

Некоторые вопросы антигипоксантной терапии посткритических неврологических расстройств

С.А. Румянцева, Н.Г. Беневольская

Критическое состояние, по концепции современной реаниматологии, это состояние, при котором “возникает необходимость коррекции функций или протезирования их в системе интенсивного лечения” [4, 12, 13]. В нейрореаниматологии к “критическим” относятся две основные группы заболеваний и патологических состояний:

1) патологические состояния, связанные с первичным поражением нервной системы, – тяжелые нарушения мозгового кровообращения, энцефаломиелополирадикулонейропатии, менингиты, энцефалиты, тяжелая черепно-мозговая и сочетанная травма, эпилептический статус;

2) вторичные поражения нервной системы, возникающие как осложнения фонового экстрацеребрального заболевания, – посткритические энцефалопатии, последствия тяжелых алкогольных, наркотических и других соматогенных эндотоксикозов, неврологические проявления синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Патогенетические факторы критического состояния практически любого генеза, к которым относятся, прежде всего, гипоксия, ишемия, эндогенная интоксикация, всегда ведут к возникновению расстройств в системе неспецифической резистентности и гомеостаза. Возникающая при любом критическом состоянии, в том числе

экстрацеребрального генеза, вторичная патология нервной системы может быть определяющей для течения заболевания, так как ведет к вторичным функционально-морфологическим церебральным расстройствам и усугублению соматической патологии вследствие дезинтеграции регуляторной деятельности ЦНС. Именно вследствие утраты регуляторно-адаптивной роли ЦНС у больных с критическими состояниями возрастает риск возникновения СПОН. Различная глубина постгипоксического и постишемического повреждения вещества головного мозга (от функциональных нарушений корково-подкорковых взаимоотношений до очаговых морфологических расстройств) является результатом энергетического дисбаланса, определяет возникновение и прогрессирование посткритических неврологических расстройств и степень тяжести посткритической инвалидизации. Большинство больных, перенесших тяжелую диффузную гипоксию и ишемию, имеют поражения нервной системы – от астено-невротического синдрома до персистирующего вегетативного состояния. Исследованиями последних лет показано, что до 30% пациентов с критическими состояниями хирургического, терапевтического, акушерского, травматологического генеза, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии более 15 сут, переводятся в профильные отделения с посткритическими неврологическими расстройствами, обусловленными чаще всего возникновением неврологической составляющей СПОН [6, 9, 10]. СПОН определяется в современной

научной литературе как “универсальное поражение органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т.д.” [2, 4, 12].

Указанный синдром мультиорганной дисфункции систем, не вовлеченных в патологический процесс в ходе самого критического состояния, стал всё чаще появляться в клинической практике, как ни странно, в результате значительного прогресса в хирургии и реаниматологии. В связи с улучшением качества лечения пациентов (новые технологии ИВЛ, детоксикации, кардио- и вазостимуляции, эффективного протезирования других жизненно важных функций организма), а также иногда в результате ятрогенных воздействий [4] развиваются тяжелейшие осложнения со стороны органов и систем, ранее практически не имевшие места вследствие более ранней гибели больных. Ключевым звеном, запускающим процессы возникновения и развития полиорганной дисфункции, являются, по современным представлениям, нарушения метаболизма, возникающие в ответ на системное повреждение медиаторами критического состояния. СПОН следует рассматривать как клиническую конечную стадию системного гиперметаболического ответа организма на критическое состояние или повреждение, вызывающего прогрессирование эндогенной интоксикации.

Эволюция данных представлений позволила сформировать основные звенья патогенеза комплексных на-

Софья Алексеевна Румянцева – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФУВ РГМУ.

Наталья Георгиевна Беневольская – невролог-реаниматолог городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы.

рушений метаболизма липидов, протеинов, углеводов, возникающих при синдроме гиперметаболического системного воспалительного ответа на первичную травмирующую ситуацию, стимулирующую выброс агрессивных медиаторов критического состояния [2, 6].

