

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕКСИДОЛОМ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Н.В. Говорова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения», Омск, Россия

OXIDATIVE STRESS AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION BY MEXIDOL IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

N.V. Govorova

State budget institution of higher professional education «Omsk State Medical Academy» of Ministry for health care of Russia, Omsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Обследованы и пролечены 114 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 55 лет. В I группу включен 61 выживший пациент, во II группу — 53 больных, умерших на 3-и–15-е сут посттравматического периода. Пациенты I и II групп получали комплексную интенсивную терапию согласно действующим протоколам. Пятнадцать больных (подгруппа I₁) получали в составе комплексной терапии мексидол в дозе 1200 мг/сут в течение 7–10 сут. На фоне применения мексидола уменьшалась интенсивность процессов липопероксидации, сохранялась на достаточном уровне мощность системы антиоксидантной защиты клетки, наблюдали более раннее разрешение посттравматической энцефалопатии и восстановление сознания. На фоне лечения мексидолом отмечены более благоприятное течение раннего посттравматического периода, уменьшение осложнений ($\chi^2=55,4$; $p<0,0001$) — синдрома острого повреждения легких, ДВС-синдрома, острой сердечно-сосудистой недостаточности и пневмонии.

Ключевые слова:

черепно-мозговая травма; окислительный стресс; мексидол.

ABSTRACT

Examined and treated 114 patients with isolated severe head injury at the age of 18 to 55 years. Group I included 61 patients who survived, in group II — 53 patients who died on the 3–15th day post-traumatic period. Patients I and II groups had complex intensive therapy according to existing protocols. 15 patients (subgroup I₁) was prepared in the complex therapy mexidol 1200 mg per day for 7–10 days. Against the background of mexidol decreased intensity of lipid peroxidation, maintained at a sufficient level power antioxidant defense system cells, there was an earlier resolution of post-traumatic encephalopathy and recovery of consciousness. The treatment mexidol noted more favorable during the early post-traumatic period, a reduction of complications ($\chi^2=55,4$; $p<0,0001$) — syndrome of acute lung injury, disseminated intravascular coagulation, acute cardiovascular failure, and pneumonia.

Keywords:

traumatic brain injury, oxidative stress, mexidol.

АОС — антиоксидантная система
ВГ — восстановленный глутатион
ГР — глутатионредуктаза
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДК — диеновые конъюгаты

ПОЛ — перекисное окисление липидов
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ШКГ — шкала комы Глазго
ШО — шиффовы основания
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения медицинской науки и улучшение качества оказания медицинской помощи, черепно-мозговая травма (ЧМТ) сопровождается высокой смертностью и инвалидностью, причем в общей структуре травматизма частота повреждений центральной нервной системы не имеет тенденции к снижению [1–3]. В многочисленных исследованиях, посвященных проблеме ЧМТ, показана роль вторичных механизмов повреждения головного мозга, запуск которых приводит к расширению очагов первичного травматического поражения и формированию новых патологических процессов, резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы [2, 3].

Это прежде всего артериальная гипоксемия, гипо- и гиперкапния, гипогликемия, снижение церебрального перфузионного давления, нарушения электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. К факторам вторичного повреждения мозга относятся в том числе биохимические каскады, приводящие к энергодефициту и церебральной ишемии [3, 5]. Ишемические каскады при тяжелой ЧМТ, обуславливающие нейрональную гибель, имеют универсальную природу: это цитотоксический, свободнорадикальный и кальциевый механизмы, характерные для отсроченного нейронального повреждения любого генеза [5–9].

