

Громов В.С., Левит А.Л., Агеев А.Н.

Динамика перфузионно-метаболического сопряжения при использовании нейропротекторов у больных с острой церебральной недостаточностью посттравматического генеза

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

Gromov V.S., Levit A. L., Ageev A. N.

The dynamics of perfusion-metabolic coupling using neuroprotective drugs in patients with acute posttraumatic cerebral insufficiency

Резюме

Целью настоящего исследования было уточнить влияние нейропротекторных свойств цитиколина и L-лизина эсцината у больных с острой церебральной недостаточностью, посттравматического генеза на динамику неврологического статуса, мозгового кровотока и церебрального метаболизма. В исследование были включены 30 пациентов с острой изолированной черепно-мозговой травмой, сроками от 1-х до 3-х суток. В трех рандомизированных группах получавших в дополнение к стандартному протоколу лечения Лизин-эсцинат, либо Церетон и в группе без использования нейропротективных препаратов проводилась оценка неврологического статуса, транспорта кислорода, объемного мозгового кровотока в 1-е, 3-е и 7-е сутки проводимой терапии. В результате проведенного исследования показано, что применение нейропротективных препаратов может способствовать улучшению когнитивных функции и снижению тяжести исходов травматического повреждения, без значимого их влияния на показатели церебрального метаболизма и объемного мозгового кровотока.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, нейропротекция, мозговой кровоток, церебральный метаболизм

Summary

The aim of this study was to refine mechanisms neuroprotective effects of citicoline and L-lysine aescinat in patients with acute cerebral insufficiency, post-traumatic genesis in the dynamics of neurological status, cerebral blood flow and cerebral metabolism. The study included 30 patients with acute isolated brain injury. Were examined three randomized groups received in addition to the standard protocol of treatment Lysine-aescinat or Cereton and the group without use of neuroprotective drugs. Was assessed neurological status, oxygen transport, volume of cerebral blood flow in the 1st, 3rd and 7th day of therapy. Conclusions: using neuroprotective drugs may improve cognitive function and reduce the severity of the outcome of traumatic brain injury, without significant influence on cerebral metabolism and cerebral blood flow.

Key words: acute cerebral failure, neuroprotection, cerebral blood flow, cerebral metabolism

Введение

Вопросам нейропротекции посвящено огромное количество исследований, однако в практических рекомендациях по профилактике и лечению цереброваскулярных и неврологических заболеваний сегодня оговаривается разве что перспективность дальнейшего поиска потенциальных нейропротекторов (1). В настоящее время не существует проверенных фармакологических методов лечения нежелательных последствий черепно-мозговой травмы. Несколько десятков субстанций продемонстрировали нейропротективный эффект в экспериментальных исследованиях, но ни одна из них не подтвердила свою

эффективность и безопасность в клинических контролируемых рандомизированных исследований.

Современные данные о патофизиологии травматического повреждения мозга свидетельствуют, что ключевым звеном патогенеза травматического повреждения мозга является церебральная гипоксия вследствие локального снижения мозгового кровотока (2).

Поэтому основными направлениями интенсивной терапии являются восстановление и поддержание адекватной церебральной перфузии, снижение возросшего церебрального гиперметаболизма (седация, гипотермия), нормализация внутричерепного давления, а поддержа-

ние адекватного перфузионно-метаболического сопряжения головного мозга в полутени, представляет собой основной потенциал нейропротективных методов и стратегий интенсивной терапии.

Тем не менее, основной комплекс мероприятий интенсивной терапии далеко не всегда ведет к восстановлению биохимических реакций и нормальному функционированию мозговой ткани, что проявляется так называемым феноменом реперфузионной травмы с развитием вторичного ишемического повреждения.

Начиная с первых дней заболевания, после формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга, все большее значение приобретает репаративная терапия, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт мозга, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов (3).

Одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с инициированием каскада патобиохимических процессов.

