

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Н.В.Говорова

Омская государственная медицинская академия; Омский научно-исследовательский центр СО РАМН; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Омск

У больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, которые дополнительно к стандартной терапии получали мексидол, улучшалась клиническая симптоматика, купировалось развитие постишемической энцефалопатии, повышались резервные возможности системы антиоксидантной защиты и снижался уровень ПОЛ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, мексидол

В настоящее время многочисленными исследованиями, посвященными проблеме тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), показана роль вторичных механизмов повреждения головного мозга, развивающихся практически сразу после первичной травмы мозга [1,4]. Запуск этих механизмов приводит к расширению очагов первичного травматического поражения, формированию новых патологических очагов и состояний, резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы.

К внутричерепным вторичным факторам повреждения мозга относят биохимические каскады, приводящие к церебральной ишемии, а также повышение внутричерепного давления. Ишемические каскады при ЧМТ, приводящие к нейрональной гибели, имеют универсальную природу: это эксцитотоксический — свободно-радикальный — кальциевый механизм, характерный для отсроченного нейронального повреждения любого генеза [3]. Оксидантный стресс протекает однотипно, действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов ПОЛ и тяжестью патологического процесса [2,4]. Поэтому терапия оксидантного стресса должна быть максимально ранней и максимально активной.

В этом отношении особый интерес представляет отечественный препарат “Мексидол”, обладающий антиоксидантной, мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессор-

ной активностью, а также вазо- и реопротекторным действием. В настоящем исследовании оценивали эффективность мексидола у больных с тяжелой ЧМТ с использованием комплекса клинических и лабораторных тестов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 114 пациентов обоего пола в возрасте 18-55 лет с тяжелой ЧМТ. Критериями отбора служили нарушение сознания (8 и менее баллов по шкале ком Глазго) в 1-е сутки после ЧМТ и отсутствие тяжелой фоновой и сопутствующей патологии. Больные были разделены на три группы: 1-я группа ($n=15$) — выжившие больные, которым к проводимой терапии добавляли мексидол в дозе 1200 мг/сут в виде непрерывной капельной инфузии в течение 7-10 сут; 2-я группа ($n=46$) — выжившие больные, которым в процессе лечения мексидол не вводили; 3-я группа ($n=53$) — невыжившие больные, не получавшие мексидол. Летальный исход у больных констатирован на 3-15-е сутки посттравматического периода (10.0 ± 5.6 сут).

Все больные получали комплексную интенсивную терапию с использованием общих и специфических компонентов. К общим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию газообмена (интубация трахеи, искусственная вентиляция легких), поддержание гемодинамики и

водно-электролитного баланса (инфузионная терапия), поддержание нутритивного статуса (раннее энтеральное питание сбалансированными смесями), профилактику и лечение нарушений системы гемостаза (низкомолекулярные гепарины, свежзамороженная плазма, антиагреганты), профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия). К специфическим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию мозгового кровообращения и метаболизма, предупреждение внутричерепной гипертензии и отека головного мозга. Для улучшения венозного оттока из полости черепа применяли положение с приподнятым головным концом кровати на 15–30° от горизонтальной плоскости. С целью уменьшения метаболических потребностей мозга проводили нейровегетативную защиту с использованием антигистаминных препаратов, бензодиазепинов, барбитуратов, а также по показаниям — опиоидов. Контрольная группа представлена 10 здоровыми добровольцами.

Для оценки функциональной активности мозга больных с ЧМТ использовали “Модуль мониторинга функции мозга” (“Микролюкс”). С помощью двух электродов, установленных в бипариетальном отведении (рис. 1), регистрировали амплитуду ЭЭГ и максимальную частоту спектра ЭЭГ. На мониторе визуально оценивали ЭЭГ-сигнал и его изменения во времени: наличие патологических комплексов, пароксизмальной активности, резкое увеличение или снижение амплитуды. Каждые 5 с определялось наличие и соотношение в спектре основных ритмов, данные представлялись на экране в виде гистограммы, по которой можно было объективно оценивать наличие и доминирование патологических ритмов (рис. 2).

Состояние ПОЛ и антиоксидантных систем (АОС) оценивали по уровню восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах [5,6] на 1, 3, 5, 7 и 9-е сутки посттравматического периода.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью параметрических и непараметрических методов с определением характера распределения, средней арифметической, среднего квадратичного отклонения и ошибки средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОЛ резко активировалось уже с 1-х суток посттравматического периода. Уровень ВГ в эритроцитах был статистически значимо ($p < 0.05$) повы-



Рис. 1. Мониторинг ЭЭГ с помощью “Модуля мониторинга функции мозга”.

