

МЕСТО КОРТЕКСИНА В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В НЕВРОЛОГИИ

Е. Р. Баранцевич, М. М. Дьяконов, А. И. Красноружский, Е. В. Мельникова, Е. Л. Пугачева, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец, И. Г. Шабалина, М. В. Шумилиа
 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

При критическом состоянии любой этиологии и патогенеза терапевтический успех зависит от выживаемости головного мозга. Проанализированы исходы лечения 120 больных с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения и тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой. Применение у данных больных в остром периоде препарата «Кортексин» приводит к снижению смертности, способствует регрессу очаговых неврологических симптомов и улучшению клинического состояния. Это служит основанием для использования кортексина в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

Реаниматологи под критическим состоянием понимают такое состояние пациента, при котором наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности систем организма, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичного или полного замещения [14]. Следует сказать, что этиологический фактор возникновения того или иного критического состояния отодвигается при этом на второй план, а главным в подходе к лечению патологического состояния является комплекс синдромологических расстройств, требующих максимально быстрой коррекции [2–7, 9, 10]. К таким синдромам критических состояний реаниматологи относят эндогенную интоксикацию, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, системную воспалительную реакцию, полиорганную недостаточность, гипоксические синдромы, синдромы нарушения гемодинамики, синдромы нарушения водно-электролитного гомеостаза, синдромы нарушения кислотно-основного состояния, синдромы внутричерепной гипертензии, гемостазиопатические синдромы, синдромы эндокринных нарушений и др.

Однако необходимо всегда иметь в виду состояние головного и спинного мозга у таких пациентов. Нам импонирует положение, что самой высокоорганизованной и самой ценной материей на планете является мозг человека, а все остальное, что составляет его организм (все органы и системы от макромолекулярно-биохимического уровня) направлено на оптимальное обслуживание мозга. По за-

конам обратной связи мозг, несомненно, оказывает регулирующее влияние на все органы и ткани организма. Такое понимание роли нервной системы определяет состав мультидисциплинарных бригад в реанимационных отделениях и блоках интенсивной терапии.

Из нейрофизиологии хорошо известно, что в головном мозге нет депонирования энергетического материала, и энергии достаточно только на 3–8 мин после прекращения доставки энергетических субстанций в мозг с кровью. В норме потребный дебит мозгового кровотока равен от 56 до 80 мл крови на 100 г мозгового вещества в 1 мин. Снижение церебрального кровотока до цифр менее 10 мл крови на 100 г мозговой ткани в 1 мин ведет к необратимым изменениям структур мозга за период менее 8 мин. Кровоток в 20–25 мл (иногда даже 40 мл) на 100 г мозговой ткани в 1 мин приводит к формированию обратимой ишемии (пенумбры). Морфологическая целостность клеток в зоне полутени (пенумбры) сохранена, однако синаптическая активность нейронов подавлена, и зона находится в состоянии грубой депрессии энергетического метаболизма или полного биоэлектрического молчания по данным электроэнцефалографии [7, 15]. Снижение мозгового кровотока до этих цифр приводит к стремительному снижению потребления кислорода, несмотря на активацию его экстракции. На участках пенумбры теряется электрическая активность нейронов и глиальных клеток, происходит повреждение ионных насосов, а при продолжающейся ишемии

возникает необратимая гибель нейрональных структур — некроз. Зона пенумбры превращается в зону инфаркта за период от 3 до 6 часов, когда клинически формируется стойкий неврологический дефицит. В последующие часы и до 2–3 сут выраженность очагового неврологического дефицита может усугубляться присоединением постишемического отека и его вторичным компримирующим влиянием на нейроны и глию.

Достаточно хорошо изучен ишемический каскад при нарушениях мозгового кровообращения: снижение мозгового кровообращения вызывает ишемию, гипоксию и первичный ацидоз, который провоцирует выброс медиаторов возбуждения — аспартата и глутамата. Развивается глутаматная эксайтотоксичность, что означает гиперстимуляцию медиаторами возбуждения NDMA-рецепторов (N-метил-D-аспартата), провоцирующих дилатацию кальциевых каналов, массивное поступление кальция в клетки с последующей активацией протеаз и фосфолипаз. Гиперферментативная активность ведет к формированию нарушения целостности как самих клеточных мембран, так и структур мембран отдельных клеточных органелл, прежде всего, внутренних мембран митохондрий, что значительно усугубляет энергетические расстройства. Далее нарушается деятельность основных антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатион и др. Этот оксидантный стресс резко усугубляет мембранные нарушения и фосфолипазную активность, вызывает вхождение натрия и воды в клетку, что является основой цитотоксического постишемического отека. Активируется синтез оксида азота, который приводит к отеку эндотелиоцитов, выстилающих капиллярное русло, что уменьшает просвет артерий, вен, артериол и капилляров, усугубляя вторичные микроциркуляторные постишемические нарушения, расстраивается ауторегуляция церебральных артерий.

