№ 1 - 2013 г.
14.00.00 медицинские и фармацевтические науки

УДК 617.51-001.4:612.42-089.48]-092

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОЙ НЕПРЯМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛИМФОДРЕНАЖНОГО МЕХАНИЗМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Мансур Азамат

Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Минздрава (Кыргызская Республика, г. Бишкек)
Городская клиническая больница № 7 (Кыргызская Республика, г. Бишкек)

Проведено клиническое исследование эффективности регионарной экстракраниальной непрямой стимуляции лимфодренажного механизма центральной нервной системы при тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы и доказана необходимость такой лимфотропной технологии коррекции ее комплексного лечения.

Ключевые слова: экстракраниальная непрямая стимуляция лимфодренажного механизма центральной нервной системы, клиническое исследование, тяжелая закрытая черепно-мозговая травма.

Мансур Азамат — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Городской клинической больницы № 7, соискатель Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии, г. Бишкек, рабочий телефон: 8 (499) 782-32-20, e-mail: azamat05@inbox.ru

---

В настоящее время черепно-мозговая травма (ЧМТ) является наиболее распространенным видом травматической патологии и инвалидизации трудоспособного населения. Известно, что ежегодно ЧМТ регистрируют у 2–4 на 1000 человек, и ежегодно число ЧМТ увеличивается на 2 %, а в 2030 году будет занимать третье место. В структуре заболеваемости Кыргызстана болезни «травмы и отравления» в 2007 году занимали пятое место [1], но уже в 2010 году — четвертое место, а в структуре смертности — второе.

Поэтому данная патология вызывает интерес и выходит на первый план современной клинической нейрохирургии.

Нарушения мозгового кровоизлияния при ЧМТ интенсивно исследуются, но особый интерес вызывают особенности компенсации и редукции вне- и внутримозговых кровоизлияний. Особую актуальность приобретают взаимосвязи несосудистых микроциркуляторных путей головного мозга с лимфатической системой, поэтому изучение такой взаимосвязи в нейрохирургии остается актуальным. Предложена плодотворная инновационная концепция «лимфатического региона» [2], к которому относят лимфатические сосуды и узлы; несосудистые пути микроциркуляции, названные прелимфатиками: перицеллюлярные, периаксиальные, периваскулярные, перинервальные, пространства и тканевые щели твердой оболочки мозга. Считают, что лимфатические узлы: глубокие и поверхностные шейные — регионарные для головного мозга [3]. Прелимфатики непосредственно обеспечивают непрерывный процесс продвижения ликвора. А снижение тока жидкости в несосудистых микроциркуляторных путях головного мозга может нарушить дренаж и стать причиной появления синдрома внутричерепной гипертензии. Однако роль лимфодренажной системы до настоящего времени в патогенезе тяжелой закрытой ЧМТ определена не вполне строго. Именно поэтому наиболее целесообразным теоретическим основанием исследовательского подхода к диагностике и лечению данной патологии представляется концепция «лимфатического региона». Лимфодренажный аппарат центральной нервной системы (ЦНС) является морфофункциональной составляющей гематоэнцефалического барьера. На этом основании предложен принципиально новый метод регионарной экстракраниальной непрямой стимуляции (РЭНС) лимфодренажного механизма ЦНС [4]. Показано [5, 6], что этот метод уменьшает отек головного и спинного мозга, исчезают кровоизлияния, поэтому его эффективность в терапии ЧМТ требует изучения.

*Цель исследования:*экспериментально обосновать клиническое применение РЭНС лимфодренажного механизма ЦНС в комплексном лечении тяжелой закрытой ЧМТ и изучить в течение 72 часов динамику морфофункциональных изменений структур головного мозга и микроанатомических изменений структурных компонентов глубоких шейных лимфатических узлов подопытных животных.