При возникновении критического состояния, впоследствии осложняющегося СПОН, отмечено значительное нарастание толерантности клеток к глюкозе, наряду с активацией глюконеогенеза; происходит перераспределение протеинов, синтез белков острой фазы и цитокинов на фоне значимого преобладания катаболизма; имеет место активация липолиза, снижение утилизации жирных кислот и триглицеридов тканями. Основными чертами этих метаболических нарушений являются сочетание гиперпотребности организма в субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии в условиях критического состояния с толерантностью тканей к этим субстратам.

На современном этапе выделено несколько механизмов реализации метаболических расстройств, вызывающих развитие СПОН у больных на фоне критических состояний, действующих односторонне, вне зависимости от ведущих этиопатогенетических факторов критического состояния [4, 6], что позволяет рассматривать эти механизмы как патогенетически универсальные.

СПОН, определяемый как тяжелая форма системной воспалительной реакции, может рассматриваться как неспецифическая стресс-реакция организма, напрямую зависящая от прогрессирующего нарушения метаболизма в органах с развитием их метаболической гипоксии. Нарушения пластического энергообеспечения на фоне системной и органной гипоксии и ишемии обусловлены при возникновении СПОН медиаторно-цитокиновыми повреждениями на фоне грубого дисбаланса адаптационных механизмов, который при критических состояниях может вести к расстройствам в системах генетического регулирования гомеостаза. Иницирующий фак-

тор первичного системного воспалительного ответа может иметь самое различное происхождение, но во всех случаях он приводит к трансформации клеточного метаболизма и хаотичному выбросу огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными биологическими эффектами. Индукцию медиаторного ответа традиционно связывают с эндотоксинами грамотрицательных и экзотоксинами грамположительных бактерий, которые, попадая в специфические участки клеток-мишеней, определяют собой индукцию синтеза цитокинов и медиаторов [4]. Органная дисфункция возникает как результат преобладания выраженности системной воспалительной реакции над компенсаторным противовоспалительным ответом в условиях расстройств адаптационных гомеостатических механизмов на фоне депрессии иммунной системы.

Ведущим механизмом возникновения и прогрессирования СПОН, несомненно, является медиаторный, запускающий его как аутоиммунное поражение. Медиаторы воспаления – цитокины (низкомолекулярные белковые медиаторы, образующиеся различными клетками, в том числе эндотелием, лейкоцитами, фибробластами), вырабатываемые организмом в ответ на системное поражение, рассматриваются как пусковые факторы системного гиперметаболизма, которые вызывают мультиорганное повреждение при возникновении СПОН. Существенной чертой динамики церебрального метаболизма у больных при критических состояниях, сопровождающихся гипоксическими расстройствами, является сочетание процессов восстановления адекватного метаболизма с развитием новых форм нарушений, которые могли отсутствовать в момент возникновения первичного критического состояния.

Пластический церебральный метаболизм обеспечивается, как известно, аденилнуклеотидами, ферментами, структурными белками и составляющими их аминокислотами и аминокислотными комплексами. Изучение особенностей прижизненных биохимических нарушений в коре головного мозга

при развитии критических состояний позволило определить причины формирования энцефалопатий при критических состояниях, ведущими из которых являются: неадекватное восстановление энергетического обмена и неадекватное обеспечение энергозависимых процессов, прежде всего синтеза белка, липидов и нейромедиаторов, напрямую связанных с балансом энергии в тканях, нейронах и глиальных элементах [1].

Так, в ходе гиповолемической гипотензии было выявлено снижение содержания АТФ в сером веществе головного мозга более чем на 40%, при этом содержание АДФ увеличивается на 120%, уровень АМФ повышается особенно значительно, в среднем на 800% по сравнению с исходным состоянием. Экспериментально выявлено также снижение содержания в сером веществе коры головного мозга общей РНК более чем на 38%, тенденция к восстановлению содержания РНК отмечается только к 2–3-й неделе после перенесенного терминального состояния. Количество ДНК в сером веществе коры головного мозга в период критического состояния почти не изменяется, содержание ее достоверно снижается на 14–28-е сутки в постреанимационном и посткритическом периоде, причем низкий ее уровень сохраняется в течение 3–4 мес и более. Рассматривая ферментный спектр в период умирания и в восстановительном периоде, ряд авторов отмечает возрастание активности кислой фосфатазы, кислых катепсинов, щелочной фосфатазы, нейротрансмиттеров на фоне резкого снижения уровня пластических белков и особенно РНК. Нормализация содержания этих ферментов и белков наблюдается обычно ко 2–4-му месяцу от момента экспериментального критического состояния, вне зависимости от его пускового механизма.

