

УДК 616.831-006-005.98-085.2

Лечение отека и набухания L-лизином эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга

Кардаш А.М., Черний В.И., Городник Г.А., Островой Е.Л.

Донецкий государственный медицинский университет, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк, Украина

В нейрохирургическом центре ДОКТМО в период с 2001 по 2002 г. под наблюдением находились 524 пациента с опухолями головного мозга. В 2001 г. пролечен 261 больной, общая летальность составила 9,2%, послеоперационная — 10,4%. В протокол терапии отека мозга входило применение глюкокортикоидов, петлевых диуретиков, в некоторых случаях — инфузия маннитола. В 2002 г. пролечены 263 больных, общая летальность составила 6,8%, послеоперационная — 6,5%. В протокол терапии отека мозга входило применение L-лизина эсцината по 10 мл за 2 сут. до операции, в день операции 10 мл до удаления опухоли и 10 мл после окончания операции и перевода больного на самостоятельное дыхание. В ранний послеоперационный период в течение 2 сут больные получали 20 мл препарата, на 3-и сутки — 10 мл. Применение L-лизина эсцината у пациентов с опухолями головного мозга приводит к уменьшению отека мозга и снижению общей и послеоперационной летальности. Этот эффект значительно более выражен у пациентов с преобладанием отека головного мозга, что позволяет рекомендовать L-лизин эсцинат при этой патологии.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, отек и набухание головного мозга, L-лизин эсцинат.

Вступление. Процессы отека и набухания головного мозга представляют собой одну из наиболее актуальных проблем медицины нашего времени. Они сопровождают самые разнообразные нейрохирургические, неврологические и соматические заболевания. Важность этой проблемы для практической деятельности наиболее образно выразил основоположник нашей нейрохирургии Н.Н. Бурденко, который писал, что тот, кто владеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, владеет ключом к жизни и смерти больного.

На ранних стадиях своего развития отек и набухание головного мозга являются обратимыми процессами, поддающимися медикаментозной коррекции. В то же время поздняя диагностика и неадекватное лечение ведут к прогрессированию этих процессов, что заканчивается необратимым перерождением нервных клеток с выраженным нарушением их функции, а в ряде случаев и определяет летальный исход [1].

Говоря о терминологии, связанной с этой проблемой, необходимо отметить, что термин «отек» трактуется как скопление жидкости в межклеточных пространствах мозга, «набухание» — как самостоятельный процесс, имеющий в своей основе не столько накопление, сколько прочное связывание интраструктураль-

ной воды с внутриклеточными биоколлоидами; возможно сочетание процессов и развитие отека-набухания мозга, при котором свободная жидкость находится во внеклеточном и внутриклеточном пространствах [4]. В зарубежной литературе общепринято деление отека на два основных вида.

Первый вид — цитотоксический отек мозга. Характеризуется перераспределением воды из межклеточного во внутриклеточный сектор мозговой ткани, сохранностью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для белка. Одним из ведущих компонентов механизма развития цитотоксического отека принято считать нарушение функции клеточных мембран, выражающееся в параличе клеточных насосов, которые являются системами обеспечения водно-электролитного соотношения между отдельными секторами ткани. Другим существенным фактором развития цитотоксического отека мозга является вызванный нарушениями метаболизма рост внутриклеточной осмолярности.

Второй вид — вазогенный отек мозга. В происхождении его первичное значение придают повреждению ГЭБ, «прорыву» его для компонентов плазмы крови. Характерным признаком этого вида отека может считаться повышение проницаемости барьера для белка. Ведущими при вазогенном отеке мозга явля-

ются нарушения проницаемости сосудов, т.е. нарушения ГЭБ с переходом растворимых в воде макромолекул и составных частей плазмы крови сквозь эндотелий путем везикулярного (пиноцитозного) транспорта при открытии тесных межэндотелиальных контактов.

