

Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм

В.А. Садова, Г.Н. Бельская, Е.И. Львовская, Д.Б. Сумная, Д.Г. Кучин, И.А. Агманский, В.Ю. Шкаредных

ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет;

ГБУЗ Областная клиническая больница № 3;

ГБУЗ Стоматологическая поликлиника № 1;

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Целью работы являлось изучение клинических эффектов и динамики изменения параметров системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты при лечении пациентов в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм пептидным препаратом кортексин. В результате работы выявлена способность препарата достоверно снижать интенсивность процессов ПОЛ при черепно-мозговой травме. Клинический эффект выражался в уменьшении астенических проявлений, заметном расширении объема внимания и памяти, повышении работоспособности, увеличении темпа психической деятельности, что подтверждалось данными психометрических тестов. Установлено, что применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой и сочетанной черепно-лицевой травмы значительно повышает качество жизни пациентов, оказывает седативный и антидепрессивный эффект, снижает эпилептическую активность и уменьшает частоту эпилептических приступов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сочетанная травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, кортексин.

Основным звеном патогенеза черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является эндогенная интоксикация, вызываемая гиперреактивностью протеолиза, накоплением вторичных эндотоксинов пептидной природы, системным нарушением гомеостаза и вторичной гипоксией. Эти изменения сопровождаются нарушением ультраструктуры митохондрий клеток и нарушением энергетического обмена [9, 12]. В настоящее время не вызывает сомнений, что процесс перекисного окисления липидов играет важную роль в жизнедеятельности клетки [8, 14]. Повышенная интенсивность ПОЛ выявляется при большом числе заболеваний: ревматоидном артрите, гепатите, инфаркте миокарда и др., что свидетельствует о целесообразности использования в их лечении антиоксидантов [7, 20].

Нарушения энергетического метаболизма нервной ткани выражаются в разобщении окислительного фосфорилирования, переходе на анаэробное дыхание и снижение отношения АТФ/АДФ. В результате происходит закисление внутренней среды (лактацидоз), образование активных форм кислорода, что, в свою очередь, является дополнительным фактором интенсификации ПОЛ [14]. Активация ПОЛ в совокупности с воздействием других повреждающих факторов, сопутствующих ЧМТ, играет ключевую роль в возникновении и развитии отека головного мозга, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), дезинтеграции метаболических процессов в ткани мозга [10, 12, 13].

Окислительное повреждение нервной ткани приводит к дезорганизации клеточных мембран, изменению активности мембраносвязанных ферментов и, в конечном итоге, к гибели клеток по пути апоптоза и некроза. ПОЛ имеет

отношение и к нарушению функционирования рецепторов, метаболизма гормонов, нейротрансмиттеров и т.д. [8, 14]. Активация процессов ПОЛ объективно характеризует тяжесть патологического процесса и физиологического напряжения травмированного мозга [9, 10, 13]. По мере активации ПОЛ нарастает степень дезинтегративных преобразований мембранных структур клеток, существенно нарушается их функция, что может являться причиной более тяжелой ЧМТ [10, 17].

Современные представления о процессах, возникающих при повреждениях мозговой ткани, дают основание для применения в лечении черепно-мозговых и сочетанных травм в остром периоде препаратов пептидной структуры. Кортексин – один из новых препаратов этого класса [2, 3, 7, 11, 16]. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина; оказывает ГАМКергическое влияние; обладает антиоксидантной активностью, способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, иммуномоделирующими свойствами [2, 3, 4, 6, 11, 12].

Цель: изучить клиническую эффективность и влияние препарата кортексин на параметры системы ПОЛ и содержание металлопротеидов, обладающих антиоксидантной активностью (ферритина и церулоплазмينا) в терапии острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм.

Пациенты и методы исследования

Методом случайной выборки отобраны 144 пациента с черепно-мозговой и сочетанной травмами в остром перио-

де, одинаковые по тяжести поражения, в возрасте от 20 до 45 лет. Все больные получали идентичную базовую терапию. Пациенты были разделены на две группы. Группа А – 70 чел. с ушибами головного мозга легкой (35) и средней (35) степени тяжести, получавшие дополнительно 10 либо 20 внутривенных инъекций пиратама 20% (10,0 мл) при ушибах легкой либо средней степени тяжести, соответственно; группа Б – 74 чел. с ушибами головного мозга легкой (37) и средней (37) степени тяжести, получавшие дополнительно кортексин (10 мг кортексина, растворенного в 2,0 мл воды для инъекций в/м при ушибах легкой степени – № 10 и при ушибах средней степени тяжести – № 20).