Окислительный стресс протекает однотипно, действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов свободно-радикального окисления и тяжестью патологического процесса [5, 7, 8, 10]. Для защиты от активных форм кислорода и других радикалов клетки и ткани содержат антиоксиданты: витамины E и C, кофермент Q, убихинон, церулоплазмин, восстановленный глутатион (ВГ) и т.д. [11, 12]. Особенно важным антиоксидантом считается глутатион, представляющий собой трипептид *Glu-Cys-Gly*, содержащий нетипичную γ -связь между *Glu* и *Cys*. Восстановителем здесь служит тиоловая (*SH*-) группа цистеинового остатка. ВГ, также защищающий клетки от окислительного стресса и синтезирующийся в эритроцитах, восстанавливает перекись водорода (H_2O_2) и токсические гидроперекиси. Фермент эритроцитов глутатионредуктаза (ГР) осуществляет регенерацию ВГ из глутатион-дисульфида. При восстановлении окисленного глутатиона ГР образуется H_2O_2 , разрушаемая каталазой и глутатионпероксидазой. Глутатион напрямую реагирует с альдегидами, образующимися во время липидной пероксидации, и защищает *SH*-группы мембранных белков [11].

В настоящее время ведущим принципом интенсивной терапии при тяжелой ЧМТ считают предотвращение процессов вторичного повреждения мозга и создание максимально благоприятных условий для восстановления функции уже поврежденного мозга [13]. Исходя из этого, профилактика активации свободно-радикального окисления при ЧМТ должна быть максимально ранней и максимально эффективной. Со времен создания теории окислительного стресса в различных областях клинической медицины широко используются лекарственные препараты, действие которых направлено на устранение дисбаланса между прооксидантным и антиоксидантным звеньями регуляции свободно-радикального окисления. Имеются отдельные сообщения о том, что традиционные антиоксиданты, такие как витамин E и аскорбиновая кислота, при тяжелой ЧМТ неэффективны [14]. Поэтому определенный интерес представляет отечественный препарат мексидол, обладающий, кроме антиоксидантной, еще и мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также оказывающий вазо- и реопротекторное действие [12, 15].

Цель исследования: на основе комплекса клинических и лабораторных тестов оценить эффективность влияния мексидола для коррекции окислительного стресса при тяжелой ЧМТ, а также на формирование осложнений посттравматического периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 114 пострадавших обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Критерии включения: изолированная ЧМТ, нарушение сознания 8 баллов и менее по шкале комы Глазго (ШКГ) в 1-е сут; критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии. Средний возраст больных составил $41,5 \pm 5$ лет. Основная часть пострадавших (81%) приходилась на трудоспособный возраст — 21–60 лет, мужчин было существенно больше (87%), чем женщин (13%). Преобладали больные с бытовой ЧМТ (72%), в 20% случаев имела место ЧМТ в результате дорожно-транспортного происшествия, а в 8% ЧМТ были производственными. Большинство больных (68%) были доставлены в стационар не позднее 2 ч с момента

травмы. По характеру повреждения ЧМТ были закрытые (в 78% случаев) и открытые (в 22%). В качестве самого частого повреждения головного мозга диагностирован ушиб тяжелой степени в виде контузионных очагов (84,8%), у 53% пациентов ушиб головного мозга сочетался со сдавлением внутримозговыми гематомами различных локализаций. При поступлении в стационар пострадавшие обследованы в соответствии с действующими протоколами. Хирургическое лечение выполнено у 80,3% больных.

Всем пострадавшим проведена комплексная интенсивная терапия согласно действующим протоколам [13]. В состав терапии входили мероприятия, направленные на нормализацию газообмена (интубация трахеи, искусственная вентиляция легких), поддержание гемодинамики и водно-электролитного баланса (инфузионная терапия, инотропные и вазопрессорные препараты по показаниям), нутритивного статуса (раннее энтеральное питание сбалансированными смесями), профилактику и коррекцию нарушений системы гемостаза, а также инфекционных осложнений. С целью уменьшения метаболических потребностей мозга использовали нейровегетативную защиту на основе бензодиазепинов, пропofола, антигистаминных препаратов, а также (по показаниям) опиоидов. В зависимости от исхода больные были разделены на две группы: в I группу включен 61 выживший больной, получавший стандартную терапию, во II группу — 53 пациента, умерших на 3-й–15-е сут посттравматического периода ($10 \pm 5,6$ сут). У 15 больных I группы, в комплексную терапию был добавлен мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) в дозе 1200 мг/сут в виде непрерывной капельной инфузии в течение 7–10 сут (подгруппа I₁); остальные 46 пациентов антиоксидантной терапии не получали (подгруппа I₂).

