

УДК 616.831 — 001 — 073.756. 8:681. 31:612.015:615.03

Компьютерно-томографические и биохимические изменения при тяжелой черепно-мозговой травме после применения актовегина

Кариев М.Х., Юлдашев Р.М., Мирзабаев М. Д., Тухтаев Н.Х.

Республиканский научный центр нейрохирургии, г. Ташкент, Республика Узбекистан
Ташкентский государственный медицинский институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, актовегин.

В результате изучения различных аспектов лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в последнее десятилетие в ведущих клиниках отмечено некоторое улучшение её исходов со снижением летальности до 30% и улучшением отдаленных функциональных результатов. Во многом это достигнуто благодаря внедрению новых высокоинформативных методов диагностики (компьютерной, магнитнорезонансной томографии) и так называемой агрессивной интенсивной терапии, которая основывается на знании патофизиологических механизмов ЧМТ, начиная с первичного травматического воздействия и последующего каскада патологических реакций [8].

Ключом к дальнейшим успехам в лечении тяжелых травматических повреждений мозга является понимание сути молекулярно-клеточных механизмов, вовлекаемых в патогенез травматического повреждения, который в настоящее время рассматривается как сочетание первичных и вторичных структурно-функциональных повреждений [5,7]. Среди вторичных явлений по своей значимости и влиянию на исходы ЧМТ ведущее место занимает гипоксия мозга. Последняя в силу особенностей биоэнергетического обмена в нервной ткани ведет к активации свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5].

В настоящее время существует достаточно эффективных схем медикаментозной терапии отека головного мозга. Опираясь на них, можно было бы повысить резистентность нервной ткани и сохранить ее функциональную активность при травматических повреждениях головного мозга. Однако остаются недостаточно ясными вопросы биохимической и компьютерно-томографической корреляции при применении раз-

личных медикаментов, обладающих антиоксидантной (АО) активностью.

Из большого числа препаратов, обладающих АО-активностью, особо выделяется актовегин за счет высокой проходимости через гематоэнцефалический барьер, широты спектра фармакологических эффектов и органотропности.

Цель работы — изучить взаимосвязь компьютерно-томографических изменений с показателями ПОЛ в динамике лечения больных с травматическим отеком головного мозга, обосновать применение актовегина для коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы. Обследовано 96 больных с тяжелой ЧМТ. Мужчин — 62, женщин — 34. Диагноз был установлен на основании результатов клинико-неврологических и компьютерно-томографических исследований. Всех больных оперировали в течение 1—3 сут после травмы по поводу внутричерепных гематом, вдавленных переломов костей свода черепа, отека-набухания мозга. КТ и специальные биохимические исследования проводили до операции, в течение 1-х, 3-х, 10-х и 21-х суток после операции. В ликворе и плазме крови изучали уровень малонового диальдегида (МДА) как наиболее стабильного показателя процессов перекисной окисления, указывающих на степень интоксикации организма [1], средне-молекулярных пептидов (СМП) [2], активность супероксиддисмутазы (СОД) [3], каталазы (КАТ) [4], являющихся внутриклеточными ферментами антиоксидантной системы, общую антиоксидантную активность (АОА) [6].

В зависимости от проводимой послеоперационной комплексной консервативной терапии больных разделили на 2 группы:

1-ю, сравнимую, группу составили 30 больных, получавших базисный комплекс фар-

мако-метаболических воздействий, направленный на коррекцию функционального состояния мозга;

2-ю, основную, — 66 больных, которым дополнительно к базисной терапии внутривенно на изотоническом растворе хлорида натрия вводили актовегин в дозе 1—2 г в сутки на протяжении 10 дней.

Результаты исследований обрабатывали статистически на персональном компьютере IBM-486 с использованием пакета программ "Stat Grafics" USA.

Результаты и обсуждение. Проведение компьютерно-томографических исследований у больных с тяжелой ЧМТ в динамике позволило выявить следующие изменения.

Практически у всех больных перифокальная зона пониженной плотности, окружавшая контузионные очаги или внутрочерепные гематомы, формировалась в первые 24 ч после ЧМТ. После операции в 1-е — 3-и сутки вокруг интраоперационных субстратов, отражавших вазогенный отек, образовалась гиподенсивная зона, хорошо различимая на КТ ($P=22\pm 2,4$ ед.Н). При этом выявлено, что зона пониженной плотности на КТ имела сообщение или соприкосновение с прилегавшими отделами желудочковой системы в виде гиподенсивной дорожки, по плотностным характеристикам не отличавшейся от отека головного мозга ($P=22\pm 2,4$ ед.Н). Эта дорожка обязательно проходила через белое вещество и прослеживалась обычно на нескольких КТ-срезах, что свидетельствовало о дренировании отечной жидкости через вентрикулярную систему.