Таким образом, актуальным направлением в поиске эффективных способов лечения в остром периоде ЧМТ является поиск эффективных нейропротективных препаратов. Несмотря на огромное количество работ, в настоящее время не существует ни одного средства с абсолютно доказанной эффективностью в отношении нейропротекции при ишемии мозга. В качестве нейропротекторов предложено достаточно большое число препаратов с различными механизмами действия.

По механизмам действия, системным эффектам, вариантам клинического применения цитиколин (4) и L-лизин эсцинат (5) могут являться перспективными нейропротективными препаратами в комплексной терапии острой церебральной недостаточности после перенесенной ЧМТ. Но для целостного представления их нейропротективного эффекта необходимо оценить динамику перфузионно-метаболического сопряжения с синхронизированной информацией о параметрах церебрального кровообращения и метаболизма, что и положено в основу планируемого исследования об эффективности нейропротекторных свойств цитиколина и L-лизина эсцината у больных с острой церебральной недостаточностью, обусловленной ЧМТ.

Цель: Оценить влияние цитиколина и Лизина-эсцината на динамику неврологического статуса, мозгового кровотока и церебрального метаболизма в динамике острой церебральной недостаточности посттравматического генеза.

Материалы и методы

Мы провели рандомизированное исследование по сравнительной оценке эффективности препаратов цитиколина и Лизин-эсцинат в остром периоде ЧМТ в группах больных, получавших цитиколин и Лизин-эсцинат и без такового. Исследование проводилось по разрешению Этического комитета Областной клинической больницы

№1 Екатеринбурга (протокол № 8 от 20.03.2012г.) В исследование были включены 30 пациентов с ЧМТ (12 женщин, 18 мужчин) в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст 42 года). Всем больным осуществляли стандартную интенсивную терапию согласно протоколу ЗЧМТ.

Методом простой рандомизации «конвертом» пациенты были разделены на 3 группы. Основную группу составили 10 человек (4 женщины, 6 мужчин), получавших в дополнение к стандартному протоколу лечения Лизин-эсцинат в дозе 10мл два раза в сутки внутривенно в течение 7-ми дней; 10 человек (5 женщин, 5 мужчин), получавших в дополнение к стандартному протоколу лечения Церетон в дозе 1000 мг внутривенно в течение 7-ми дней; в контрольную группу вошли 10 человек (7 мужчин, 3 женщины) получавших однократно стандартную терапию без назначения нейропротективных препаратов. Проводилась оценка неврологического статуса, транспорта кислорода, объемного мозгового кровотока в 1-е, 3-е и 7-е сутки проводимой терапии. Состояние динамики больных оценивали с использованием Glasgow coma scale (G.Teasdale, B.Jennet, 1974), Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), оценке состояния по шкале NIHSS.

Для анализа объемного мозгового кровотока проводилась КТ перфузия головного мозга на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 в режиме спирального сканирования при 64 активных линейках детекторов. Для каждой из зон интереса анализировались показатели Cerebral Blood Flow (CBF), Cerebral Blood Volume (CBV), и Main Transit Time (MTT). Оценка церебрального метаболизма проводилась определением артерио-яремной разницы по кислороду (ajdo), яремной сатурации (SjO2), коэффициента утилизации кислорода (KUO) путем ретроградной катетеризации луковичи яремной вены с дискретным анализом газового состава крови. Эффективность препаратов цитиколина и Лизина-эсцината оценивалась на основании достоверных различий динамики состояния неврологического статуса, объемного и локального мозгового кровотока, церебрального метаболизма в группе получавших цитиколин и Лизин-эсцинат, в сравнении с группой больных, получавших схожую интенсивную терапию без назначения нейропротективных препаратов. Для статистической обработки данных использовали программу Med Calc. Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения проведены парным критерием Фишера-Питмена с поправкой Холма на множественные сравнения

Результаты и обсуждение

В исследование были включены пациенты с острой изолированной ЗЧМТ сроками от 1-х до 3-х суток. Основную структуру травмы представляли пациенты с ушибами головного мозга тяжелой степени, состоянием после удаления эпидуральных, либо субдуральных гематом, выполненной декомпрессивной краниотомией. По возрасту, исходной степени тяжести, характеру травматического повреждения пациенты не отличались между рандомизированными группами. В целом неврологические симптомы и синдромы в группах пациентов с трав-