Таким образом, экспериментальные исследования свидетельствуют о грубом снижении величины энергетического потенциала системы аденилнуклеотидов при критических состояниях, а также о резких биохимических

Таблица 1. Неврологические осложнения СПОН

Неврологические осложнения	Локализация поражения	Основные клинические проявления
Синдром энцефалопатии	Корковая, стволовая (включая ретикулярную формацию)	Расстройства сознания по типу "минус"- или "плюс"-функции, судорожные синдромы, диффузная микроочаговая симптоматика, нарушение высшей нервной деятельности, интеллектуально-мнестические расстройства, психоорганический синдром
Острое нарушение мозгового кровообращения	Корковая, стволовая	Нарушение сознания; полушарные очаговые пирамидные расстройства; стволовые, мозжечковые расстройства
Синдром энцефалополлинейропатии	Корковая, стволовая, корешковая, нервитическая	Полушарные очаговые пирамидные расстройства; стволовые, мозжечковые расстройства; корешковые расстройства; симптомы поражения периферических нервов
Синдром миелоишемии	Спинальная	Спинальные нарушения по проводниковому и сегментарному типу
Синдром вегетативной дисфункции	Центральные и периферические вегетативные образования	Симптоматика поражения надсегментарных и сегментарных вегетативных образований

сдвигах, приводящих к деструктивным изменениям вещества мозга на фоне критического состояния. Важно отметить, что в нарушении метаболических процессов в коре головного мозга ведущее значение имеет не только само кислородное голодание, но и, прежде всего, связанное с ним нарушение пластического обеспечения нервной ткани [1, 3].

Тяжесть повреждения мозга при критических состояниях усугубляется также возникновением в ряде случаев постишемического гиперметаболизма как результата сочетания функциональной активации на фоне возросших метаболических потребностей, сопровождающих восстановительные процессы, и частичного разобщения цикла окислительного фосфорилирования. С постгипоксическим гиперметаболизмом может быть связан также процесс стимуляции свободнорадикальных реакций.

Наиболее характерные неврологические осложнения СПОН представлены в табл. 1, где отражены частота их встречаемости, наиболее частая локализация поражения церебральных структур при соответствующем синдроме и их основные клинические проявления.

Проблема эффективной терапии неврологических расстройств у больных с критическими состояниями и

СПОН представляется весьма сложной и далеко еще не решенной; она должна базироваться на основных принципах оказания реанимационного пособия и проведения интенсивной терапии:

- 1) стабилизация энергетического метаболизма мозга;
- 2) поддержание церебральной и системной перфузии;
- 3) коррекция прогрессирующего ДВС-синдрома;
- 4) регуляция иммунного статуса;
- 5) профилактика гнойно-септических осложнений и трофических расстройств.

Поддержание адекватного церебрального метаболизма возможно только при сохранении адекватной системной гемодинамики и оксигенации, что делает первым шагом профилактики посткритических неврологических расстройств поддержание адекватного системного и церебрального кровотока, обеспечивающего адекватную церебральную перфузию, т.е. стабильные параметры системного артериального давления у любого больного в критическом состоянии. Тенденция к эпизодам артериальной гипотонии у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии увеличивает не только посткритическую летальность, но также тяжесть и частоту возникновения посткритических неврологических расстройств.

Восстановление возбудимости нейрональных мембран с нормализацией биоэнергетической и белоксинтезирующей функций и восстановлением нейродинамических процессов в синапсах может происходить только при нормализации внутриклеточного окислительного метаболизма. Фармакологическая коррекция его не всегда эффективна, поскольку, несмотря на большое число препаратов с нейротропным действием, при тяжелых расстройствах нейрометаболизма они зачастую малоэффективны.