У больных 1-й группы на 10-е сутки после операции отмечали уменьшение в 1,5—2 раза (по сравнению с предыдущим исследованием) размеров гиподенсивной зоны, визуализируемой на КТ вокруг очагов ушиба мозга ($P=36\pm 2,4$ ед.Н). У больных 2-й группы наблюдали значительное — в 2,5—3 раза (по сравнению с предыдущим исследованием) уменьшение размеров гиподенсивной зоны.

На 21-е сутки результаты КТ головного мозга оперированных больных обеих групп по плотностным характеристикам практически не отличались от нормальных ($P=34\pm 2,5$ ед.Н), что свидетельствовало об отсутствии явлений отека мозга.

Следовательно, проводимые исследования позволили выявить существенное положительное воздействие актовегина на динамику важнейших посттравматических КТ-изменений. Клинические наблюдения также показали, что под влиянием актовегина происходит не толь-

ко эволюция признаков отека-набухания мозга, но и кровоизлияний в мозговую паренхиму. Это свидетельствует о том, что при применении актовегина можно добиться нормализации гомеостаза ткани мозга, проявившейся в том числе и в положительных сдвигах КТ-изменений, как в смысле их временных характеристик, так и сугубо морфологических признаков.

Динамика КТ-изменений сочеталась с клинической симптоматикой. Так, до операции состояние больных характеризовалось различной степени нарушением витальных функций, сознания и грубыми неврологическими расстройствами. После операции отмечали постепенный регресс неврологической симптоматики.

Прежде чем перейти к анализу терапевтического действия актовегина на процессы ПОЛ, мы изучили его интенсивность в динамике проводимого лечения традиционным методом.

У больных 1-й группы при изучении показателей ПОЛ в ликворе и плазме крови до операции уровень МДА превышал нормальные значения в 5,8 и 6,5 раза соответственно (таблица). В 1-е сутки после операции интенсивность ПОЛ в ликворе снизилась (по сравнению с предыдущим периодом) в 2,1 раза, а в плазме крови сохранилась на том же уровне что и до операции. На 3-и и 10-е сутки после операции уровень МДА в ликворе отличался от нормальных значений в 2,6 и 1,7 раза, в плазме крови — в 3,5 и 2,4 раза соответственно. К 21 суткам в ликворе интенсивность ПОЛ превышала норму в 1,3 раза, в плазме крови — в 2,2 раза.

При анализе показателей СМП, отражающих степень эндотоксемии, у больных 1-й группы отмечали превышение этого показателя до операции в 1,72 раза, а в ликворе — в 1,62 раза. После операции в 1-е сутки в ликворе и крови уровень СМП превышал нормальные значения в 1,3 и 1,5 раза соответственно. На 3-е сутки уровень СМП отличался от нормальных значений в 1,2 раза в ликворе, в 1,15 раза — в плазме крови.

После 10-х суток показатель СМП в ликворе и крови не отличался от нормальных значений.

При изучении АО-системы у больных 1-й группы выявили следующие изменения. Вместо ожидаемого снижения активности ферментов АО-системы мы обнаружили обратное резкое повышение их уровня. В частности, до операции активность КАТ превышала норму в 2,25 раза в ликворе, а в плазме крови — в 2,72 раза, СОД в ликворе — в 2,82 раза, в плазме крови — в 2,79 раза. В 1-сутки после операции в ликворе и плазме крови значения СОД и КАТ

Таблица. Показатели динамики изменения ПОЛ—АОС в ликворе и крови в исследуемых группах до и после лечения