Нейромониторинг включал определение уровня сознания по ШКГ и контроль электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с помощью «Модуля мониторинга функции мозга» («Микролюкс», г. Челябинск, Россия). С помощью двух электродов, установленных в бипариетальном отведении, регистрировали амплитуду и максимальную частоту спектра ЭЭГ. Выбор бипариетального отведения обоснован тем, что он соответствует стыку трех бассейнов васкуляризации, менее подвержен наводке с мышц черепа, позволяет получить сигнал максимальной амплитуды, в том числе в условиях наркоза и комы [16].

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и шифровых оснований (ШО); мощность системы антиоксидантной защиты (АОС) — по уровню ВГ и активности ГР в эритроцитах [17, 18]. Исследование проводили на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 9-е сут посттравматического периода. В контрольную группу входили 10 здоровых добровольцев.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ *STATISTICA 6.0* с применением методов описательной статистики. В связи с тем, что характер распределения в группах отличался от нормального, использовали непараметрическую ранговую статистику — критерий Манна-Уитни (для сравнения независимых групп), критерий Уилкоксона (для оценки динамики процесса), критерий χ^2 с поправкой Йетса и отношение шансов (для оценки влия-

ния инфузии мексидола на формирование осложнений в раннем посттравматическом периоде) [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что уже через 1 сут после травмы во всех группах выявлялась резкая активация процессов липопероксидации, что подтверждалось нарастанием концентрации первичных продуктов перекисного окисления — ДК, превышавшим показатели контрольной группы (табл. 1). При этом у больных с благоприятным исходом (I группа) максимальное содержание ДК отмечалось к 7-м сут посттравматического периода (повышение на 209% по сравнению с контролем). У пациентов с неблагоприятным исходом (II группа) накопление продуктов ПОЛ протекало более интенсивно: уровень ДК в 1-е сут после травмы превышал показатели контрольной группы на 250%, а к 5-м сут — на 430%. Флюоресцирующие ШО относятся к конечным продуктам свободно-радикального окисления, являются более стабильными соединениями в отличие от ДК. Накопление ШО было не столь интенсивным. У пациентов I группы максимальные значения, на 190% превышающие показатели контроля, зафиксированы к концу периода наблюдения. При неблагоприятном исходе максимальный рост ОШ отмечен к 7-м сут — на 330% по сравнению с контролем. Утилизация этих конечных продуктов ПОЛ происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях.

Уровень ВГ у пациентов с благоприятным исходом имел тенденцию к снижению, но статистически значимо от показателей контрольной группы не отличался. При неблагоприятном исходе уже через 5 сут содержание ВГ оказалось ниже контрольных значений. Причиной снижения уровня ВГ в эритроцитах могло быть его расходование в реакциях утилизации активных форм кислорода и продуктов перексидации, что свидетельствовало об истощении АОС. Активность ГР была повышена у больных I группы на протяжении всего периода исследования с максимальными значениями к 7–9-м сут. При неблагоприятном исходе активность ГР вначале увеличивалась в 2,3 раза, а к 7–9-м сут снижалась.

Тяжелая ЧМТ сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления не только в крови, но и в ликворе, что было показано в исследовании Н.Б. Кармен [14]. К концу 1-х сут посттравматического периода концентрация ДК превышала нормальное значение в 25,9 раза, а уровень малонового диальдегида и ШО — в 28,8 и 25,1 раза соответственно. В крови обследованных нами пациентов не регистрировалось столь высокого всплеска ПОЛ, что может быть связано с тем, что даже в условиях тяжелой ЧМТ гематоэнцефалический барьер сохраняет свою функцию контроля по поддержанию особой внутренней среды для головного мозга.