Реституционные (восстановительные) процессы могут происходить в нервных клетках, волокнах, синаптическом аппарате и в структурах нервной и глиальной тканей, главным образом, благодаря восстановлению проницаемости и возбудимости мембран, нормализации внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов и активации ферментных систем, следствием чего является нормализация биоэнергетической и белоксинтезирующей функций нейронов и восстановление нейрональной проводимости с обеспечением адекватных нейродинамических процессов на сегментарных и супрасегментарных уровнях ЦНС.

Совершенно обособленно в ряду антигипоксических препаратов, активно влияющих на содержание циклических нуклеотидов в клетке и, следовательно, состояние церебрального метаболизма и интегративной деятельности нервной системы, стоит препарат Актовегин. На протяжении последних 15–20 лет данный препарат стал неотъемлемой частью фармакологического арсенала многих отделений реанимации и интенсивной терапии [5, 7–9, 11].

Актовегин – гемодериват из крови молодых телят – высокоактивный стимулятор синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии. Данный гемодериват, помимо неорганических электролитов и других микроэлементов, содержит 30% органических веществ, таких как пептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и животного обмена, липиды и олигосахариды. Молекулярный вес входящих в

состав гемодиализата органических соединений составляет менее 5000 Да. Дополнительное значение для реализации основных нейропротекторных механизмов действия Актовегина имеют входящие в его состав аланин, лейцин, холин, глутамат, аденозин, гипоксантинтрансфераза. Клетки различных клеточных и тканевых культур, а также органов людей и животных под воздействием Актовегина увеличивают потребление кислорода и глюкозы. Этот независимый эффект ведет к улучшению энергетического статуса клетки, что, в свою очередь, положительно влияет на ее метаболизм. Так, биосинтез липидов на фоне введения Актовегина может вырасти до 5 раз, при этом наступает торможение внутриклеточного образования ЦАМФ; применение активной фракции препарата вызывает зависящую от концентрации стимуляцию активности пируватдегидрогеназы (ПДГ). Гемодиализат не только улучшает транспорт глюкозы и поглощение кислорода, но и стимулирует их утилизацию (Saltiel S., 1993; Kuninaka F. et al., 1991). Этот механизм обеспечивает клиническую эффективность препарата в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии тканей.

Гемодиализат оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при ишемическом повреждении вещества мозга. Исследование структурного анализа раствора Актовегина выявило в нем присутствие ряда ключевых микроэлементов (натрия, кальция, фосфора, магния). Магний входит в Актовегин в качестве компонента нейропептидных фрагментов и каталитического центра ферментов. При этом необходимо отметить, что, по данным современной нейробиохимии, именно магний является ведущим ионом всех известных на сегодняшний день церебральных нейропептидов и имеет статус нейроседативного иона.

Основными механизмами действия Актовегина как стабилизатора энергетического гомеостаза при развитии СПОН являются сохранение нейрогуморальной регуляции за счет поддержания соотношения вазоконстрикции и

Таблица 2. Распределение больных в группах 1 и 2 по тяжести состояния по шкале APACHE II

APACHE II, баллы	% от общего числа больных группы 1	% от числа больных с летальным исходом группы 1	% от числа больных с благоприятным исходом группы 1	% от общего числа больных группы 2	% от числа больных с летальным исходом группы 2	% от числа больных с благоприятным исходом группы 2
0–5	1,8	–	6,3	2,9	–	4,2
6–10	5,3	1,6	11,5	7,1	2,6	9,2
11–15	36,6	2,2	56,9	36,6	3,2	46,1
16–20	15,6	6,8	15,5	19,7	8,8	12,6
21–25	13,1	9,1	9,8	18,2	13,4	11,4
26–30	19,6	18,9	1,1	25,4	25,2	0,6
Свыше 30	4,9	4,9	–	8,9	8,9	–

вазодилатации с оптимизацией режимов кровотока и устранением ишемии органов и тканей (в том числе вещества мозга), а также стабилизация тканевых соотношений глутамата, кальция и аденозина. Целесообразность использования Актовегина в лечении критических состояний неврологического генеза объективизирована большим количеством исследований в ведущих лечебных учреждениях.