Материал и методы исследования. В моделировании очагового и диффузного поражения головного мозга использована модель «жидкостно-перкуссионной травмы мозга» (fluid-percussion brain injury) [7] на 148-ми кроликах породы шиншилла 5-месячного возраста, среднего веса в 2,5–3,0 кг, распределенных в 4 группы. Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986.У животных групп 2–4 на фоне премедикации 0,2 мл седуксеном, 0,3 мл 1 % раствора димедрола и наркоза раствором калипсола в дозе 0,5 мл, растворенного в 10 мл физиологического раствора, смоделирована тяжелая закрытая ЧМТ со сдавлением субдуральной гематомой головного мозга. На теменной кости черепа справа накладывалось трефинационное отверстие (0,3 мм2). С помощью шприца через трефинационное отверстие в полость черепа под твердую мозговую оболочку вводится 1,0 мл аутокрови, взятой из вены уха животных. Трефинационное отверстие герметизируют базисным стерильным воском. Из эксперимента животных выводят путем передозировки 2,0 мл 1 % тиопентала натрия. В группах 2–4 проведено базисное лечение тяжелой закрытой ЧМТ: внутривенное капельное введение витаминов группы В и антибиотиков I и II группы цефозолинового ряда, гемостатиков. Но группа 3 (сравнения) получала наряду с базисным лечением

дегидратационную терапию (салуретиком: 4 % 0,3 мл фуросемидом и осмодиуретиком: маннитолом из расчета 0,1 мг на 1 кг живой массы). А в группе 4 (основной) на фоне базисного лечения и дегидратационной терапии проведена РЭНС лимфодренажного механизма ЦНС: лекарственная смесь из растворов лидазы 1 ЕД, 0,2 мл 0,25 % новокаина и 0,1 мл суспензии гидрокортизона вводится в нейролимфатические точки параокципитальной зоны [4]. Первое введение лекарственных препаратов осуществлено через 2 часа после моделирования тяжелой закрытой ЧМТ, а через 4 часа проведена первая оценка их действия. Повторное введение лекарственных препаратов осуществлено через 12 часов от начала моделирования (или через 10 часов после первого введения). Группа 1 — интактная.

Проведены общегистологический анализ и морфометрия тканевых структур на светооптических микроскопах в соответствии с общепринятыми требованиями [8]. Серийные срезы сделаны у пяти животных. На каждом срезе количество измеренных щелей твердой мозговой оболочки равно 50. Рассчитано отношение: удельных площадей ткани коркового и мозгового вещества лимфатических узлов; площадей нейрона и зоны его перицеллюлярного пространства. Результаты приведены на рис. 1, 2.

Статистический анализ осуществлен на ПК Pentium IV с использованием электронных таблиц Excel-2010 и статистического пакета SPSS for Windows 10.0.5. Графические иллюстрации построены компьютерными программными пакетами «Excel-2010».

Результаты и их обсуждение. Как видно из рис. 1, на кривых кинетических зависимостей морфофункциональных показателей наблюдаются экстремумы в точке 12 часов: минимум площади межтканевых щелей твердой мозговой оболочки, максимум площади лакун пахионовых грануляций и резкое изменение наклона кривой роста площади сечения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга (значения для наглядности увеличены на порядок). Это связано с тем, что отток ликвора в венозную и лимфатическую системы происходит до 12 часов, а далее он осуществляется только в регионарное лимфатическое русло, т. е. именно к этому времени формируется стойкая недостаточность лимфодренажного механизма ЦНС, и преобладает компенсаторное увеличение оттока ликвора в лимфатическое русло. Следует заметить, что уточнение временного параметра этой кинетики является одной из экспериментальных задач, так как строгое и точное определение времени «критического» состояния тяжелой закрытой ЧМТ особенно важно в тактике лечения. Так, в течение 12 часов наблюдается естественное сопротивление организма животных и компенсаторное повышение оттока ликвора в лимфатическое русло. Но инициируется «запущенное» травмой устойчивое патологическое состояние: уже к 12 часам развивается значительная функциональная недостаточность лимфодренажного механизма ЦНС. При этом наблюдаются сочетающееся увеличение площади коркового и уменьшение мозгового веществ лимфатического узла и повышение их отношения, заметно и уменьшение площади герминативных центров и фолликулов.

Действие дегидратационной терапии вызывает нарушение ликворооттока в венозную и лимфатическую системы. Эффективность терапевтического действия проявляется в первые 4 часа. Но через 4 часа в группе 3 наблюдается увеличение в 1,5–1,77 раза (выше, чем у интактных) размеров всех глубоких шейных лимфатических узлов: правых (0,32 $см^3$), расположенных на стороне очага поражения, и левых (0,27 $см^3$) — на противоположной стороне, а в норме: 0,18 $см^3$. Однако через 8 часов в лимфатических узлах число фолликулов (в сравнении с данными на 4 часа) незначительно снижается, и далее в течение всего эксперимента снижение усиливается. Количество герминативных центров уменьшается до $4{,}11 \pm 0{,}07$, площадь увеличивается до $0{,}288 \times 10^{-3} \pm 0{,}03 \times 10^{-6}$

мм^2. Установлено, что и отношение площадей коркового плато и мозгового вещества лимфатического узла увеличивается до 1,36.