Такая классификация, предложенная И. Клатцо [9], завоевала всеобщее признание и легла в основу большинства исследований в области отека мозга. Многими авторами рассматривается возможность острого, подострого или хронического течения отека-набухания мозга. Говоря о локализации отека-набухания мозга необходимо отметить, что в большинстве случаев процесс подразделяется на перифокальный и генерализованный. В одних случаях очаговый процесс противопоставляют диффузному, в других — подчеркивают их сосуществование. Особого внимания заслуживает вопрос о локализации отека-набухания мозга применительно к серому и белому веществу головного мозга. В специальной литературе явно преобладают утверждения о том, что отек-набухание преимущественно поражает белое вещество. Однако это в большей степени относится к вазогенному отеку при повреждении ГЭБ, в частности, при опухолях головного мозга. При цитотоксическом отеке повреждается серое вещество. Остановившись на вопросах патогенетических механизмов отека-набухания мозга, хотелось бы обратить особое внимание на те его звенья, которые характерны для вазогенного отека.

Одним из основных факторов в циркуляторной системе, определяющих уровень кровяного давления в сосудах мозга, является центральное (или системное) артериальное давление и центральное (или системное) венозное давление, которые могут оказывать значительное влияние на уровень кровяного давления в микрососудах. В первом случае острая артериальная гипертензия, приводящая к срыву ауторегуляции и расширению мозговых артерий с попаданием в ткань мозга циркулирующих в крови биогенных моноаминов и нарушением функции ГЭБ, безусловно приводит к развитию вазогенного отека мозга. Центральное (или системное) венозное давление является другим фактором, который может оказывать значительное влияние на уровень кровяного давления в микрососудах мозга. Влияние системного венозного давления на кровяное давление в мозге значительно больше, чем влияние системного артериального давления. Повышение центрального венозного давления может быть важным фактором, определяющим уровень кровяного давления в микрососудах мозга и способствующим переходу воды из

крови в ткань мозга во время развития отека. При ограничении венозного оттока нарушается нормальное направление процессов проницаемости капилляров. При этом транскapиллярный транспорт работает и в венозном и в артериальном концах капилляров в направлении из сосудистого просвета в ткань, усиливая развитие отека [1]. Говоря об участии ГЭБ в механизме развития отека-набухания мозга, необходимо отметить, что, по мнению И. Клатцо [5], проницаемость стенок мозговых сосудов является их уникальным свойством, которое получило название ГЭБ и обеспечивает оптимальный гомеостатический контроль биохимической среды мозга. Были описаны четыре механизма перехода растворов через эндотелиальный барьер, из которых наиболее важным при опухолевом поражении головного мозга является повреждение плазматических мембран эндотелия.

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что для опухолевого процесса головного мозга характерно развитие перифокального, иногда полушарного вазогенного отека мозга с преимущественной локализацией в белом веществе. Однако в поздние стадии развития опухолевого процесса и в послеоперационный период не исключено развитие набухания мозга или сочетания процессов отека и набухания.

В связи с преимущественно вазогенной природой опухолевого отека для его разрешения в течение многих лет используют достаточно стандартный комплекс терапии. Исходя из весьма распространенных представлений о главенствующей роли цереброваскулярных расстройств в патогенезе отека-набухания мозга, многие авторы [1] рекомендуют для устранения названного состояния лекарственные препараты, нормализующие сосудистую проницаемость. По частоте применения на первом месте стоят кортикостероиды. Для борьбы с отеком-набуханием мозга чаще других применяют дексаметазон, метилпреднизолон. Эффект кортикостероидов связывают с их вазотропностью. В частности, дексаметазон обуславливает снижение проникновения меченого альбумина в мозг и уплотнение сосудистых стенок, нормализует ГЭБ, значительно повышает мозговое кровообращение и церебральный вазомоторный ответ, ускоряет венозный отток, понижает мозговое сосудистое сопротивление. Применение кортикостероидов приводит к снижению повышенной сосудистой проницаемости, вызванной брадикинином, трипсином, калликреином. Однако многочисленными рандомизированными исследованиями не было подтверждено эффективности кортикостероидов для снижения внутричерепного давления, при этом

достоверно доказано увеличение числа побочных эффектов (развитие инфекции, диабета, кровотечения).

Таким образом, положительное действие кортикостероидов нивелируется развитием иммуносупрессии с последующими инфекционными осложнениями, значительным повышением уровня сахара в крови, особенно у пациентов с сахарным диабетом, возможностью кровотечений [2,6].