Сроки исследования	Ликвор					Кровь				
	ПОЛ, нмоль МДА/мл	СМП, УЕ	КТ, мкат/л	СОД, УЕ/мл	АОА общая, %	ПОЛ, нмоль МДА/мл	СМП, УЕ	КТ, мкат/л	СОД, УЕ/мл	АОА общая, %
До операции	0,52±0,01*	0,198±0,05*	63,76±3,21*	2,90±0,03*	58,13±4,26*	8,31±0,05*	0,364±0,07*	44,44±2,75*	6,11±0,15*	101,62±5,97*
1-е сутки после операции	0,24±0,02*	0,149±0,002*	52,81±1,72*	1,94±0,02*	65,20±3,13*	10,32±0,05*	0,397±0,02*	65,38±2,13*	7,75±0,36*	63,18±4,28*
3-и сутки после операции	0,23±0,01*	0,138±0,01*	49,17±2,20*	1,65±0,03*	72,12±5,10*	4,41±0,02*	0,268±0,01*	56,14±1,52*	4,83±0,22*	55,10±3,49*
10-е сутки после операции	0,15±0,01*	0,133±0,01*	36,34±2,26*	1,50±0,01*	78,24±4,69*	3,02±0,01*	0,255±0,02*	41,42±2,19*	3,19±0,11*	51,34±2,85*
21-е сутки после операции	0,12±0,01*	0,126±0,01*	31,82±2,81*	1,14±0,01*	82,11±5,40*	2,77±0,05*	0,248±0,01*	30,56±1,12*	2,78±0,14*	76,30±5,40*
10-е сутки после внутривенного введения актовегина	0,09±0,01	0,116±0,01	29,40±2,18	0,88±0,03	85,43±5,09	1,29±0,01	0,228±0,01	17,10±0,92	2,35±0,19	91,30±5,64
Контроль	0,09±0,002	0,115±0,01	28,34±1,26	0,85±0,03	87,1±5,11	1,26±0,05	0,225±0,02	16,34±0,45	2,19±0,11	86,3±4,19

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

практически не отличались от показателей предыдущего срока исследования. На 3-и сутки активность КАТ превышала нормальные значения в ликворе в 1,4 раза, в плазме крови — в 1,6 раза, СОД — в 1,35 раза и в 1,26 раза соответственно.

На 10-е сутки активность КАТ была выше нормы в 1,25 раза в плазме крови и соответствовала норме в ликворе. Активность СОД превышала нормальные значения в 1,2 раза в ликворе и соответствовала нормальным показателям в плазме крови.

К 21-м суткам исследования активность КАТ и СОД оказалась достоверно ниже нормы: в ликворе — в 1,3 раза, в крови — в 1,24 раза.

Как показали результаты исследований, на 10-е сутки лечения у больных 1-й группы изучаемые показатели находились за пределами контрольных значений. Однако эти данные были значительно изменены в сторону восстановления по сравнению с исходными данными до лечения. При исследовании этих же показателей у больных 2-й группы, которым в течение 10 дней в комплексную терапию включали акто-

вегин, все исследуемые показатели были в пределах нормальных значений (см. таблицу).

Аналогичным образом изменялась общая АОА в ликворе и плазме крови. У больных 1-й группы до лечения в ликворе уровень АО-активности был ниже, а в плазме крови — выше. Затем с увеличением срока лечения в ликворе отмечалась отчетливая динамика нарастания АОА, а в крови наоборот, угнетение её до 10-х суток и восстановление её до нормальных значений к 21-м суткам. У больных 2-й группы АОА на 10-е сутки была в пределах контрольных величин. Следовательно, можно полагать, что дополнительное включение в схему лечения больных с тяжелой ЧМТ актовегина способствует восстановлению клинических показателей через механизмы улучшения окислительно-восстановительных процессов в ликворе и крови.

Таким образом, наблюдается определенная закономерность между динамикой КТ-исследований и показателями синдрома перекисидации в ликворе и плазме крови у больных с тяжелой ЧМТ. Необходимо отметить, что у больных 1-й группы данные КТ-исследований к 21-

м суткам после травмы не в полной мере согласуются с изучаемыми показателями МДА, КАТ, СОД, АОА. Такое различие между данными КТ-исследования и биохимическими показателями нами расценивается как естественный процесс адаптации организма, когда морфологические субстраты практически восстанавливаются до уровня нормы, а молекулярные системы продолжают восстанавливать нарушенный гомеостаз в тканях. Это отражается сохранением на высоком уровне интенсивности ПОЛ и АО-системы.

В связи с этим, диктуется необходимость включения в комплексное лечение оперированных больных с тяжелой ЧМТ препаратов, повышающих АО-активность, снижающих интенсивность ПОЛ, поскольку сохранение высокого уровня ПОЛ может быть одной из причин развития травматической болезни головного мозга.

Выводы. 1. Выраженность отека головного мозга прямо пропорциональна степени интенсивности ПОЛ, СМП, снижению активности ферментов АО-системы.

2. Высокая интенсивность ПОЛ при тяжелой ЧМТ и в процессе лечения указывает на необходимость включения в комплексную терапию лекарственных средств, обладающих АО-действием.

3. Дополнительное включение в комплексную терапию актовегина способствует восстановлению клинических показателей через механизмы улучшения окислительно-восстановительных процессов в ликворе и крови.

