ± 0,9	3,3 ± 0,7	2,8 ± 0,7*
	ПСС, см/с	64,7 ± 13,1	80,7 ± 23,5	78,4 ± 7,5	69,1 ± 21,8	60,4 ± 19,6
	КДС, см/с	29,3 ± 5,2	42,0 ± 22,6	36,0 ± 14,4	26,0 ± 13,0	23,4 ± 11,2
	RI	0,54 ± 0,06	0,49 ± 0,20	0,46 ± 0,20	0,62 ± 0,14	0,55 ± 0,12
	S/D	2,21 ± 0,32	2,35 ± 1,14	2,59 ± 1,24	3,03 ± 1,16	2,87 ± 0,97
НСА левая	D, мм	3,0 ± 0,6	3,7 ± 0,4^	3,7 ± 0,8*	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,6*
	ПСС, см/с	69,9 ± 9,3	78,3 ± 20,4	76,6 ± 12,8	68,0 ± 20,3	61,1 ± 21,5
	КДС, см/с	33,4 ± 6,7	37,5 ± 15,5	34,0 ± 15,0*	26,2 ± 7,7	23,2 ± 6,3
	RI	0,51 ± 0,09	0,48 ± 0,16	0,48 ± 0,19	0,60 ± 0,12	0,53 ± 0,08
	S/D	2,15 ± 0,4	2,36 ± 1,03	2,60 ± 1,11*	2,68 ± 0,84	2,66 ± 0,75
ПА правая	D, мм	3,4 ± 0,9	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	2,7 ± 0,4^	2,6 ± 0,3*
	ПСС, см/с	34,4 ± 3,8	44,0 ± 15,6^	35,0 ± 10,5	37,8 ± 7,9	34,7 ± 7,1
	КДС, см/с	19,7 ± 2,0	22,8 ± 7,6	17,9 ± 5,7*	14,6 ± 5,4^	13,6 ± 4,8*
	RI	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,11	0,41 ± 0,16	0,61 ± 0,11^	0,55 ± 0,10*
	S/D	1,75 ± 0,22	1,97 ± 0,45	2,03 ± 0,49	2,83 ± 0,94^	2,73 ± 0,81*
ПА левая	D, мм	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,1	3,1 ± 0,4	2,8 ± 0,5	2,5 ± 0,3
	ПСС, см/с	30,9 ± 3,7	45,0 ± 13,0^	39,9 ± 6,5*	44,4 ± 6,8^	40,7 ± 5,7
	КДС, см/с	21,0 ± 2,1	22,2 ± 6,7	20,7 ± 5,3*	20,5 ± 5,0	19,4 ± 4,3
	RI	0,31 ± 0,07	0,47 ± 0,10^	0,43 ± 0,10	0,53 ± 0,12^	0,46 ± 0,11
	S/D	1,47 ± 0,14	2,05 ± 0,38^	1,98 ± 0,38	2,24 ± 0,58^	2,17 ± 0,54

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными значениями; ^ различия достоверны по сравнению с 1 группой.

3. Курсовой прием милдроната улучшает состояние гематоэнцефалического барьера и снижает объем поражения нервной ткани при черепно-мозговой травме у детей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Коновалов, А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме /Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. – М., 1998. – 550 с.
2. Apoptotic Neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain /Bittigau P., Sifringer M., Pohl D. et al. //Ann. Neurol. – 1999. – V. 45. – P. 724-735.
3. Савченко, А.Ю. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм /Савченко А.Ю., Захарова Н.С. //Врач. – 2007. - № 3. – С. 35-38.

4. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология /Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. - М., 2003. – 324 с.
5. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии /Белова А.Н. – Самара, 2004. – 434 с.
6. Vetra, A. Combined treatment of neurologic patients: enhancement of early rehabilitation results due to inclusion of mildronate /Vetra A., Sefera M., Skarda I. //Proc. Latvian Acad. Sci., Sect. B. – 2001. – V. 55, N 2-3. – P. 80-85.