Для устранения отека-набухания у больных с опухолями головного мозга весьма широко применяют осмотические диуретики. С их помощью снижение внутримозгового давления и улучшение мозгового кровотока достигается на 90–120-й минуте, после чего внутримозговое давление возвращается к исходному уровню или превышает его на 10–40 %. Ранее вопрос о целесообразности применения диуретиков при отеке-набухании мозга решался однозначно, в настоящее время мнения достаточно противоречивы. Необходимо отметить, что дегидратирующий эффект осмодиуретиков наблюдается только при интактном ГЭБ. Если он поврежден, то вводимые вещества попадают в мозг, и развивается противоположный эффект — «синдром рикошета». Большинство авторов, отмечая выраженный дегидратационный эффект осмодиуретиков, указывают, что обычно он является кратковременным, ведет к дегидратации главным образом в нормальной ткани мозга и к различным опасным осложнениям, в частности, к развитию «феномена отдачи». Кроме этого, применение осмотических диуретиков при осмолярности плазмы крови выше 310 мосмоль/л противопоказано [1, 7].

При набухания мозга терапия осмотическими диуретиками противопоказана, так как патогенетически необоснованна. При набухании осмолярность в клетках мозга резко повышается, отмечается массивный переход жидкости во внутриклеточный сектор и связь ее с внутриклеточными биокolloидами, а мозг в целом находится в состоянии водного дефицита. В связи с неравномерностью поражения мозга, введение мочегонных приводит к выведению воды из участков мозга с восстановившимся кровотоком и скоплению осмотически активных препаратов в наиболее поврежденных участках мозга. Введение гиперосмолярных растворов приводит к нарушению ГЭБ за счет увеличения межэндотелиальных щелей. Приведенные факты указывают на неэффективность и опасность дегидратационной терапии при набухании головного мозга [1, 7].

Предлагаемый комплекс лечения отека мозга у больных с опухолевым поражением будет не полным, если в него не включены препара-

ты, повышающие тонус венозных сосудов, тем самым улучшающие венозный отток из полости черепа. Так, свойством снижать повышенное ликворное и венозное давление, оказывая при этом противоотечное действие, обладает эуфиллин. Таким образом, эуфиллин предупреждает и уменьшает отек мозга. Однако ряд авторов [3,8] считают нецелесообразным применение эуфиллина как производного ксантина. В зонах ишемии, окружающих опухоль, фермент метаболизма ксантина подвергается трансформации из Д-формы (ксантиндегидрогеназы) в О-форму (ксантинооксидазу). Под ее влиянием при превращении гипоксантина в ксантин образуется супероксид (O_2^-) — высокореактивный кислородный радикал, который значительно активизирует пероксидное и гидропероксидное окисление липидов.

Учитывая вышесказанное, несомненно актуальным является разработка новых препаратов, для использования в комплексе интенсивной терапии отека головного мозга. Появление на фармакологическом рынке Украины нового отечественного противоотечного препарата L-лизина эсцината безусловно является своевременным.

В сыворотке крови соль L-лизина эсцината быстро диссоциирует на ионы лизина и эсцина с проявлением всех присущих эсцину фармакологических свойств как по их спектру, так и выраженности. Эсцин защищает от разрушения лизосомальными гидролазами гликозаминогликаны в стенках микрососудов и окружающей их соединительной ткани, нормализуя повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и оказывая антиэкссудативное, противоотечное и обезболивающее действие. Препарат повышает тонус сосудов, дает иммунокорригирующий и гипогликемический эффекты.

Материалы и методы. В нейрохирургическом центре ДОКТМО в период с 2001 по 2002 г. под наблюдением находились 524 пациента с опухолями головного мозга. В 2001 г. пролечен 261 больной, из них оперированы 192. С опухолями супратенториальной локализации было 178 пациентов, внемозговой — 55, внутримозговой — 123, оперированы — 158. С опухолями субтенториальной локализации было 45 больных, внемозговой — 10, внутримозговой — 35, оперированы — 34. Умерли 24 пациента, летальность составила 9,2%, послеоперационная — 10,4%. В протокол пред-, интра- и послеоперационной терапии отека мозга входило применение глюкокортикоидов, петлевых диуретиков, эуфиллина, в некоторых случаях во время операции и в ранний послеоперационный период проводили инфузию маннитола в дозе 0,5 г/кг.