Таблица 1. Клинические шкалы

Шкала	Группа	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	p1-3	p1-7	P3-7
GCS	Лизин-эсцинат	7(3;7)	6(3;7)	11(10;15)	0,6	0,001	0,003
	Церетон	7(3;7)	6(3;7)	11(10;14)	0,6	0,001	0,003
	Контроль	7(6;7)	7(6;7)	11(10;13)	0,5	0,007	0,007
RAS	Лизин-эсцинат	-4(-5;3)	-4(-5;-3)	0(-3;2)	0,8	0,02	0,001
	Церетон	-4(-5;3)	-4(-5;-3)	0(-2;2)	0,8	0,02	0,001
	контроль	-4(-5;-4)	-4(-5;-4)	0,5(-4;2)	0,5	0,03	0,03
NIH	Лизин-эсцинат	16(12;19)	15(12;19)	10(4;12)	0,6	0,01	0,02
	Церетон	17(12;19)	16(12;19)	10(4;12)	0,8	0,001	0,007
	Контроль	15(13;19)	13(13;19)	11(10;13)	0,5	0,03	0,03

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 2. Объемный мозговой кровоток

Шкала	Группа	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	p1-3	p1-7	P3-7
CBF не поврежд	Лизин-эсцинат	38(24;50)	50(30;55,8)	41(32;55,5)	0,001	0,1	0,9
	Церетон	31(24;50)	44(30;55,8)	41(32;55,5)	0,001	0,001	0,9
	Контроль	43(32;45)	50,5(44;75)	41,8(40;44)	0,007	0,5	0,008
CBF поврежд	Лизин-эсцинат	36(24;52)	45(26;55)	37(28;46)	0,003	0,7	0,06
	Церетон	35(24;52)	43(26;55)	38(28;46)	0,002	0,07	0,07
	контроль	39(27;42)	50(41;51)	36,2(33;45)	0,007	0,7	0,007
CBF зона интереса	Лизин-эсцинат	32(21;50)	41(31;53)	34(29;38)	0,07	0,09	0,4
	Церетон	34(23;49)	43(30;55)	32(31;39)	0,18	0,08	0,2
	Контроль	27(18;34)	36(17;40)	36(20;38)	0,06	0,1	0,6

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 3. Церебральный метаболизм.

Шкала	Группа	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	p1-3	p1-7	P3-7
Sjo2	Лизин-эсцинат	80,1(75,5;90,1)	88,5(71,4;90,3)	84,1(80,1;90,1)	0,4	0,3	0,8
	Церетон	83,1(77,7;92,2)	90,8(72,6;93,7)	88,3(83,4;94,1)	0,5	0,2	0,9
	Контроль	78,8(69,1;95)	76,3(68,2;82,2)	77,2(70,7;87,2)	0,7	0,5	0,4
ajdo	Лизин-эсцинат	3,9(2,2;3,8)	2,1(1;4,1)	1,8(1,2;2,7)	0,03	0,8	0,6
	Церетон	1,4(1;3,9)	3,4(1,02;4,4)	1,6(1,07;2,8)	0,02	0,9	0,7
	контроль	2,7(0,6;4,2)	4,6(3,5;2,1)	2,3(1,5;4,6)	0,007	0,7	0,03
kuo	Лизин-эсцинат	0,25(0,18;0,4)	0,14(0,04;0,3)	0,12(0,08;0,13)	0,02	0,6	0,7
	Церетон	0,1(0,07;0,2)	0,23(0,06;0,3)	0,1(0,05;0,16)	0,04	0,9	0,9
	Контроль	0,19(0,02;0,3)	0,3(0,27;0,5)	0,14(0,1;0,27)	0,007	0,4	0,07

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

матическим повреждением распределялись следующим образом (в %): общемозговые симптомы с развитием коматозного состояния – 100%, пирамидная недостаточность – 90%, центральный гемипарез – 70%, псевдобульбарный синдром – 80%, афазия – 30%, бульбарный синдром – 20%, глазодвигательные расстройства – 7%.

