

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Шокин М. Н., Власов А. П., Ховряков А. В.

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», медицинский институт, Саранск, Россия (430005 Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: [dep-general@adm.mrsu.ru](mailto:dep-general@adm.mrsu.ru)*

---

Черепно-мозговая травма занимает первое место в структуре всей нейрохирургической патологии и является наиболее частой причиной смерти и инвалидности взрослого населения. Ведущие патогенетические синдромы черепно-мозговой травмы – гипоксия и локальная ишемия мозга. Активация процессов перекисного окисления липидов и сопряженное снижение антиоксидантной активности мозга, ликвора, крови – прямое следствие гипоксии и ишемии. В настоящей работе проведено исследование динамики показателей гипоксии головного мозга в цереброспинальной жидкости у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой на фоне проводимой базовой терапии и с дополнительным использованием антиоксидантных препаратов. Согласно полученным данным, с первых суток отмечается неуклонный рост всех показателей гипоксии с максимальным повышением на пятые сутки и стабилизацией к десятым, что характеризует повреждение головного мозга. Доказано, что раннее начало антиоксидантной терапии способствует формированию защитно-приспособительных реакций на уровне мембран клеток мозга, что предотвращает активацию перекисного окисления липидов и является эффективным методом профилактики вторичного гипоксического поражения вещества головного мозга при черепно-мозговой травме.

---

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, гипоксия, перекисное окисление липидов, цереброспинальная жидкость, мексидол.

## CLINICAL PATOGENETIC ASPECTS ANTIOXIDANT THERAPY IN THE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Shokin M. N., Vlasov A. P., Khovryakov A. V.

*N. P. Ogarev's Mordovian State University, medical institute, Saransk, Russia (430005 Russia, Republic Mordovia, Saransk of street Bolshevist, 68), e-mail: [dep-general@adm.mrsu.ru](mailto:dep-general@adm.mrsu.ru)*

---

The traumatic brain injury is the first in the structure of the entire neurosurgical pathology and is the most common cause of death and disability in adults. Cerebral hypoxia and local ischemia is the leading pathogenetic syndromes of the brain injury. Activation of lipid peroxidation and conjugate reduction of antioxidant activity of the brain, cerebrospinal fluid, blood is a direct consequence of hypoxia and ischemia. In this paper we study the dynamics of the cerebral hypoxia in cerebrospinal fluid in patients with severe traumatic brain injury on the background of basic therapy and with the additional use of antioxidant drugs. According to the study, from the first day has been a steady increase of all indicators of hypoxia with a maximum increase on the fifth day and stabilization to the tenth day that characterizes the brain damage. Proved, that earlier initiation of antioxidant therapy promotes formation protective adaptive reactions at the level of the cell membranes of the brain cells, that prevents activation of lipid peroxidation and is effective method of preventing secondary hypoxic damage of the brain in traumatic brain injury.

---

Keywords: traumatic brain injury, hypoxia, lipid peroxidation, cerebrospinal fluid, mexidol.

### Введение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа нейрохирургических и в особенности нейротравматологических больных. В нашей стране ежегодно получают повреждения головного мозга свыше 1 млн 200 тысяч человек, из которых 50 тысяч больных погибают и почти треть остаются инвалидами. При этом черепно-мозговая травма составляет от 25 до 40 % от общего травматизма [5].

Острая черепно-мозговая травма коварна последствиями, так как предсказать исход даже самых легких ее форм не всегда представляется возможным. В ответ на механическую травму головного мозга возникает совокупность патологических процессов, закономерно изменяющихся во времени и взаимодействующих между собой [6].

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. Запуск этих механизмов приводит к расширению очагов первичного травматического поражения, формированию новых патологических очагов и состояний, резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы [1, 3, 6].

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 [4, 7]. Оксидантный стресс протекает однотипно и действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и тяжестью патологического процесса [2, 3, 7]. Поэтому терапия оксидантного стресса должна быть максимально ранней и максимально активной [8].

