

© Коллектив авторов, 2012
УДК [616.714+616.831]-001-08

В. Н. Лапшин, Б. Н. Шах, В. М. Теплов, Д. Б. Смирнов

РЕГИОНАРНАЯ ВАЗОАКТИВНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫМИ ТРАВМАМИ

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»
(дир. — академик РАМН С. Ф. Багненко)

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, лактат-ацидоз, реамберин, вазопростан.

Введение. Эффективность различных методов, направленных на предупреждение и уменьшение степени повреждения нейронов у пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), до настоящего времени является предметом обсуждения. С тех пор как был открыт феномен пенумбры и сформулировано понятие о «терапевтическом окне», не прекращаются поиски препаратов и методов, в том числе и физических, способных защитить поврежденные, но еще не погибшие от ишемии нейроны в пределах «полутени» [8, 11, 14, 19, 22].

Каскад ишемических изменений в зоне пенумбры начинается с эксайтотоксичности, образования свободных кислородных радикалов, нарастаний явлений лактат-ацидоза на фоне гипоперфузии и гипоксии. Ядро и пенумбра характеризуются различными видами клеточной гибели: некрозом и апоптозом. Значительное снижение перфузии в тканях ядра приводит к необратимым сдвигам в метаболических процессах, продукции энергии и ионного гомеостаза, и, в конечном итоге, — к разрушению клеток в течение нескольких минут. В зоне пенумбры может поддерживаться коллатеральный кровоток, который позволяет предотвратить немедленную структурную дезинтеграцию клеток, однако, для поддержания нормального функционального метаболизма его явно недостаточно [13–15, 17, 20, 24]. Гипоперфузия в ишемизированных областях приводит к выраженному дефициту энергопродукции [13, 14, 16, 21].

Перспективным направлением в ранней комплексной терапии ЧМТ представляется восстановление транспорта кислорода и процессов митохондриального окисления в ишемизированных участках головного мозга, т.е. в зоне пенумбры, с целью максимально быстрой нормализации энергообеспечения клеточных процессов, в том числе и поддержания физиологического трансмембранного потенциала [13, 14, 16, 18, 21]. В этом может помочь обеспечение нормального функционирования микрососудистого русла в зоне пенумбры, поскольку нарушенный тканевый кровоток поддерживает состояние энергетического дисбаланса и усиливает вторичное повреждение головного мозга по механизму no-reflow даже на фоне восстановления системного кровотока [12, 25]. Для решения вышеперечисленных задач патогенетически оправдано использование средств, улучшающих микроциркуляцию, обладающих свойством защиты эндотелия и противовоспалительным действием, восстанавливающих работу митохондриальной цепи.

В сердечно-сосудистой хирургии, ревматологии для коррекции микроциркуляторных расстройств в последние десятилетия активно используются препараты простагландинового ряда [3, 7, 9]. ПГЕ₁, алпростадил по Международной классификации INN, является эндогенным эйкозаноидом с выраженной биологической активностью и фармакологическим эффектом. ПГЕ₁ вызывает дилатацию артериол и прекапиллярных сфинктеров с последующим увеличением тканевого кровотока, а также оказывает многокомпонентное воздействие на клеточные и

гуморальные реологические факторы, противовоспалительное, цитопротекторное действие.

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных возможностям коррекции метаболических последствий гипоксии [1, 5, 10]. Наибольшее распространение в нашей стране получили препараты, относящиеся к группе субстратных антигипоксанта. В клинической практике наиболее часто применяются мафусол и реамберин — средства, основу которых составляют натриевые соли карбоновых кислот, а именно, фумаровой и янтарной [2, 4–6]. В основе механизма их действия лежат процессы внутриклеточного аэробного окисления с образованием макроэргических соединений в цикле ди- и трикарбоновых кислот. Однако восстановление эффективного транспорта кислорода не всегда сопровождается быстрым ростом активности внутриклеточных ферментов, так как внутриклеточный ацидоз трудно поддается коррекции. Интересной в терапевтическом плане представляется потенциальная буферная активность натриевых солей янтарной и фумаровой кислот. Ликвидация ими внутриклеточного ацидоза способна привести к восстановлению активности ферментного каскада цикла Кребса и цепочки ферментов окислительного фосфорилирования [4–6]. Нормализация процессов митохондриального окисления сопровождается постепенным уменьшением уровня лактата в тканях и оттекающей от поврежденного участка крови, потребление кислорода при этом закономерно возрастает.