С целью объективизации терапевтического действия сравниваемых препаратов и оценки их влияния на восстановительные процессы в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм, кроме общеклинических исследований, электроэнцефалографии, эхоэнцефалографии, рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии, использовались данные нейропсихологического тестирования и неврологического исследования. Для оценки уровня тревоги больные были протестированы по шкале тревоги Гамильтона (ШТГ). При этом уровень тревоги оценивался следующим образом: менее 17 баллов – слабо выраженная тревога, 18–24 балла – субклинически выраженная тревога, более 25 баллов – клинически выраженная тревога. Уровень депрессии оценивался по ШДГ. При этом уровень депрессии оценивался следующим образом: до 7 баллов – депрессия отсутствует, 7–13 баллов – пограничное состояние, не требующее медикаментозной коррекции, 13–18 баллов – легкая депрессия, 18–24 балла – депрессия средней степени выраженности, более 25 баллов – тяжелая депрессия. Для субъективной оценки боли пациенты тестировались по пятибалльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), где 5 баллов соответствовало наиболее сильной боли, 0 баллов – отсутствию боли. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовалась унифицированная шкала MAST. Для оценки состояния когнитивных функций использовали Шкалу уровней когнитивных функций [15]. По данной шкале определяли уровень нарушения функций: I – нет реакции; II – генерализованная реакция; III – локализованный ответ; IV – спутанность-ажитация; V – спутанность-неадекватность; VI – спутанность-адекватность; VII – автоматизм-адекватность; VIII – целенаправленно адекватные поведенческие реакции. Результат лечения расценивался как хороший при отсутствии жалоб к моменту окончания лечения или их значительном уменьшении на фоне существенного регресса неврологических нарушений.

Удовлетворительный результат отмечали при уменьшении степени выраженности жалоб на фоне умеренной положительной динамики неврологического статуса, неудовлетворительный – при отсутствии положительной динамики жалоб на фоне сохраняющихся неврологических нарушений.

Параметры системы ПОЛ и содержание ферритина и церулоплазмينا в сыворотке крови определялись у больных с черепно-мозговыми и сочетанными травмами в остром периоде (в первые 10–14 дней после травмы). Группа контроля для соответствующих параметров составила 30 здоровых добровольцев.

Содержание продуктов ПОЛ оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых сред в гепта-

новой и изопропанольной фазах по методике И.А. Волчегорского и соавт. (1989). Результаты выражали в виде так называемого индекса окисления, для чего рассчитывали соотношение E232/E220 (диеновые конъюгаты) и E278/E220 (кетодиены и сопряженные триены) [19]. Для определения конечных продуктов перекисного окисления липидов (Шиффовы основания) использовали спектрофотометрический метод по Е.И. Львовской и соавт. (1991). Определение интенсивности индуцированного ПОЛ выполнялось по методу Е.И. Львовской (1998). Количественное измерение уровня ферритина в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного хемолюминесцентного иммуноанализа в автоматическом анализаторе IMMULITE Automated Immunoassay System. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови производилось по методу Равина (1956).

Статистическая обработка материала включала вычисление среднего арифметического (М), ошибки средней (m). Показатель достоверности различий (р) определялся с помощью коэффициента Стьюдента при нормальном распределении. Если наблюдаемый количественный признак не подчинялся нормальному распределению, то использовали непараметрические критерии с применением коэффициента U (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) и F-критерия Фишера. Вычислялся показатель линейной корреляционной связи Пирсона (г). Обработка данных производилась с помощью лицензионных программ STAT, Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика неврологического статуса больных в баллах по шкале MAST представлена на рис. 1. Как видно, в группе пациентов, получавших в комплексе лечения кортексин, отмечался отчетливый регресс очаговой неврологической симптоматики.