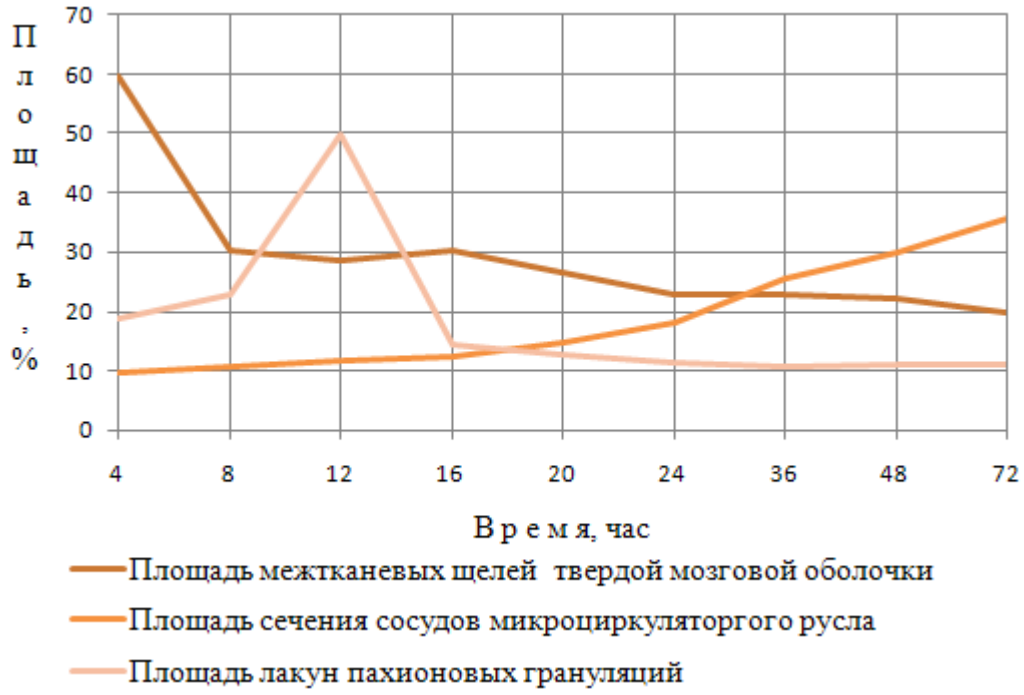

Рис. 1. Динамика во времени микроанатомических показателей структур головного мозга при моделированной тяжелой закрытой ЧМТ у животных группы 2

Рис. 2. Структура подоболочечного пространства через 48 часов при моделированной тяжелой закрытой ЧМТ в условиях РЭНС лимфодренажного механизма ЦНС животных группы 4. Окраска — гематоксилин и эозин. Увеличение ×230 (микрофото)

Первая РЭНС лимфодренажного механизма ЦНС уже через первые 4 часа в группе 4 предупреждает формирование функциональной недостаточности лимфодренажного механизма ЦНС, а терапевтическая эффективность повторной заключается в стабилизации, что доказывается колебанием всех значений параметров около их среднего. Так, к 8 часам наблюдается расширение переваскулярных пространств и четко выраженная извилистость сосудов, сетчатый вид ткани мозга с умеренным расширением перицеллюлярного пространства. При этом площадь сечения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга уменьшается до $10{,}0 \times 10^{-6} \pm 0{,}2 \times 10^{-6}$ мм^2, т. е. больше, чем у интактных, и выше в 2,01, чем в группе 3. Отношение площади нейрона к площади зоны перициллюлярного пространства равно 0,38. Как видно из рис. 2, уже к 48 часам структурная организация оболочек головного мозга близка к норме,

за исключением наличия эритростаза в единичных артериях твердой мозговой оболочки. При этом в перифокальной зоне наблюдается выраженная тенденция к нормализации структуры мозговой ткани: паравазальный отек не выражен, наблюдается явный регресс зоны некроза и очага бывшего кровоизлияния. Таким образом, РЭНС лимфодренажного механизма ЦНС экспериментально представляет достаточно эффективный метод, что является обоснованием для исследований его клинического применения в комплексном лечении тяжелой закрытой ЧМТ.