Поэтому при критическом состоянии любой этиологии и патогенеза терапевтический успех зависит от выживаемости головного мозга, так как в конечном итоге летальный исход всегда определяется смертью мозга. Прогноз и степень инвалидизации пациента напрямую зависит от времени и характера интенсивной терапии в первые минуты и часы критического состояния. Наряду с восстановлением функции дыхания и сердечной деятельности, срочной детоксикации при отравлениях, требуется применение нейропротекторных препаратов.

Из вышесказанного следует, что в реанимационных отделениях в штате мультидисциплинарной бригады должен быть невролог, задача которого следить за состоянием функций нервной системы и заботиться об адекватном снабжении головного мозга вне зависимости от основного патогенеза критического состояния, даже не связанного с первичной патологией мозга.

Основные лечебные мероприятия по защите мозга в условиях ишемии и гипоксии направляются на борьбу с гиперметаболизмом (надо осуществлять блокирование свободнорадикального окисления, перекисного окисления, ферментолиза, гиперкатаболизма, неадекватной дилатации кальциевых каналов) и гипометаболизмом (путем активации синтеза макроэргических фосфатов — АТФ, утилизации глюкозы, кислорода, метаболической поддержки).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы исходы лечения 120 больных в блоках интенсивной терапии и в отделениях реанимации. Половина больных была с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения в каротидном бассейне, другая половина — с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой. Дизайн исследования включал простую рандомизацию всех пациентов на 4 группы по 30 человек. Больные двух основных групп получали в комплексном лечении

Табл. 1. Общая характеристика пациентов при поступлении

Параметры	Ишемический инсульт		Черепно-мозговая травма	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Число больных	30	30	30	30
Средний балл NIHSS	13,5	13,3	13,1	13,5
Средний балл по шкале Рэнкина	4	3,9	4	4

отечественный препарат «Кортексин» в дозе 20 мг: по 10 мг в/м 2 раза в сут. Больные двух групп сравнения, которые получали базисную терапию без кортексина. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (от 50 до 80 лет), полу, тяжести состояния на моменты включения (табл. 1).

Ишемический характер инсульта, так же как и черепно-мозговую травму, устанавливали по данным анамнеза заболевания, исследованиям соматического и неврологического статуса по общепринятой методике при поступлении, на 3-, 7-, 11- и 30 сут с момента заболевания. Для объективной оценки тяжести состояния, выраженности неврологического дефицита и динамики клинических показателей использовали балльную шкалу инсульта Национального института здоровья (NIHSS); степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартель [16]. Диагноз подтверждали данными нейровизуализационных исследований: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. У части пациентов удавалось исследовать объем очага инфаркта в динамике, использовалась полуавтоматическая сегментация в программе Osiris 3.5.

Всем пациентам проводилась регистрация электроэнцефалограммы на 1-, 11- и 28 сут до и после введения кортексина. У всех больных при поступлении регистрировали ЭКГ для исключения острой сердечной патологии. Проводился общий анализ

крови и биохимический анализ сыворотки крови: уровень глюкозы, креатинина, печеночные трансферазы и др.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Biostat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений у пациентов с ишемическим церебральным инсультом и острой черепно-мозговой травмой с ушибом полюсов лобных и височных долей головного мозга при лечении кортексином в острейшем периоде заболевания показал его положительное влияние на очаговые неврологические симптомы (оценка по шкале NIHSS) и на общемозговые проявления (табл. 2 и 3). Более двух третей больных поступали в стационар в первые 3–6 часов с момента мозговой катастрофы.