Наряду с двигательными, чувствительными, мозжечковыми и другими очаговыми неврологическими нарушениями особое место в клинической картине черепно-мозговой травмы в остром периоде занимали нейропсихологические расстройства (когнитивные и поведенческие), которые в некоторых случаях были доминирующими симптомами заболевания, особенно при ушибах головного мозга легкой и средней степени тяжести. К моменту выписки пациентов из стационара нейропсихологические нарушения часто являлись ведущими, и даже единственными, симптомами поражения нервной системы; при этом они существенно влияли на работоспособность и качество жизни. Динамика изменения указанных показателей (тревоги, боли, депрессии и когнитивных нарушений) до и после курса лечения

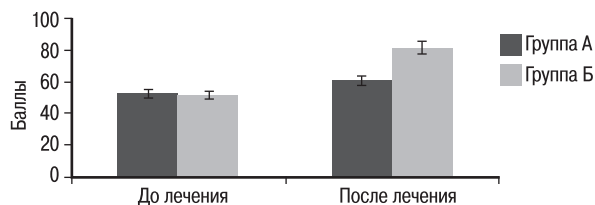


рис. 1: Динамика неврологического статуса пациентов групп А и Б в баллах по шкале MAST. Различия показателей в группе Б до и после лечения статистически значимы (* $p < 0,05$).

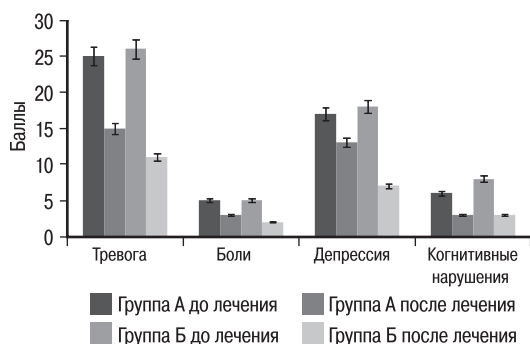


рис. 2: Динамика показателей тревоги, боли, депрессии и когнитивных нарушений в группах А и Б до и после курса лечения.

представлена на рис. 2. Как видно после лечения кортексином отмечалось достоверное ($p < 0,05$) качественное и количественное улучшение выполнения исследуемых нейропсихологических тестов.

У пациентов, получавших лечение как кортексином (группа Б), так и пирацетамом (группа А), отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение тревоги и депрессии. Согласно полученным данным, при лечении кортексином отмечался более выраженный антидепрессивный эффект, чем в группе больных, получавших лечение пирацетамом; при этом различия между группами после лечения оказались статистически значимыми. У пациентов выравнивался фон настроения, повышалась активность, инициатива. У больных с правополушарными лобными очагами отмечалось уменьшение эйфоричности, появлялось побуждение к целенаправленной деятельности, восстановительным занятиям, осознание своего дефекта.

Тревога, озабоченность, опасения, раздражительность, напряженность, утомляемость, пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, гипербозбудимость, неспособность расслабиться, страхи, бессонница после курса лечения кортексином уменьшались более значительно ($p < 0,05$) по сравнению с группой А. Аналогичная закономерность наблюдалась и для когнитивных нарушений: они после проведенного лечения статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшались в обеих группах, при этом более существенная положительная динамика выявлена в группе пациентов, получавших кортексин.

Общая оценка результатов лечения в группах представлены на рис. 3. В группе Б на фоне лечения кортексином получено статистически значимо больше ($p < 0,05$) хороших и меньше неудовлетворительных результатов лечения, чем у пациентов из группы А. Количество удовлетворительных результатов в группах достоверно не различалось.

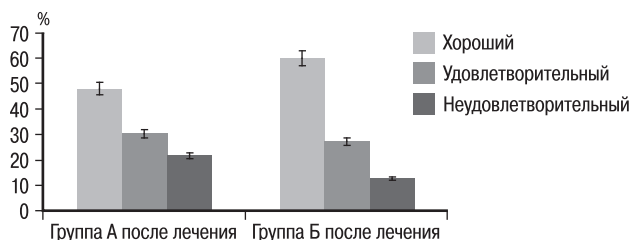


рис. 3: Общие результаты лечения в группах А и Б.

При исследовании состояния ПОЛ у пациентов вышеуказанных групп выявлено, что острый период черепно-мозговых и сочетанных травм сопровождался статистически значимым увеличением продуктов ПОЛ в сыворотке крови. В крови пациентов с травмами наиболее значительным было увеличение концентрации вторичных и конечных изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ: если прирост первичных изопропанол-растворимых продуктов составил 320% (группа А) и 215% (группа Б), то уровень вторичных увеличился до 406% (группа А) и 320% (группа Б), а уровень конечных продуктов — до 508% (группа А) и 360% (группа Б) соответственно. Возрастала концентрация и гептанрастворимых продуктов ПОЛ.

При черепно-мозговой и сочетанной травмах наиболее значимым было увеличение содержания конечных гептанрастворимых продуктов — до 300% (группа А) и до 160% (группа Б), а также вторичных гептанрастворимых продуктов — до 282% (группа А) и 106% (группа Б).