В 2002 г. пролечили 263 больных, из них оперировали 199. С опухолями супратенториальной локализации было 198 пациентов, вне мозговой — 84, внутримозговой — 114, оперировали 175. С опухолями субтенториальной локализации было 34 больных, вне мозговой локализации — 5, внутримозговой — 29, оперировали 24. Умерли 18 пациентов, летальность составила 6,8%, послеоперационная — 6,5%. В протокол пред-, интра- и послеоперационной терапии отека мозга входило применение L-лизина эсцината по 10 мл за 2 сут до операции, в день операции 10 мл до удаления опухоли и 10 мл после окончания операции и перевода больного на самостоятельное дыхание. В ранний послеоперационный период в течение 2 сут больные получали 20 мл препарата, на 3-и сутки 10 мл. Применение L-лизина эсцината привело к снижению общей летальности в 2002 г. по сравнению с 2001 г. на 2,4%, а послеоперационной — на 3,9%. Терапевтическую эффективность L-лизина эсцината оценивали на основании клинических и инструментальных данных. Изучали соматический и неврологический статус, данные аксиальной компьютерной томографии (АКТ), ультразвукового обследования головного мозга (ЭхоЭС), биохимического исследования крови.

Состояние больных оценивали как относительно удовлетворительное у 5% пациентов (сознание ясное, у ряда больных отмечали незначительные мнестические нарушения). У 65% больных состояние было средней тяжести, уровень сознания — умеренное, периодически глубокое оглушение. Неврологический дефицит выражался в умеренной очаговой симптоматике с наличием гемипарезов, незначительных афатических нарушений, бульбарного синдрома, менингеального симптомокомплекса. В тяжелом состоянии находились 25% пациентов, сознание — глубокое оглушение, сопор, у ряда больных кратковременная поверхностная кома, хорошо поддающаяся медикаментозной коррекции. У всех пациентов определяли очаговую симптоматику, афатические нарушения, разные по степени выраженности бульбарный и менингеальный симптомы. У 5% пациентов состояние расценивали как крайне тяжелое, кома поверхностная, глубокая, требовалось проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких. При ЭхоЭС у больных определяли смещение срединных структур мозга (М-эхо) на 4–15 мм, количество дополнительных отраженных сигналов было повышено, особенно со стороны объемного образования, отмечали расширение основания срединного М-эхо комплекса до 8–14 мм, расщепление его вершины. У ряда больных в крайне

тяжелом состоянии при ЭхоЭС регистрировали сужение основания М-эхо до 3–4 мм, количество дополнительных отраженных сигналов не превышало 2. При проведении АКТ головного мозга объемное образование было окружено перифокальной зоной отека различной интенсивности и ширины, у ряда больных в тяжелом состоянии отек распространялся по белому веществу всего полушария, а у некоторых — носил диффузный характер. У 60% больных, находившихся в крайне тяжелом состоянии, при АКТ отмечали стертость границы между белым и серым веществом, желудочки принимали щелевидную форму, что могло свидетельствовать о преобладании набухания головного мозга.

Результаты и обсуждение. Применение L-лизина эсцината у больных с опухолями головного мозга в 2002 г. привело к снижению общей и послеоперационной летальности. Необходимо отметить, что неврологический дефицит у пациентов, находившихся в среднетяжелом состоянии имел тенденцию к регрессу уже перед оперативным вмешательством. Применение L-лизина эсцината у этих больных в предоперационный период и во время операции создает благоприятные условия для работы нейрохирургов. Интраоперационно отек мозга не развивался, что позволило избежать введения осмотических и петлевых диуретиков, кортикостероидов, не применять режима гипервентиляции. У пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии применение L-лизина эсцината не всегда приводило к столь очевидным положительным результатам, поэтому в ранний послеоперационный период большинству из них требовалось усиление дегидратационной терапии, применение ингибиторов протеаз, блокаторов кальциевых каналов и т.д. Очевидно, что свое максимальное действие L-лизин эсцинат оказывает у пациентов с преобладанием отека головного мозга, на что, как было сказано выше, и направлены его основные фармакологические воздействия. При набухании головного мозга, когда увеличение его объема связано с повышением внутриклеточной осмолярности и при сочетанной форме отека-набухания действие L-лизина эсцината не столь выражено.