В нашей клинике на протяжении ряда лет проводится изучение эффективности применения Актовегина у больных с неврологическими осложнениями СПОН. Нами проведено комплексное обследование и лечение 210 больных с неврологическими осложнениями СПОН, у 100 из которых в комплекс интенсивной терапии в качестве единственного нейропротектора был включен препарат Актовегин (группа 1), а у 110 (группа 2) проводилась стандартная инфузионная терапия без применения Актовегина.

Основными этиологическими факторами возникновения СПОН у больных в обеих группах были разлитой перитонит, панкреонекроз, клиническая смерть, желудочно-кишечные и акушерские кровотечения с развитием циркуляторной ишемии. Характер и степень тяжести СПОН, развивавшегося у больных после перенесенных критических состояний, а также выраженность его неврологических проявлений не зависели от фонового заболевания, что позволило нам объединить больных прежде всего по принципу тяжести СПОН и его неврологических проявлений.

Для оценки динамики неврологических расстройств и функционального состояния мозга проводился комплексный сомато-неврологический клинико-инструментальный мониторинг, включавший: оценку тяжести соматического состояния больных СПОН по шкале APACHE II; оценку степени полиорганной дисфункции по шкале MODS; оценку динамики состояния неврологического статуса по оригинальной количественной шкале неврологического дефицита; анализ функционального состояния мозга методом длительного мониторингирования билатеральной нативной ЭЭГ и компрессированного спектрального анализа ЭЭГ (КСА ЭЭГ).

Дозировка препарата у больных группы 1 составляла до 1000 мг в сутки. Препарат всегда вводили внутривенно капельно со скоростью 60 капель в минуту на 5% растворах глюкозы или физиологического раствора в первой половине суток со вторых суток диагностики СПОН.

Результаты комплексного анализа тяжести соматического состояния больных по шкале APACHE II представлены в табл. 2. Полученные данные свидетельствовали о сопоставимо тяжелом соматическом состоянии пациентов со СПОН в обеих группах. Проведенный анализ тяжести клинических проявлений СПОН по шкале оценки полиорганной дисфункции позволил выявить сходную тяжесть СПОН у больных обеих групп и однотипные тенденции к повышению летальности по мере увеличения суммарной балльной оценки по шкале MODS от 2 до 15, что соответствует данным литературы.

Таблица 3. Сравнительная динамика неврологических расстройств (в баллах) различной степени тяжести при критических состояниях экстрацеребрального генеза на фоне применения Актовегина (А) и при стандартной терапии (С)

Неврологические симптомы	1-я степень		2-я степень		3-я степень		4-я степень	
	С	А	С	А	С	А	С	А
Оглушение	15 ± 5	5 ± 5	15 ± 5	9 ± 5				
Сонливость	24 ± 5	14 ± 5	24 ± 5	16 ± 5				
Сопор			34 ± 5	24 ± 5	34 ± 5	26 ± 5		
Глубокий сон	44 ± 5	36 ± 5	44 ± 5	35 ± 6	44 ± 6	36 ± 5		
Кома 1, 1–2			66 ± 5	35 ± 10	66 ± 7	58 ± 5	66 ± 5	62 ± 5
Кома 2, 2–3					74 ± 6	66 ± 5	74 ± 5	72 ± 4
Кома 3–4							95 ± 5	95 ± 5
Общемозговые симптомы	9 ± 2	4 ± 2	9 ± 2	6 ± 2				
Менингеальные симптомы	8 ± 2	6 ± 2	8 ± 2	6 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2
Патология черепных нервов	8 ± 2	8 ± 2	26 ± 6	19 ± 4	26 ± 8	22 ± 8	26 ± 8	26 ± 8
Нарушения мышечного тонуса	10 ± 4	6 ± 4	10 ± 4	6 ± 4	14 ± 4	12 ± 4	14 ± 6	14 ± 4
Патологические рефлексы	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	10 ± 2	8 ± 2	10 ± 4	10 ± 2
Координаторные нарушения	6 ± 2	2 ± 2	6 ± 2	4 ± 2	6 ± 2			
Чувствительные нарушения	4 ± 1	4 ± 1	10 ± 4	10 ± 4	10 ± 4	10 ± 4		
Вегетативные нарушения	8 ± 2	5 ± 2	10 ± 4	6 ± 4	16 ± 2	12 ± 2	18 ± 6	18 ± 6
Когнитивные нарушения	10 ± 2	5 ± 2	10 ± 4	6 ± 2	10 ± 4	10 ± 4		
Сумма баллов по шкале	62 ± 10	47 ± 12	115 ± 10	89 ± 10	140 ± 10	128 ± 10	160 ± 10	148 ± 10
Летальность, %	28	20	36	29	55	52	88	86