Исследование индуцированного ПОЛ, определяемого по концентрации первичных продуктов, выявило увеличение на 15% ($p > 0,05$) в группе А и на 32% ($p < 0,05$) — в группе Б. Уровень индуцированного ПОЛ, определяемый по содержанию вторичных продуктов, увеличился на 28% (группа А) и 46% (группа Б) при $p < 0,05$.

Определение содержания ферритина и церулоплазмينا в сыворотке крови показало, что применение кортексина не вызывает достоверных отличий их содержания у пациентов из вышеуказанных групп.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что острый период черепно-мозговых и сочетанных травм сопровождался активацией ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение всех категорий липопероксидов в сыворотке крови. Пациенты групп А и Б получали идентичную базовую терапию и отличались только использованием в группе А пирацетама, а в группе Б — кортексина. Антиоксиданты в обеих группах не назначались. Группы были сопоставимы по степени тяжести повреждения, возрасту и полу; у пациентов также отсутствовали сопутствующие хронические заболевания. Обращал на себя внимание тот факт, что при получении больными в комплексе лечения препарата кортексин активация процессов ПОЛ была выражена в меньшей степени. Острый период черепно-мозговых и сочетанных травм характеризовался повышением уровня антиокислительной активности, но, вероятнее всего, резервная мощность антиокислительной системы оказывалась недостаточной для полной компенсации усилившегося ПОЛ, соотношение изменялось в сторону прооксидантных факторов, и окислительная деструкция вносилась, таким образом, свой вклад в развивающийся патологический процесс. Положительные клинические эффекты на фоне лечения кортексином, вероятно, можно объяснить как метаболическим механизмом его действия, так и антиоксидантной активностью. Данные исследования позволяют объяснить тот факт, что у пациентов, получавших лечение кортексином, существенно улучшалась результативность проводимой терапии. Это проявлялось более быстрым регрессом очаговой неврологической симптоматики, сокращением длительности нарушения сознания, более быстрым регрессом невралгических жалоб. Таким образом, целесообразность применения

кортексина в остром периоде ЧМТ имеет достоверное биохимическое обоснование.

Заключение

Многочисленными исследованиями доказано, что препарат кортексин обладает тканеспецифическим влиянием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [1, 3, 5, 11, 16, 18]. Также отмечается наличие иммуномодулирующего эффекта у кортексина, что может быть связано с известным нейропротекторным действием данного препарата (в частности, с улучшением метаболизма нейроглии), а также его способностью восстанавливать резистентность ГЭБ, снижать проникновение антигенов мозга в кровь и тем самым ограничивать их контакт с иммунокомпетентными клетками [3, 4, 16, 18]. Рядом авторов отмечены антиоксидантные свойства кортексина [2, 6, 11].

При включении кортексина в комплексное лечение больных с ЧМТ выявлена способность препарата снижать интенсивность процессов ПОЛ. Общий для всех пациентов положительный эффект после курса терапии кортексином выражался в уменьшении астенических проявлений, заметном расширении объема внимания и памяти, повышении работоспособности, увеличении темпа психической деятельности, что подтверждалось данными психометрических тестов.

Лечение кортексином в остром периоде черепно-мозговой и сочетанной черепно-лицевой травм способствует ускоренному регрессу как неврологических, так и нейропсихологических проявлений ЧМТ. Уменьшая снижение памяти, внимания, повышая продуктивность умственной работоспособности, оказывая седативный и антидепрессивный эффект, снижая эпилептическую активность и уменьшая частоту эпилептических приступов, данный препарат способствует значительному улучшению качества жизни пациентов, перенесших черепно-мозговую травму.