Список литературы

1. Анализ ситуации с травматизмом в Кыргызской Республике. — Б. : Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, 2009. — 72 с.
2. Бородин Ю. И. Проблемы лимфодетоксикации и лимфосанации / Ю. И. Бородин // Материалы международного симпозиума «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии» — Новосибирск, 2000. — С. 5–9.
3. Бородин Ю. И. Мозг и жидкие среды организма / Ю. И. Бородин, Я. М. Песин. — Б., 2005. — 184 с.
4. Пат. 960383.1 Кыргызская Республика. Лечение неврологических проявлений остеохондроза методом непрямой лимфостимуляции цереброспинальных лимфоструктур / Песин Я. М., Габитов В. Х. ; заявитель МЗ КР ; опубл. 05.06.96.
5. Бородин Ю. И. Терапевтические эффекты непрямой лимфостимуляции цереброспинальных лимфоструктур в лечении отека мозга / Ю. И. Бородин, Я. М. Песин, В. Х. Габитов // Бюл. СО РАМН. — 1999. — № 2. — С. 15–18.
6. Шурина Н. А. Интракраниальные лимфодренажные структуры головного мозга после лимфостимуляции в процессе лечения стафилококкового менингоэцефалита в эксперименте / Н. А. Шурина, А. Мансур // Вестн. КРСУ. — 2008. — Т. 5, № 9. — С. 33–35.
7. Белошицкий В. В. Принципы ЧМТ моделирования в эксперименте / В. В. Белошицкий // Украинский нейрохирургический журн. — Киев, 2008. — № 4. — С. 9–15.
8. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 2002. — 240 с.

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF APPLICATION OF REGIONAL EXTRACRANIAL INDIRECT STIMULATION OF LYMPHODRAIN MECHANISM OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM AT SEVERE CLOSED CRANIOCEREBERAL INJURY

Mansur Azamat

«Bishkek Scientific center of reconstructive and recovery surgery of Ministry of Health» (the Kyrgyz Republic, Bishkek)
«City clinical hospital № 7» (the Kyrgyz Republic, Bishkek)

Clinical research of efficiency of regional extracranial indirect stimulation of lymphodrain mechanism of central nervous system is conducted at severe closed craniocereberal injury and the need of such lymphotropic technology for correction of the complex treatment is proved.

Keywords: extracranial indirect stimulation of lymphodrain mechanism of central nervous system, clinical research, severe closed craniocereberal injury.

About authors:

Mansur Azamat — neurosurgeon of neurosurgery department at «City clinical hospital № 7», competitioner at «Bishkek Scientific center of reconstructive and recovery surgery», office phone: 8 (499) 782-32-20, e-mail: azamat05@inbox.ru

List of the Literature:

1. The situation analysis with traumatism in the Kyrgyz Republic. — B.: Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 2009. — 72 P.
2. Borodin Y. I. Lymphodetoxication and lymphosanitation problems / Y. I. Borodin // Materials of the international symposium «Problem of experimental, clinical and preventive lymphology.» — Novosibirsk, 2000. — P. 5-9.
3. Borodin Y. I. Brain and liquid fluid of organism / Y. I. Borodin, Y. M. Pesin. — B., 2005. — 184 P.
4. Patent. 960383.1 The Kyrgyz Republic. Treatment of neurologic manifestations of osteochondrosis by a method of indirect lymphostimulation cerebrospinal lymphostructure / Pesin Y. M, Gabitov V. H. ; applicant of MH KR; publ. 05.06.96.Pat. 960383.1
5. Borodin Y. I. Therapeutic effects of indirect lymphostimulation cerebrospinal lymphostructure in treatment of hypostasis of brain / Y. I. Borodin, Y. M. Pesin, V. H. Gabitov // Bulletin of the RAMS. — 1999. — **№** 2. — P. 15-18.

6. Shurina N. A. Intracranial lymphatic drainage structures of brain after lymphostimulation in the course of treatment staphylococcal meningoencephalitis in experiment / N. A. Shurina, A. Mansur // Bull. KRSU. — 2008 . — V. 5, № 9. — P. 33-35.
7. Beloshitsky V.V. Principles of modeling the CCI in experiment / V. V. Beloshitsky // Ukrainian neurosurgical jour. — Kiev, 2008. — № 4. — P. 9-15.
8. Avtandilov. Bases of quantitative pathological anatomies / G. G. Avtandilov. — M: Medicine, 2002. — 240 P.