В исследовании была проанализирована общая ди-

намика состояния больных с использованием Glasgow coma scale, Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), оценке состояния по шкале инсульта Национального Института Здоровья (NIHSS) в 1-е, 3-е и 7-е сутки от начала интенсивной терапии. Результаты динамики неврологического статуса представлены в таблице №1. В трех исследуемых группах отмечалась схожая статисти-

чески значимая динамика уменьшения степени тяжести травматического повреждения с тенденцией к более раннему регрессу общемозговых симптомов и когнитивных функций на 7-е сутки в группе получавших цитиколин и Лизин-эсцинат против контрольной группы (оценка по RASS -06; 06 и 0,56 соответственно). Схожая тенденция прослеживается и в уменьшении тяжести по шкале инсульта к 7-м суткам, с тенденцией к ее уменьшению в группе цитиколина и лизина эсцината (106 в основной группе по шкале NIHSS против 116 в контрольной группе).

Важными факторами, определявшим эффективность проводимой терапии явились характеристики объемного мозгового кровотока на стороне повреждения, в зоне очагового повреждения и в интактном полушарии (Табл. 2), а также динамика церебрального метаболизма (Табл. 3).

Полученные данные характера изменений параметров перфузионного КТ и церебрального метаболизма соответствуют патофизиологическим механизмам нарушения кровотока в зоне повреждения.

В наше исследование были включены пациенты в остром периоде травматического повреждения с диффузным отеком головного мозга, синдромом внутричерепной гипертензии и уже сформировавшимся очаговым повреждением, поэтому к моменту проведения перфузионного КТ мы наблюдали снижение CBF в обоих полушариях головного мозга и в очаге повреждения, а также наиболее высокие значения артерио-яремной разницы по кислороду и повышение экстракции кислорода, что указывает на срыв ауторегуляции мозгового кровообращения. К третьим суткам проведения интенсивной терапии отмечалась достоверное повышение CBF на фоне регрессирующей внутричерепной гипертензии, а также достоверное повышение артерио-яремной разницы по кислороду, повышение коэффициента экстракции кисло-

рода и повышение яремной сатурации. Таким образом, полученные данные перфузионно-метаболических изменений соответствуют имеющимся представлениям о патофизиологических процессах, характерных для острейшего периода черепно-мозговой травмы.

При сравнении изменения зон перфузии на различных перфузионных картах определялась схожая динамика изменения перфузионных параметров, без значимого различия во всех группах.

На 7-е сутки значения перфузионных параметров во всех группах возвращались к исходному уровню и значимо не различались между группами.

Полученные результаты вероятнее всего отражают процессы восстановления кровоснабжения в ишемизированной ткани мозга, однако их детальная интерпретация требует дальнейшего изучения.

Выводы

Применение нейропротекции в остром периоде ЧМТ может способствовать улучшению когнитивных функций и снижению тяжести исходов травматического повреждения, однако успех данной нейропротективной терапии зависит от локализации, размеров и перфузионных возможностей сформировавшегося очагового повреждения, а также от тяжести предшествующего поражения головного мозга.■

Грамов Владимир Сергеевич-к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог СОКБ№1, Левит Александр Львович- Д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации СОКБ№1, Агеев Артем Никифорович-врач рентгенолог СОКБ№1, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Левит А.Л., д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации СОКБ№1 E-mail: la1@okb1.ru

Литература:

1. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. *Metabolic Downregulation. A Key to Successful Neuroprotection? Stroke* 2008.
2. Bramlett H.M., Dietrich W.D. *Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 5(6). - С. 36-43*
3. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. *Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей. Санкт-Петербург: Наука, 2007*
4. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. *Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis* 2005; 18: 336—345.
5. Черный Т.В., Андропова И.А., Черный В.И., Городник Г.А. *Принципы коррекции холинергической недостаточности, развивающейся в восстановительном периоде лечения травматической болезни головного мозга и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал* 3 (49) 2012г.