Вследствие этого большую роль в борьбе с гипоксией головного мозга играют препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, сочетающие, как правило, антирадикальное действие с антигипоксантами активностью [8].

В этом отношении особый интерес представляет отечественный препарат мексидол, обладающий антиоксидантной, мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также вазо- и реопротекторным действием.

**Цель исследования:** изучить влияние мексидола на показатели гипоксии головного мозга в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе реанимационного отделения ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница».

Обследовано 28 пациентов обоего пола в возрасте 21–43 лет с тяжелой ЧМТ. Критериями отбора служили нарушение сознания (8 и менее баллов по шкале комы Глазго) в 1-е сутки после ЧМТ и отсутствие тяжелой фоновой и сопутствующей патологии.

Больные были разделены на две группы:

-1-я группа (n=13) – больные, получающие базовую терапию тяжелой черепно-мозговой травмы;

-2-я группа (n=15) – больные, которым к проводимой терапии добавляли мексидол в дозе 800 мг/сут в виде непрерывной капельной инфузии в течение 10 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, свежезамороженная 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 [5].

В качестве выявления возможной гипоксии вещества головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме использовали динамические показатели активности ферментов креатинкиназы (КК) (нормальные величины в ЦСЖ 0,0-5,0 МЕ/л) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (нормальные величины в ЦСЖ 5,0 - 40,0 МЕ/л), а также содержание молочной кислоты (лактата) (нормальные величины в ЦСЖ 1,1–2,8 ммоль/л) в ликворе. Методы определения активности ферментов КК и ЛДГ – при помощи набора реагентов фирмы «HUMAN» и биохимического анализатора Labio 200. Метод определения лактата – при помощи тест-полоски Accutrend BM-Lactate от компании «Roche».

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Excel путем расчета средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Для оценки достоверности различий двух величин использовали параметрический критерий Стьюдента (t). Критический уровень значимости при этом принимали равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Лабораторные исследования имеют два преимущества перед другими диагностическими средствами. Во-первых, прогнозирование исхода на основе клинических данных очень

субъективно и часто нереально. Во-вторых, хотя современные компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс технически позволяют определять малые по объему повреждения ЦНС, но они не могут дифференцировать эти повреждения и судить, обратимы они или нет. В связи с этим были проанализированы динамические показатели гипоксии головного мозга, характеризующие степень его повреждения. Наиболее распространенными тестами для прогнозирования клинического исхода при посттравматической гипоксии являются определение лактата, ЛДГ, КК в цереброспинальной жидкости.

При статистическом анализе показателей посттравматической гипоксии ликвора (лактат, ЛДГ, креатинкиназа) группы больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, получающих комплексную интенсивную терапию с использованием общих и специфических компонентов, были получены данные, отраженные в таблице 1.

Таблица 1

**Динамика показателей гипоксии ликвора**

Группа	Сроки ЧМТ, сут.								
	1-е			5-е			10-е		
	Лактат ммоль/ л	ЛДГ МЕ/ л	КК МЕ/л	Лактат ммоль/ л	ЛДГ МЕ/л	КК МЕ/л	Лактат ммоль/ л	ЛДГ МЕ/л	КК МЕ/л
Группа 1	3,5	38,1	13,5	6,5	52,4	13,6	6,0	48,4	13,1
Группа 2	3,8	37,7	14,1	2,5	22,3	10,5	1,6	14,4	7,5

Согласно этим данным, с первых суток отмечается неуклонный рост всех показателей гипоксии с максимальным повышением на пятые сутки и стабилизацией к десятым, что характеризует повреждение головного мозга.

Учитывая, что при тяжелой ЧМТ наблюдается гипоксия головного мозга, приводящая к снижению потребления кислорода и, как следствие, к переходу на анаэробный путь метаболизма, следует предполагать развитие лактатацидоза. Нормальные показатели рН ликвора 7,35–7,8. При нарастании метаболического ацидоза при ЧМТ (как правило, при этом нарастает и степень тяжести состояния больного) рН цереброспинальной жидкости смещается в кислую сторону и достигает  $7,12 \pm 0,2$ .