Немалую роль играет путь введения лекарственных препаратов, особенно при лечении повреждений головного мозга. Гематоэнцефалический барьер может стать труднопреодолимым препятствием на пути медикаментозных средств, особенно короткоживущих и обладающих внутрисосудистым или внутриклеточным свойством [23]. Предпочтительным в этой ситуации представляется регионарное внутриартериальное введение препарата, при котором он попадает в патологический очаг, минуя физиологический барьер ферментных систем легочной ткани, способной в значительной степени инактивировать многие вещества.

Материал и методы. В исследование были включены 38 пострадавших с крайне тяжелыми изолированными ЧМТ. У пациентов в ходе обследования (в том числе методом спиральной компьютерной томографии, СКТ) были выявлены обширные единичные и множественные очаги контузии, преимущественно с односторонней локализацией, а также подбололочные и внутримозговые гематомы с распространенной перифокальной ишемией. Они были разделены на две группы: группу исследования (1-я группа) и группу сравнения (2-я группа). У всех пострадавших отмечался дислокацион-

ный синдром со значительным горизонтальным смещением срединных структур по данным СКТ [(17,3±6,04) мм в 1-й группе и (17,2±5,6) мм во 2-й группе], был характерен эпизод гипоксии на догоспитальном этапе. Уровень сознания в обеих группах оценивался по шкале ком Глазго (ШКГ). Общая характеристика обследованных пострадавших представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пострадавших 1-й и 2-й группы (M±m)

Группы больных (число наблюдений)	Пол	Возраст (лет)	Шкала ком Глазго (баллов)
1-я (n=23)	М	34,3±2,1	6,71±0,27
2-я (n=15)	М	36,2±3,4	6,83±0,32

В 1-ю группу вошли 23 пострадавших (все мужчины, в возрасте от 24 до 49 лет [(34,3±2,1) года, (6,71±0,27) баллов по ШКГ]. Группа сравнения (2-я группа) представлена схожими по возрасту, полу, характеру и тяжести повреждений пострадавшими (15 мужчин) в возрасте от 27 до 53 лет — (36,2±3,4) года, (6,83±0,32) балла по ШКГ.

Всем пострадавшим в отделении реанимации и интенсивной терапии проводилось комплексное лечение, включающее в себя противоотечную, нейропротекторную, инфузионно-трансфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию. Особое внимание уделялось респираторной терапии и вентиляции легких в режимах, позволяющих обеспечить адекватный газообмен.

В 1-й группе лечение дополнялось круглосуточной регионарной внутриартериальной непрерывной инфузией препарата «Вазапостан» (простагландин E₁) в дозе 40 мкг/сут. Инфузия проводилась шприцевым дозатором с 1-х суток от момента госпитализации при отсутствии показаний к оперативному лечению (или через 12 ч после выполнения оперативного вмешательства при наличии устойчивого гемостаза) через катетер диаметром 0,6–1,0 мм, заведенный в общую каротидную артерию (ОКА) со стороны доминирующего повреждения. Длительность введения препарата составила (4,3±1,1) сут.

Для определения локальных метаболических эффектов на фоне проводимого лечения осуществлялась динамическая оценка проб крови из внутренней яремной вены (ВЯВ), катетеризированной со стороны повреждения. Анализировался газовый состав, кислотно-основное состояние (КОС) и уровень лактата крови с помощью портативного клинического анализатора «i-STAT 300» («Abbott», USA). Все заборы крови производились в условиях вентиляции легких с FiO₂=0,5.

Микроциркуляторный кровоток исследовался в коже височной области в проекции поверхностной височной артерии (ПВА) при помощи лазерного доплеровского флоуметра «ЛАКК-01» (модификация 2) с последующей компьютерной обработкой полученных данных. Изучалась динамика индекса микроциркуляции (М), среднего квадратичного отклонения (СКО), коэффициента вариации (КВ), т. е. параметров, позволяющих оценить не только величину микрогемоперфузии, но и проанализировать вклад в нее центральных и местных механизмов регуляции.

Коррекция локального лактат-ацидоза осуществлялась регионарным внутриартериальным введением субстратного антигипоксанта с антиоксидантными свойствами — реамбе-

Таблица 2

Динамика содержания лактата (ммоль/л) и PO_2 (мм рт. ст.) во внутренней яремной вене (ВЯВ) до и после начала стандартного комплексного лечения (1-я группа) и на фоне регионарной внутриартериальной инфузии вазопростана (2-я группа) ($M \pm m$)

Показатель	Группа	n	При поступлении	Через 1 сут
Лактат, ммоль/л	1-я	23	0,84±0,04	1,36±0,05*
	2-я	15	0,91±0,06	1,15±0,06
PO_2 , мм рт. ст.	1-я	13	58,84±4,98	38,61±2,99*
	2-я	15	54,1±6,76	56,1±6,55**

* Различия статистически достоверны в группе.