Выводы. Применение L-лизина эсцината у пациентов с опухолями головного мозга приводит к уменьшению отека мозга и снижению общей и послеоперационной летальности. Этот эффект значительно более выражен у пациентов с преобладанием отека головного мозга, что позволяет рекомендовать L-лизин эсцинат при этой патологии.

Список литературы

1. *Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга* / Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А., Дроботько В.Ф. — К.: Здоров'я, 1997. — 228 с.
2. *Инсульт: Практ. руководство для ведения больных* / Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ж. ван Гейн и др.: Пер. с англ. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
3. *Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте* / Трещинский А.И., Глумчер Ф.С., Короткоручко А.А., Полищук Н.Е. // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 1998. — № 1. — С. 49–74.
4. *Квитницький-Рыжов Ю.Н.* Современное учение об отеке и набухании головного мозга. — К.: Здоров'я, 1988. — 184 с.
5. *Клатцо И.* Отек головного мозга // 5-й Междунар. симпозиум по мозговому кровообращению. — Тбилиси: Мецниереба, 1986. — 176 с.
6. *Хинтон Р.* Инсульт // Неврология : Пер. с англ. / Под ред. М. Самуэльса. — М.: Практика, 1997. — С. 293–317.
7. *Черний В.И., Городник Г.А.* Острая церебральная недостаточность. — К.: Здоров'я, 2001. — 425 с.
8. *Шлапак И.П., Пилипенко М.Н.* Вторичные системные нарушения при тяжелой черепно-мозговой травме, мониторинг внутричерепного давления, особенности анестезии и интенсивной терапии (Обзор лит.) // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2000. — № 1 (10). — С. 52 — 68.
9. *Klatzo I.* Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema / J. Neuropath. exp. Neurol. — 1967. — № 26. — P. 1–13.

Лікування набряку і набухання головного мозку L-лізином есцинатом у пацієнтів з пухлинами головного мозку

*Кардаш А.М., Черний В.І., Городник Г.А.,
Островой Є. Л.*

У нейрохірургічному центрі ДОКТМО протягом 2001-2002 рр. проліковано 524 пацієнта з пухлинами головного мозку. В 2001 р. — 261 хворий, загальна летальність

складала 9,2%, післяопераційна — 10,4%. До протоколу терапії набряку мозку увійшло використання глюкокортикоїдів, петлевих діуретиків, в деяких випадках — інфузія манітолу. В 2002 р. проліковано 263 хворих, загальна летальність складала 6,8%, післяопераційна — 6,5%. До протоколу терапії набряку мозку входило застосування L-лізину есцината по 10 мл за дві доби до операційного втручання, у день операції 10 мл до видалення пухлини і 10 мл після закінчення операції і переведення хворого на самостійне дихання. У ранньому післяопераційному періоді протягом 2 дб хворі отримували 20 мл препарату, на 3-ю добу — 10 мл. Застосування L-лізину есцината у пацієнтів з пухлинами головного мозку приводить до зменшення набряку мозку і зниженню загальної і післяопераційної летальності. Цей ефект значно більш виражений у пацієнтів з перевагою набряку головного мозку, що дозволяє рекомендувати L-лізін есцинат при цій патології.

Treatment hypostasis and swelling solutio L-lysini-aescinatis at patients with brain-growth

*Kardash A. M., Chernii V.I., Gorodnik G.A.,
Ostrovoy E.L.*

In neuro-surgical center КкКТМк during 2001 — 2002 was treated 524 patients with brain-growth. In 2001 — 261 patients, lethal outcome arranged 9,2%, postoperative lethal outcome — 10,4%. In report of therapy of brain-growth was included in use of glukokortikoides, loop diuretics, in some case — infusion of manitol. In 2002 — 263 patients, lethal outcome arranged 6,8%, postoperative lethal outcome — 6,5%. In report of therapy of brain-growth was included in use of L-lysini-aescinatis in draught 10 ml before two days to operation, in operation day — 10 ml before ablation brain-growth and when operation finished and patient translated in without assistance breathing. In earlier postoperative period on the interval two days patients received 20 ml of preparation, on third day — 10 ml. Application of L-lysini-aescinatis at patients with brain-growth adducing to decrease edema brain and lowering general and postoperative lethal outcome. This effect expressed noticeably greatly more at the patients with advantage edema brain, what is permitting to recommend L-lysini-aescinatis for this pathology.