В формирование окислительного стресса при тяжелой ЧМТ свой вклад может вносить и то, что для обеспечения необходимого уровня оксигенации мозга в остром периоде травмы у большинства больных, находящихся в коме, целесообразно проведение искусственной вентиляции легких с повышенным содержанием кислорода в дыхательной смеси (до 40%). Уровень PaO_2 в пределах 80–100 мм рт.ст. и насыщение гемоглобина кислородом порядка 96–98% недостаточны для купирования сниженной оксигенации мозга.

Нормализация церебральной оксигенации наблюдается только при PaO_2 , составляющей 150–200 мм рт.ст. [13]. При этом активируются свободно-радикальные механизмы повреждения эритроцитов, для которых из-за их функции характерна высокая концентрация кислорода. Следовательно, использование дыхательных смесей, содержащих более 40% кислорода, создает дополнительные условия для активации окислительного стресса и повреждения билипидного слоя нейрональных мембран. Неадекватное функционирование АОС на фоне всплеска свободно-радикальной активности можно расценить как срыв процесса формирования адаптивных антистрессорных реакций. Это неизбежно приводит к утяжелению течения посттравматического периода ЧМТ.

Важнейшим следствием свободно-радикальных повреждений форменных элементов крови при гипоксии вообще и при тяжелой ЧМТ в частности становятся повышение проницаемости плазматических мембран для веществ внутриклеточного происхождения, снижение осмотической устойчивости эритроцитов, изменение активности внутриклеточных ферментов, снижение активности мембраносвязанных ферментов и накопление в крови свободного железа. Повышение проницаемости гистогематических и гематоэнцефалического барьеров дает возможность токсичным продуктам свободно-радикального окисления, прооксидантам и делокализованным ферментам перемещаться из крови в ткани и обратно, усиливая первичное повреждение [5]. Это, в свою очередь, ведет к дисрегуляторным расстройствам, дисбалансу иммунной системы, возникновению и прогрессированию системной воспалительной реакции. Этот механизм лежит в основе полиорганной недостаточности при тяжелой ЧМТ.

У пациентов подгруппы I₁ на фоне введения мексидола отмечались более низкие значения ДК и ШО по сравнению с контролем на протяжении всего периода исследования (табл. 1). Уровень ВГ и активность ГР оставались стабильными. Все это свидетельствует о том, что инфузия мексидола снижает интенсивность процессов ПОЛ и предотвращает истощение АОС. Сочетание в структуре мексидола двух соединений (3-гидроксипиридина и янтарной кислоты) обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер и высокую биодоступность [5, 10, 20]. Мексидол — препарат с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. Наиболее важными компонентами механизма действия мексидола считаются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность преобразовывать функционирование мембраносвязанных ферментов и рецепторов, восстанавливать баланс нейромедиаторов, а также повышать энергетический статус клетки.

Важно, что мексидол имеет возможность воздействовать практически на все звенья окислительного стресса [5, 20].

У пациентов I группы ЭЭГ характеризовалась более высокой амплитудой на протяжении всего периода исследования, у них преобладали низкочастотные колебания, больные II группы имели низкую амплитуду ЭЭГ (табл. 2). Причем наименьшие значения амплитуды ЭЭГ отмечались у пострадавших, умерших в течение первых 5 сут после травмы. «Модуль мониторинга функции мозга» выводит сигнал ЭЭГ на

Таблица 1

Динамика показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (Me, [LQ; HQ])