Список литературы

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация определения метода перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — № 2. — 1988. — С.41—43.
2. Габриэлян Н.И. и соавторы. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клин. медицина. — 1981. — №10. — С. 38—42.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. — 1983. — №10. — С. 30—33.
4. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16—19.
5. Олешкевич Ф.В., Федулов А.С., Дарвазе М. Диагностика и тактика лечения очаговых травматических повреждений головного мозга / Тез. докл. 1-го Укр. съезда нейрохирургов. — К., 1993. — С. 89.
6. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело. — 1984. — №1. — С. 26—28.
7. Федулов А.С., Тетеркина Т.И., Олешкевич Ф.В. Динамика индивидуальных профилей асимметрии мозга у больных с черепно-мозговой травмой под влиянием лечения эмоксипином // Вопр. нейрохирургии. — 1992. — №4 — 5. — С. 17—19.
8. Черепно-мозговая травма: Метод. пособие для нейрохирургов, травматологов, невропатологов // Сост. проф. Фраерман А.П., Кравцов Л.Я., Грибков А.В., Степанова Н.П. — Нижний Новгород, 1998. — 28 с.

Компьютерно-томографические и биохимические изменения при тяжелой черепно-мозговой травмой после применения актовегина

Кариев М.Х., Юлдашев Р.М., Мирзабаев М. Д., Тухтаев Н.Х.

Обследованы 96 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Изучалась динамика компьютерно-томографических и биохимических изменений в ликворе и крови при традиционной терапии отека головного мозга и при использовании в качестве корректора метаболических нарушений актовегина. Результаты исследований показали, что включение в комплексную терапию актовегина способствовало более раннему восстановлению до нормальных значений КТ-изменений и показателей ПОЛ — АОС в ликворе и крови.

Computer Tomographic and Biochemical Changes Kuring Severe Cranioerebral Injury After Use kf Actovegin

Kariev M.Kh., Yuldashev R.M., Mirzabaev M.K., Tukhtaev N.Kh.

96 patients with a severe cranioerebral trauma were investigated. Kynamics of CT- and biochemical changes in a liquor and blood was studied at traditional therapy of a brain edema and at Actovegin using as the proof-reader of metabolic infringements . The results of researches have shown, that the inclusion in complex therapy of Actovegin promoted earlier restoration up to normal meanings of CT-changes and parameters of Lipide peroxidation-antioxidant system in a liquor and blood.

КОМЕНТАР

до статті Карієва М.Х., Юлдашева Р.М., Мірзабаєва М.Д., Тухтаєва Н.Х. "Компьютерно-томографические и биохимические изменения при тяжелой черепно-мозговой травмой после применения актовегина"

Питання лікування ЧМТ і їх наслідків досі залишається актуальним. Для оптимізації результатів лікування ЧМТ велике значення надається діагностиці, індивідуальному та раціональному підходу до медикаментозної терапії. В даний час серед розмаїття лікарських препаратів часто виникає питання правильного з точки зору етіології, патогенезу та клініки ЧМТ підбору лікарського засобу. У випадку ЧМТ внаслідок умов, які обмежують нормальні функції енергетичного метаболізму, виникає гіпоксія мозку, що призводить до травматичного набряку мозку, який діагностується на КТ у вигляді гіподенсивної перифокальної зони. Для зменшення набряку мозку з перших днів показане застосування препаратів, які впливають на біоенергетичні процеси в нервовій тканині, покращуючи метаболізм в головному мозку, мікроциркуляцію в судинному руслі через активацію антиоксидантних систем. Актовегін активує клітинний метаболізм шляхом посилення транспорту і накопичення глюкози та кисню, посилення внутрішньотканинної утилізації, що призводить до прискорення метаболізму АТФ і підвищення енергетичних ресурсів клітини. В умовах гіпоксії та при підвищеному споживанні енергії (зживлення, регенерація) актовегін стимулює енергетичні процеси функціонального метаболізму та анаболізму. Вторинним ефектом являється збільшення кровопостачання.

Автори роботи, ґрунтуючись на молекулярно-клітинних механізмах травми, даних КТ-обстежень в динаміці після ЧМТ, показують позитивний вплив застосування актовегіну для покращення репаративних процесів в головному мозку. На підставі даних статті та з точки зору фармакологічної дії препарату актовегін можна рекомендувати для застосування в комплексному лікуванні ЧМТ.

*Д-р мед. наук Цімейко О.А.
Інститут нейрохірургії
і.м.акад.А.П.Ромоданова АМН України*