шен у больных 3-й группы по сравнению с нормальным значением и показателями больных 2-й группы (табл. 1). Однако уже к 5-м суткам активность ВГ у больных 3-й группы снижалась ниже показателей контрольной группы ($p < 0.001$). Причиной снижения ВГ в эритроцитах может быть его расходование в реакциях утилизации АФК и продуктов ПОЛ, что отражает истощение АОС. У больных 2-й группы выявлена такая же динамика ВГ — повышение на 1-3-и сутки и снижение к 5-м суткам, однако активность ВГ не снижалась ниже показателей контрольной группы.

Активность ГР повышена у больных 2-й и 3-й групп на протяжении всего периода исследования (табл. 2). Максимальные значения повышения ГР по сравнению с контролем — на 162% у больных 2-й группы и на 178% у больных 3-й группы — отмечены к 7-м суткам посттравматического периода.



Рис. 2. Изображение спектра основных ритмов (α , β , θ , δ) (гистограмма в правой части экрана).

Таблица 1. Уровень ВГ (ммоль/л) у больных в остром периоде тяжелой ЧМТ ($M \pm m$)

Группа	Срок ЧМТ, сут				
	1	3	5	7	9
Контроль	0.90±0.02				
1-я	2.57±0.71*	0.85±0.22	0.88±0.25	1.00±0.09	1.10±0.12
2-я	2.71±0.54**	2.57±0.35**	1.54±0.29**	1.48±0.13**	1.34±0.22**
3-я	4.73±1.15**	3.89±0.87**	0.86±0.05**	0.78±0.11**	0.55±0.14**

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p < 0.05$ по сравнению с *контролем, *1-й группой.

Таблица 2. Уровень ГР (ммоль/л×ч) у больных в остром периоде тяжелой ЧМТ ($M \pm m$)

Группа	Срок после ЧМТ, сут				
	1	3	5	7	9
Контроль	14.5±0.1				
1-я	16.9±2.8	16.5±2.1	17.1±1.8	16.5±2.2	16.4±2.3
2-я	21.8±3.7**	21.9±2.8**	23.2±1.9**	24.3±1.4**	24.5±1.9**
3-я	22.6±5.2**	23.7±3.4**	24.8±2.1**	26.7±2.5**	25.1±2.3**

У больных 1-й группы зарегистрировано повышение ВГ в 1-е сутки после травмы, в дальнейшем уровень ВГ оставался стабильным, снижения ВГ, как у больных 2-й и 3-й групп, не отмечалось. Активность ГР была повышена по сравнению с контрольной группой (на 113%) и снижена по сравнению с показателями больных 2-й и 3-й групп ($p < 0.001$). Все это свидетельствует о том, что инфузия мексидола снижает развитие оксидантного стресса и предотвращает истощение АОС.

Больные 2-й группы характеризовались более высокой амплитудой ЭЭГ на протяжении всего периода исследования, у них преобладали низкочастотные колебания. У больных 3-й группы амплитуда ЭЭГ была низкой, причем наименьшие значения отмечены у больных, умерших в течение первых 5 сут посттравматического периода. У больных 1-й группы на фоне лечения мексидолом прирост амплитуды ЭЭГ зарегистрирован уже с 3-4-х суток после травмы. Нами не отмечено наличия патологических комплексов и пароксизмальной активности в этой группе на протяжении всего периода исследования. Эти больные требовали меньших доз седативных препаратов и анксиолитиков. У них раньше восстанавливалось сознание, они переходили на самостоятельное дыхание и экстубацию в среднем

на 1.3 ± 0.5 сут раньше, чем больные 2-й группы.

Итак, острый посттравматический период тяжелой ЧМТ сопровождается увеличением активности процессов ПОЛ. Низкая емкость АОС клеток не может компенсировать резкой активации процессов ПОЛ и истощается к 5-м суткам посттравматического периода. Введение мексидола в дозе 1200 мг/сут с 1-х суток после травмы предотвращает резкую активацию ПОЛ и истощение АОС. Это сопровождается более ранним разрешением посттравматической энцефалопатии, восстановлением сознания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гайтур Е.И.* Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
2. *Мчедlishvili Г.И.* Отек головного мозга. Тбилиси, 1986.
3. *Семченко В.В., Войной А.Ю., Голецова З.Ш. и др.* Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым, 2003.
4. *Хлуновский А.Н., Старченко А.А.* Концепция болезни поврежденного мозга (методологические основы). СПб., 1999.
5. *Racker E.* // J. Biol. Chem. 1955. Vol. 217, N 2. P. 855-865.
6. *Sedlak J., Lindsey R.H.* // Anal. Biochem. 1968. Vol. 25, N 2. P. 192-205.