Группы больных		Посттравматический период, сут				
		1-е	3-и	5-е	7-е	9-е
I	ДК	7,81* [6,21; 8,37]	13,35* ^а [9,18; 15,51]	13,91* ^а [9,57; 17,74]	14,15* ^а [10,52; 17,88]	13,35* ^а [10,32; 14,06]
	ШО	2,12 [2,07; 3,48]	2,82* [2,19; 5,08]	4,08* ^а [3,75; 6,38]	4,35* ^а [3,37; 6,17]	4,52* ^а [3,19; 6,59]
	ВГ	0,56 [0,51; 0,62]	0,49* [0,45; 0,57]	0,47* [0,44; 0,59]	0,43* [0,41; 0,65]	0,42* [0,40; 0,69]
	ГР	21,87* [18,14; 23,8]	21,98* [20,05; 25,19]	23,29* ^а [22,17; 29,84]	27,31* ^а [24,48; 31,16]	28,59* ^а [25,76; 31,47]
I ₁	ДК	7,14* [5,18; 8,08]	11,61* ^а [8,47; 12,86]	12,85* ^а [8,55; 14,87]	11,59* ^а [10,08; 13,59]	11,12* ^а [10,47; 12,79]
	ШО	2,08 [1,89; 2,55]	2,52 [1,68; 3,42]	4,01* ^а [2,57; 5,26]	4,12* ^а [2,98; 5,09]	4,41* ^а [2,98; 5,24]
	ВГ	0,55 [0,51; 0,59]	0,54 [0,51; 0,59]	0,52 [0,48; 0,61]	0,49 [0,45; 0,59]	0,48 [0,44; 0,62]
	ГР	16,91* [15,72; 18,41]	16,58 [15,74; 18,45]	17,18 [16,87; 18,94]	16,52 [15,56; 17,72]	16,43 [15,07; 17,77]
II	ДК	17,22* [16,08; 18,41]	17,13* ^а [16,24; 22,17]	28,45* ^а [21,17; 33,25]	26,11* ^а [22,59; 34,19]	26,26* ^а [19,48; 32,18]
	ШО	2,64 [1,98; 2,75]	3,29* ^а [2,75; 3,87]	6,32* ^а [4,76; 7,08]	7,75* ^а [7,12; 9,51]	7,91* ^а [7,28; 9,34]
	ВГ	0,45 [0,41; 0,49]	0,37* ^а [0,31; 0,39]	0,35* ^а [0,31; 0,39]	0,37* ^а [0,31; 0,40]	0,34* ^а [0,31; 0,39]
	ГР	32,25* [31,89; 35,74]	33,78* ^а [32,55; 38,74]	34,82* ^а [31,15; 37,69]	10,72* ^а [9,07; 17,35]	9,13* ^а [8,45; 16,29]
Контроль	ДК			6,63 [5,49; 7,18]		
	ШО			2,34 [2,24; 3,17]		
	ВГ			0,54 [0,48; 0,65]		
	ГР			14,59 [13,75; 15,29]		

Примечания: ДК — диеновые конъюгаты, нмоль/мг; ШО — шиффовы основания, ед./мг; ВГ — восстановленный глутатион, ммоль/л; ГР — активность глутатионредуктазы, ммоль/л•ч.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни);

^а $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой I₁ (критерий Манна–Уитни);

^б $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сут (критерий Уилкоксона)

Таблица 2

Динамика амплитуды электроэнцефалограммы и неврологического статуса у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (Me, [LQ; HQ])

Группы больных		Посттравматический период, сут				
		1-е	3-и	5-е	7-е	9-е
I ₁	A _{ээг}	10,79 [5,31; 12,88]	13,83* ^а [10,12; 17,02]	18,71* ^а [15,72; 21,45]	21,25* ^а [19,05; 24,17]	22,14* ^а [20,18; 27,14]
	ШКГ	6,83 [5,21; 7,12]	7,17 [5,48; 9,25]	7,98 [5,19; 8,01]	9,72 [8,54; 11,57]	11,23 [10,48; 12,05]
I ₂	A _{ээг}	11,09 [4,17; 14,55]	13,57* ^а [9,14; 15,73]	19,75* ^а [12,82; 21,45]	18,36* ^а [12,85; 24,41]	17,68* ^а [16,86; 24,17]
	ШКГ	6,58 [5,51; 7,45]	5,44 [5,01; 6,75]	5,69 [5,21; 6,78]	8,71* [6,52; 9,13]	9,53* [9,01; 11,51]
II	A _{ээг}	9,25 [4,12; 12,97]	10,35 [5,24; 11,27]	10,78 [5,76; 11,6]	8,36 [4,25; 9,07]	8,23 [4,18; 9,45]
	ШКГ	4,71 [4,08; 5,12]	4,56 [4,18; 6,49]	5,18 [4,55; 6,12]	4,47 [4,02; 5,18]	4,08 [4,01; 5,15]