В табл. 3 приведены пилотные данные сравнительного анализа динамики неврологических расстройств различной степени тяжести при критических состояниях экстрацеребрального генеза, свидетельствующие о тенденции более быстрой активации сознания, уменьшении выраженности общемозговых и менингеальных симптомов, очаговых синдромов, а также о снижении летальности в среднем на 7% на фоне применения Актовегина. Полученные данные нуждаются в дальнейшем изучении.

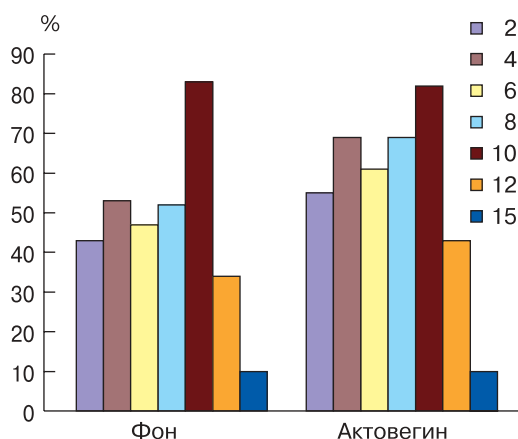
Сочетание программированной гемодилюции с использованием Актовегина в дозировке 1000 мг в сутки с первых часов и суток развития критического состояния позволяет добиться уменьшения явлений циркуляторной и церебральной гипоксии, что в последующем ведет к улучшению показателей неврологического статуса и снижению прогрессирования посткритических вегетативных расстройств.

Применение мониторинга КСА ЭЭГ позволяло оценить эффективность нейрометаболитов и выработать критерии назначения Актовегина с учетом индивидуальной чувствительности пациентов. У 62% больных положительная динамика состояния сознания после применения Актовегина коррелировала с активацией частот α -диапазона, билатеральным нарастанием амплитуды спектра ЭЭГ; при очаговых поражениях нарастание амплитуды спектра ЭЭГ наблюдалось в пораженном полушарии. Повышение энергетического уровня спектра в среднем составляло до 26% от исходного со сдви-

гом в сторону быстрых волн и нарастанием частотного индекса, что можно рассматривать как благоприятный прогностический энцефалографический признак. Динамика спектра ЭЭГ отмечалась у больных с фоново низким и средним уровнем энергетического метаболизма, когда под воздействием Актовегина удавалось нивелировать преимущественно медленноволновую депрессию функциональной активности. При компенсаторном гиперметаболизме ЭЭГ положительных клинических и электрофизиологических феноменов отмечено не было. На рисунке представлены диаграммы суммарной мощности спектра ЭЭГ и мощности частот α -диапазона на фоне применения Актовегина.

Таким образом, применение ориентированных на детальный клинко-инструментальный мониторинг инфузионных программ с включением нейропротектора Актовегина в ранние сроки развития критических состояний позволяет значительно снизить летальность и добиться более выраженного регресса неврологического дефицита. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



Диаграммы суммарной мощности спектра ЭЭГ и мощности частот α -диапазона на фоне применения Актовегина.