** Различия статистически достоверны между группами.

Таблица 3

Изменение показателей микроциркуляции до и после начала стандартного комплексного лечения (1-я группа) и на фоне регионарной внутриартериальной инфузии вазопростана (2-я группа) ($M \pm m$)

Показатели микроциркуляции	Группа	n	При поступлении	Через 1 сут
M, у.е.	1-я	18	15,62±1,14	19,31±1,3*
	2-я	15	15,32±1,23	15,56±2,01
KB, %	1-я	18	6,48±1,15	10,95±1,12
	2-я	15	9,78±2,2	8,46±1,75
СКО, у.е.	1-я	18	1,22±0,18	2,09±0,35
	2-я	15	1,39±0,2	1,34±0,2

* Различия в группе статистически достоверны.

Таблица 4

Динамика содержания лактата и PO_2 во внутренней яремной вене до и после начала регионарной сосудистой перфузии 1,5% раствора реамберина ($M \pm m$)

Показатель (число наблюдений)	Исходные значения	Через 2 ч после перфузии
Лактат, ммоль/л (n=16)	1,53±0,07	1,04±0,07*
PO_2 , мм рт. ст. (n=14)	47,29±3,45	41,99±3,29*

* Различия статистически достоверны.

рина, вводимого шприцевым дозатором со скоростью 3–5 мл/мин, в дозе от 60 до 80 мл под биохимическим контролем. Препарат вводился через отдельную линию, после прекращения инфузии вазопростана.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом парных сравнений с расчетом достоверных различий по Стьюденту, а так же методом двухвыборочного t-теста с одинаковыми дисперсиями.

Результаты и обсуждение.

У пострадавших исследуемой группы на фоне введения вазопростана отмечалось уменьшение уровня PO_2 с (58,84±4,98) до (38,61±2,99) мм рт. ст. ($p < 0,05$) и увеличение содержания лактата с (0,84±0,04) до (1,36±0,05) ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 2).

Это может косвенно свидетельствовать о восстановлении перфузии ишемизированных участков головного мозга с увеличением потребления в них кислорода и «вымыванием» скопившегося в ходе анаэробного метаболизма лактата. В группе сравнения содержание лактата во внутренней яремной вене (ВЯВ) имело тенденцию к увеличению через 1 сут после начала интенсивной терапии, PO_2 в ВЯВ существенно не изменилось и было достоверно выше, чем в основной группе.

При изучении изменений в зоне микроциркуляторного русла выявлено увеличение индекса микроциркуляции (M), характеризующего объемный кровоток по микрососудистому руслу, с (15,62±1,14) до (19,31±1,3) у.е. ($p < 0,05$). Отмечалась также тенденция к изменению показателей микроциркуляции, характеризующих вариабельность кровотока: KB (коэффициент вариации) увеличился с (6,48±1,15) до (10,95±1,12)% ($p > 0,05$), а СКО (среднее квадратичное отклонение) — с (1,22±0,18) до (2,09±0,35) у.е. ($p > 0,05$). Однако недостоверность этих изменений объясняется, вероятно, сохраняющимся повреждением местных механизмов регуляции микрогемоперфузии. Основные показатели, характеризующие микроциркуляцию в группе сравнения, достоверно не изменились (табл. 3).

При превышении во ВЯВ верхнего допустимого значения содержания лактата (1,25 ммоль/л) пострадавшим 1-й группы регионарно внутриартериально вводили 60–80 мл 1,5% раствора реамберина с последующим динамическим измерением газового состава и концентрации лактата в ВЯВ. В течение 2 ч уровень лактата снижался практически до нормальных величин — с (1,53±0,07) до (1,04±0,07) ммоль/л ($p < 0,05$).

При этом отмечалось снижение PO_2 в ВЯВ с (47,29±3,45) до (41,99±3,29) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Это является косвенным подтверждением улучшения процессов утилизации кислорода и может свидетельствовать о восстановлении процессов митохондриального окисления в ишемизированных до этого тканях (табл. 4).

В исследуемой группе в течение 10 сут отмечалось улучшение неврологического статуса до (9,94±0,74) баллов по ШКГ ($p < 0,05$). Во 2-й груп-

пе динамика этого показателя заметно отставала от наблюдаемой в 1-й группе (табл. 5).

Таблица 5

Динамика неврологического статуса по ШКГ в исследуемой группе (1-я группа) и группе сравнения (в %) (2-я группа) (M±m)

Группа	Шкала ком Глазго, балл	
	1-е сутки	10-е сутки
2-я (n=15)	6,83±0,32	7,33±1,1
1-я (n=23)	6,71±0,27	9,94±0,74*, **

* Различия в группе статистически достоверны.