Список литературы

1. *Алехнович А.В.* Кортесин в комплексном лечении острых отравлений психофармакологическими веществами. Вестн. Российской военно-медицинской академии 2005; 1: 30–33.
2. *Белоусова Т.В.* Терапия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей — эффективность кортексина. TERRA MEDICA 2004; 1: 5–7.
3. *Волчегорский И.А.* Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Изд-во Челяб. гос. пед. ун-та, 2000.
4. *Герасимова М.М.* Коррекция аутоиммунных реакций с помощью кортексина в остром периоде ишемического инсульта. Нейроиммунология 2005; 1: 55–60.
5. *Герасимова М.М.* Патогенетическое обоснование новых подходов в лечении пояснично-крестцовых радикулопатий. Нейроиммунология 2005; 2: 177–178.
6. *Герасимова М.М., Слезкина Л.А.* Влияние кортексина на уровень антител к фактору некроза опухоли в остром периоде ишемического инсульта. Нейроиммунология 2005; 2: 173–174.
7. *Зинковский К.А., Яковлев Н.А., Морозов С.Г.* Клинико-иммунологические изменения у больных эпилепсией при терапии кортексином. Нейроиммунология 2005; 2: 185–186.
8. *Кобелев М.В.* Активность процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности липидов крови при анестезии пропофолом или тиопенталом натрия. Вестн. Российской военно-медицинской академии 2011; 1: 424–425.
9. Кортесин. Пятилетний опыт отечественной неврологии (под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова). СПб.: Наука, 2005.
10. *Львовская Е.И., Держвинский Н.В., Садова В.А., Сумная Д.Б.* Процессы перекисного окисления липидов в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестн. межд. акад. наук экологии и безопасности жизнедеятельности 2011; 3: 145–147.
11. *Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Я., Лифшиц Р.И.* Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вopr. мед. химии 1991; 4: 92–94.
12. *Могельницкий А.С., Степанова Т.Н.* Применение кортексина в комплексном лечении афазии в остром периоде ОНМК. Нейроиммунология 2004; 2: 72–73.
13. *Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнина А.В.* Кортесин в лечении гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. В сб.: Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней: Мат-лы Первого Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». Красноярск, 2003. Т.1: 125.
14. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты (под ред. Е.Б. Меньшиковой, В.З. Ланкина, Н.К. Зенкова). М.: Слово, 2006.
15. *Петухова О.В.* Особенности метаболической реакции у пострадавших с политравмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинск-Кузнецкий, 2002.
16. *Потапов А.А., Гайтур Э.И.* Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова). М.: Антидор, 1998. Т.1: 152–169.
17. *Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клауник Л.Э.* Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме. Журн. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1998; 2: 37–41.
18. *Сумная Д.Б., Львовская Е.И., Садова В.А. и др.* Энергетический обмен, перекисное повреждение и защитная роль актовегина в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм. В сб.: Сочетанная черепно-мозговая травма. Проблемы и поиски их решения: Мат-лы зональной научно-практич. конф. (под ред. А.Ю. Савченко, А.Г. Калиничева). Омск, 2007: 39–43.
19. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников (под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой). М.: Антидор, 2002.
20. *Cuzzocrea S., Riley D.P., Caputi A.P., Salvemini D.* Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol. Rev. 2001; 53: 135–159.

Clinical and biochemical assessment of dynamics of an acute period of brain injury and combined cranio-facial injury

V.A. Sadova, G.N. Bel'skaya, E.I. L'vovskaya, D.B. Sumnaya, D.G. Kuchin, I.A. Atmansky, V.Yu. Shkarednykh

Ural State University of Physical Culture;

South-Ural State University;

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3;

Stomatological Out-patient Clinic № 1;

South-Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Key words: traumatic brain injury, combined cranio-facial injury, lipid peroxidation, antioxidant system, cortixin.

The purpose of the study was to assess clinical effects and dynamics of the changes in the parameters of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with acute traumatic brain injury and combined injuries treated with the peptide drug cortixin. As the result of this work, the ability of the drug to reduce the intensity of the of lipid peroxidation process in brain injury was revealed. Clinical effect was expressed by the reduction of asthenic symptoms, significant improvement of attention and

memory, and increase of the working capacity and the tempo of mental activity, which was confirmed by psychometric tests. It was shown that cortixin use in an acute period of traumatic brain injury and combined cranio-facial injury significantly increased the patients' quality of life, had sedative and antidepressant effect, reduced epileptic activity and decreased the frequency of epileptic seizures.

Контактный адрес: Сумная Дина Борисовна — докт. мед. наук, проф. кафедры биохимии, ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры, 454081, Челябинск, ул. Орджоникидзе, д. 1; e-mail: sumniyd@mail.ru;

Садова В.А. — доц. каф. биохимии ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

Бельская Г.Н. — проф. каф. неврологии ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет;

Львовская Е.И. — проф. каф. биохимии ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

Кучин Д.Г. — гл. врач ГБУЗ Стоматологическая поликлиника № 1;

Атманский И.А. — зав. каф. травматологии ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет;

Шкаредных В.Ю. — зав. отд. ГБУЗ Областная клиническая больница № 3.