Оценка функционального восстановления больных проводилась по шкале Рэнкина. Все пациенты были разделены на 2 подгруппы: с хорошим восстановлением (баллы 0–1) и умеренным/плохим восстановлением (баллы 2–4). Летальный исход наблюдался у 1 больного основной группы; смерть наступила на 2 сут после инсульта от несовместимого с жизнью инфаркта двух третей левого полушария головного мозга с явлениями дислокации ножек мозга и вторичных венозных диапедезных микрогеморрагий в стволе мозга. В группе сравнения летальный исход

Табл. 2. Динамика восстановления больных по шкале Рэнкина с ишемическим инсультом в каротидном бассейне

Сутки	Оценка по шкале Рэнкина	Основная группа, число больных	Группа сравнения, число больных
1	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	0 30	0 30
11	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	16 14	5 25
30	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	23 7	11 19

Табл. 3. Динамика восстановления больных по шкале Рэнкина с острой черепно-мозговой травмой

Сутки	Оценка по шкале Рэнкина	Основная группа, число больных	Группа сравнения, число больных
1	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	0 30	0 30
11	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	22 8	13 17
30	Хорошее (0–1) Умеренное и плохое (2–4)	27 3	18 12

наступил у 4 больных на 2–5 сут с момента инсульта также в результате обширности инфаркта полушарий головного мозга и отека с венозными диапедезными микрогеморрагиями в стволе мозга.

В основной группе пациентов, получавших кортексин, число больных с хорошим восстановлением на 11 сут в 3 раза превысило данный показатель в контрольной группе. На 30 сут с момента мозгового инсульта отмечено также достоверное улучшение динамики неврологического статуса в основной группе на 69%, а в группе сравнения — только на 33% (табл. 3).

У пациентов с острой закрытой черепно-мозговой травмой регресс очаговых неврологических и общемозговых симптомов был более быстрым и заметным в основной группе, получавшей кортексин, по сравнению с контрольной группой: на 11 сут с момента черепно-мозговой травмы хорошее восстановление наблюдали у 66% больных, а в группе сравнения — у 54%; на 30 сут хорошее восстановление отмечено у 91%, а в группе сравнения — у 54%.

При анализе динамики неврологического статуса по шкале NIHSS также отмечено лучшее восстановление в группе больных, получавших кортексин. Данные исследования электроэнцефалографии показывают благоприятное влияние кортексина на биоэлектрическую активность головного мозга как у больных с тяжелым ишемическим инсультом в каротидном бассейне, так и у пострадавших с тяжелым ушибом передних отделов головного мозга. На фоне терапии кортексином не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что применение кортексина в остром периоде инсульта в каротидном бассейне приводит к снижению смертности, способствует регрессу очаговых неврологических симптомов и улучшению клинического состояния пациентов. Эффект кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато лечение, тем лучше выражен результат. Это служит основанием для использования кортексина в условиях скорой помощи при первой встрече врача с пациентом и в отделениях нейрореанимации. То же относится и к пострадавшим с острой закрытой черепно-мозговой травмой с ушибом передних отделов полушарий головного мозга. Наше исследование подтвердило безопасность кортексина и отсутствие его отрицательного влияния на основные жизненные показатели: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру тела, а также лабораторные по-

казатели крови: содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, креатинина, печеночных трансаминаз в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюшенко С. А. Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Материалы российской научной конференции. — СПб., 1994. — С. 227.
2. Афанасьев В. В. Ноотропы в остром периоде черепно-мозговой травмы. Да или нет? (взгляд с позиций клинического фармаколога) // Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. — СПб., 2000. — С. 15.
3. Вознюк И. А. Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения: гемодинамика и нейроморфология: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2000. — 42 с.
4. Ворлоу Ч., Денис М., Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
5. Герасимова М. М. Влияние кортексина на иммунологические показатели в остром периоде ишемического инсульта // Кортексин. — Terra Medica Nova. — 2003. — № 1 (приложение). — С. 13–14.
6. Громова О. А. Нейрометаболическая фармакотерапия. — М., 2000. — 53 с.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
8. Кортексин. Пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2006. — 224 с.
9. Мельникова Е. В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2007. — 41 с.
10. Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб., 2002. — 78 с.
11. Скоромец А. А., Стаховская Л. В., Белкин А. А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Инсульт. — Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2008. — Вып. 22 (приложение). — С. 32–38.
12. Скоромец Т. А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 42 с.
13. Скороходов А. П., Кабанцев Ю. А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилом // Неврол. вестн. — 2001. — Т. 33, № 3–4. — С. 59–60.
14. Федин А. И., Румянцева С. А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. — М., 2002. — 256 с.
15. Янишевский С. Н. Сравнение различных схем нейрометаболической терапии в острой стадии ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 23 с.
16. Harald M. Scales and Scores in Neurology. — Stuttgart, New York: Thieme, 2004. — 448 ps.
17. Herndon R. M. Handbook of Neurologic Rating Scales. — New York: Demos Vermande, 1997. — 266 ps.