Примечания: A_{ээг} — амплитуда ЭЭГ, мкВ; ШКГ — шкала комы Глазго, баллы.

* $p < 0,05$ по сравнению со II группой (критерий Манна–Уитни);

^а $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сут (критерий Уилкоксона)

Таблица 3

Эффективность влияния мексидола на формирование осложнений посттравматического периода

Осложнения посттравматического периода	Число больных подгруппа I ₁ (n=15)	Число больных подгруппа I ₂ (n=46)	χ^2 -тест	ОР	ДИ	СОР	САР	ЧБНЛ	ОШ	ДИ	χ^2 -тест (df=12)
Синдром системного воспалительного ответа	5	36	0,31 ($p=0,58$)	0,85	0,58<ОР<1,26	0,15	0,12	8,62	0,56	0,13<ОШ<2,40	
Синдром острого повреждения легких	2	15	11,22 ($p=0,0008$)	0,85	0,58<ОР<1,26	1,66	0,54	1,85	7,09	2,37<ОШ<99,43	
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	4	14	6,92 ($p=0,009$)	2,41	1,41<ОР<4,11	1,41	0,43	2,33	6,29	1,48<ОШ<28,83	55,4 $p<0,0001$
Острая сердечная недостаточность	3	8	17,38 ($p=0,00003$)	4,60	2,33<ОР<9,07	3,60	0,63	1,60	19,0	3,69<ОШ<112,55	
Пневмония	2	7	23,06 ($p=0,000002$)	5,70	2,80<ОР<11,59	4,70	0,71	1,40	36,21	5,86<ОШ<300,96	

Примечания: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СОР — снижение относительного риска; САР — снижение абсолютного риска; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить мексидолом, чтобы профилактировать осложнение; ОШ — отношение шансов

экран монитора, что позволяет осуществлять визуальную оценку сигнала, фиксировать его изменения во времени, появление патологических комплексов или пароксизмальной активности, резкого увеличения или снижения амплитуды. Каждые 5 с определяются наличие и соотношение в спектре основных ритмов, что фиксируется на экране монитора в виде гистограммы. По гистограмме можно объективно оценивать наличие и доминирование патологических ритмов [15]. У больных подгруппы I₁ на фоне лечения мексидолом зарегистрирован прирост амплитуды ЭЭГ уже на 5–7-е сут после травмы с нарастанием мощности сигнала и увеличением регулярности основных ритмов. При этом на ЭЭГ не было отмечено патологических комплексов или пароксизмальной активности на протяжении всего периода исследования, также не было выявлено судорожной готовности клинически. Больные на фоне терапии мексидолом требовали меньших доз седативных препаратов, анксиолитиков. В целом у них наблюдались более раннее восстановление сознания, перевод на самостоятельное дыхание и экстубация — в среднем на 1,3±0,5 сут раньше, чем у пациентов I₂ группы.