** Различия между группами статистически достоверны.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что включение в состав комплексного лечения пострадавших с доминирующей тяжелой черепно-мозговой травмой регионарной вазоактивной терапии позволяет улучшить микроциркуляцию и способствует восстановлению аэробного метаболизма головного мозга, благодаря чему быстрее устранится неврологический дефицит.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк) // Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 44 с.
- Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Лапшин В. Н. и др. К вероятному механизму действия субстратных антигипоксантов // Мед. акад. журн. — 2011. — № 2. — С. 61–65.
- Боровков С. А., Шевчук А. Г. Внутриаириальная инфузия лекарственных веществ больным с тяжелой формой ишемии нижних конечностей // Клин. хир. — 1982. — № 7. — С. 63.
- Вшивков А. А. Химические основы жизни: Учебное пособие. — СПб., 2008. — 37 с.
- Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер. — 2002. — № 1. — С. 19–28.
- Иванов К. П. Основы энергетики организма. — СПб.: Наука, 2003. — 275 с.
- Иващенко В. В. Сверхдлительная внутриаириальная терапия в комплексном лечении хронической критической ишемии нижних конечностей // Вестн. неотл. и восст. мед. — 2010. — № 4. — С. 434–437.
- Кондратьев А. Н. Нейротравма: для дежурного анестезиолога-реаниматолога. — СПб.: Синтез Бук, 2008. — 192 с.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей / Под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
- Ливанов Г. А., Куценко С. А., Батоцыренов Б. В. и др. Коррекция свободнорадикальных процессов препаратом янтарной кислоты (реамберин) в интенсивной терапии острых отравлений // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 4. — С. 28–31.

- Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / Под ред. М. Бэра. — М.: Бином, 2011. — 429 с.
- Ярошенко И. Ф., Попова И. С., Фатх Тарик. Феномен «no-reflow» (невозобновление) кровотока (обзор литературы) // Бюл. Волгоградск. научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. — 2005. — № 2. — С. 3–5.
- Anderson R. E., Tan W. K., Martin H. S., Meyer F. B. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 160–170.
- Anderson R. E., Tan W. K., Meyer F. B. Brain acidosis, cerebral blood flow, capillary bed density, and mitochondrial function in the ischemic penumbra // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 1999. — Vol. 8. — P. 368–379.
- Ebinger M., De Silva D. A., Christensen S. et al. Imaging the penumbra — strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke // J. Clin. Neurosci. — 2009. — Vol. 16. — P. 178–187.
- Eguchi Y., Shimizu S., Tsujimoto Y., Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis // Cancer Res. — 1997. — Vol. 57. — P. 1835–1840.
- Harrois A., Vicaut E., Duranteau J. The microcirculation and oxidative stress // Yearbook of intensive care and Emergency Medicine. — 2010. — P. 3–16.
- Holger K. E., Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation // New Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 656–665.
- Hossmann K., Traystman R. J. Handbook of Clinical Neurology. — 2008. — Vol. 92. — P. 67–92.
- Keyrouz S. G., Diringier M. N. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage // Critical Care. — 2007. — Vol. 11. — P. 220.
- Kristian T., Balan I., Schuh R., Onken M. Mitochondrial dysfunction and nicotinamide dinucleotide-positive catabolism as mechanisms of cell death and promising targets for neuroprotection // J. Neuroscience Res. — 2011. — Vol. 10. — P. 1002.
- Macedo S., Bello Y., Silva A. et al. Effects of simvastatin in prevention of vasospasm in nontraumatic subarachnoid hemorrhage: preliminary data // Critical Care. — 2009. — Vol. 13. — P. 103.
- Pardridge W. M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development // NeuroRx. 2005. — Vol. 2. — P. 3–14.
- Philips J. W., O'Regan M. H. Energy utilization in the ischemic/reperfused brain // Intern. rev. neurobiology. — 2002. — Vol. 51. — P. 377–414.
- Smrcka M., Maca K., Juran V. et al. «No-reflow» phenomenon as cause of hypoperfusion after severe head injury? // Bratisl. Lek. Listy. — 2003. — Vol. 104, № 7–8. — P. 236–238.

Поступила в редакцию 08.02.2012 г.

V. N. Lapshin, B. N. Shakh, V. M. Teplov, D. B. Smirnov

REGIONAL VASOACTIVE AND METABOLIC THERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE CRANIO-CEREBRAL TRAUMAS

In patients with severe cranio-cerebral traumas an investigation was performed of the efficiency of using vasoactive therapy in complex treatment directed to earlier recovery of the microcirculatory blood flow and aerobic metabolism in ischemic parts of the brain.