Мы провели анализ осложнений, сформировавшихся у больных подгрупп I₁ и I₂ в раннем посттравматическом периоде (данные представлены в табл. 3). Расчет рисков показал, что продленная инфузия мексидола существенным образом влияет на формирование широкого спектра осложнений — синдромов системной воспалительной реакции, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), острого повреждения легких, острой сердечной недостаточности и пневмонии. В подгруппе I₁ осложнений было статистически достоверно меньше — $\chi^2=55,4$ ($p<0,0001$). Отмечено статистически значимое снижение относительного риска формирования таких осложнений,

как синдром острого повреждения легких, ДВС-синдром, острая сердечная недостаточность и пневмония. Мексидол не оказывал существенного влияния на частоту развития синдрома системного воспалительного ответа. Последнее, на наш взгляд, объясняется тем, что используемые критерии синдрома системной воспалительной реакции (частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела и показатель лейкоцитоза) в целом являются малоспецифичными. Мексидол способен существенно усиливать защитные и саногенетические механизмы организма посредством реализации своих эффектов: антиоксидантных, антигипоксантных, мембранопротекторных. Он разрывает патологические порочные круги, возникающие на фоне гипоксии, ишемии и энергодифицита в различных органах и тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелая ЧМТ сопровождается активацией процессов ПОЛ, интенсивность которых неоднородна в различные периоды травматического заболевания, а также при ее различных исходах. Дизрегуляция и ингибирование антиоксидантных систем клеток не могут компенсировать резкой активации процессов ПОЛ и истощаются к 5-м сут посттравматического периода. Введение мексидола в дозе 1200 мг/сут с 1-х сут после травмы предотвращает чрезмерную активацию процессов ПОЛ и истощение АОС. Это сопровождается более ранним разрешением посттравматической энцефалопатии и восстановлением сознания. Кроме того, продленная инфузия мексидола позволяет снизить частоту таких осложнений посттравматического периода, как синдром острого повреждения легких, ДВС-синдром, острая сердечная недостаточность и пневмония.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология: национальное руководство / под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скорцова В.И., Гехт А.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.
2. Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. — М., 2006. — 403 с.
3. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пукас Ю.В., Ефременко С.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 23–28.
4. Радушкевич В.Л. Клиническая оценка препарата Мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской эвакуации // Медицинский алфавит, № 4. Сер. Неотложная медицина. — 2012. — №1. — С. 33–36.
5. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Румянцев С.А. и др. Фармакотерапия синдромов ишемии. — СПб.; М., 2011. — 76 с.
6. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. — 2000. — Vol. 28, N. 10. — P. 1526–1531.
7. Reed A.R., Welsh D.G. Secondary injury in traumatic brain injury patients — a prospective study // S. Afr. Med. J. — 2002. — Vol. 92, N. 3. — P. 221–224.
8. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities // Brain Res. Rev. — 2002. — Vol. 39, N. 1. — P. 55–73.
9. Gantwerker B.P., Hoffer A., Preul M.C., Theodore N. Current concept in neural regeneration after traumatic brain injury // Barrow Quart. — 2007. — Vol. 23, N. 1. — P. 15–19.
10. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1500–1509.
11. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 5. — С. 72–78.
12. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипридина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2009. — Т. 148, № 10. — С. 388–392.
13. Тяжелая черепно-мозговая травма / В.В. Крылов, А.В. Щеголев, С.С. Петриков, А.Л. Парфенов // Интенсивная терапия: национальное руководство: В 2-х т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — Т. 1. — 2009. — Гл. 3. — С. 360–371.
14. Кармен Н.Б. Динамика процессов свободно-радикального окисления в спинномозговой жидкости пострадавших с травматическим повреждением центральной нервной системы // Вестник интенсивной терапии. — 2005. — № 3. — С. 27–30.
15. Астахов А.А., Бубнова И.Д. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 152 с.
16. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 63–64.
17. Racker E. Glutathione reductase from baker's yeast and beef liver // J. Biol. Chem. — 1955. — V. 217, N. 2. — P. 855–865.
18. Савицкая И.Б., Никонов В.В., Чернов А.В. и др. Эффективность препарата «Мексидол» у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой // Вестник интенсивной терапии. — 2012. — № 3. — С. 23–31.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
20. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 12. — С. 86–90.

Поступила 01.03.2013

Контактная информация:
Говорова Наталья Валерьевна,
д.м.н., профессор кафедры анестезиологии-
реаниматологии Омской государственной
медицинской академии
e-mail: nataly12@yandex.ru