Согласно полученным данным, у больных первой группы отмечено нарастание уровня лактата на пятые сутки на 52 % ( $p < 0,01$ ) и незначительное снижение на десятые сутки на 8 % ( $p < 0,05$ ). У больных второй группы отмечено снижение уровня лактата к десятым суткам на 65 % ( $p < 0,03$ ).

Согласно полученным данным, у больных первой группы отмечено нарастание активности ЛДГ на пятые сутки на 20 % ( $p < 0,04$ ) и незначительное снижение на десятые

сутки на 7 % ( $p < 0,05$ ). У больных второй группы отмечено снижение активности ЛДГ на десятые сутки на 70 % ( $p < 0,01$ ).

Согласно полученным данным, у больных первой группы отмечено незначительное нарастание активности креатинкиназы на пятые сутки на 2 % ( $p > 0,05$ ) и столь же незначительное снижение на десятые сутки на 7 % ( $p > 0,05$ ). У больных второй группы отмечено снижение активности креатинкиназы на десятые сутки на 50 % ( $p < 0,01$ ).

Одним из важнейших клинических проявлений нарушений функций ЦНС являются нарушения сознания. Оценка уровня сознания проводилась по шкале комы Глазго.

Согласно полученным данным, у больных первой группы отмечено незначительное нарастание уровня сознания на десятые сутки (0,5 балла). У больных второй группы отмечено нарастание уровня сознания на десятые сутки в среднем на 4,1 балла ( $p < 0,05$ ). Динамика средних показателей уровня комы представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня комы по шкале Глазго

Группа	Сроки ЧМТ, сут		
	1-е	5-е	10-е
Группа 1	3,6	3,8	4,1
Группа 2	3,7	5,7	7,8

Проведенные исследования показали, что острый посттравматический период тяжелой ЧМТ сопровождается увеличением активности процессов ПОЛ. Низкая емкость собственной антиоксидантной системы клеток не может компенсировать резкую активацию процессов ПОЛ и истощается к 5-м суткам посттравматического периода.

Введение в дозе 800 мг/сут с 1-х суток после тяжелой травмы мексидола, антигипоксанта прямого энергизирующего действия и проявляющего свойства антиоксиданта способствует формированию защитно-приспособительных реакций на уровне мембран клеток мозга, что предотвращает резкую активацию ПОЛ и истощение антиоксидантной системы и сопровождается более ранним повышением сознания.

Сравнение данных группы пациентов, которым вводили мексидол, и группы пациентов с базовой терапией показало, что курсовое применение препарата мексидол является эффективным методом профилактики вторичного гипоксического поражения вещества головного мозга при тяжелой ЗЧМТ и может быть рекомендовано для широкого комплексного использования в хирургических и в терапевтических реанимационных отделениях.

## Выводы

1. Максимальный терапевтический эффект мексидола наблюдается у больных с изначально повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов и истощенной антиоксидантной защитой, что указывает на значение окислительного стресса в патогенезе тяжелой ЧМТ.

2. Мексидол высокоэффективен при консервативной терапии тяжелых черепно-мозговых травм. Купируя окислительный стресс, мексидол способствует нормализации метаболизма мозга. На фоне лечения мексидолом у больных быстрее происходит восстановление интегративной способности головного мозга, которое заключалось в более полном и быстром регрессе нарушений сознания.

3. Мексидол способствует восстановлению потребления кислорода и глюкозы мозгом, снижает в ликворе уровень молочной кислоты, тормозит развитие постишемической гипоперфузии, уменьшает ацидоз.

### **Список литературы**

1. Арльт А. В. Сравнительное изучение влияния мексидола и верапамила на мозговой кровоток и артериальное давление / С. А. Куликова. / Материалы 55 регион. конференции по фармации, фармакологии и подгот. кадров. – Пятигорск, 2000. – С.176.
2. Архангельский В. В. Патогенез и патологоанатомическая характеристика черепно-мозговой травмы // Медицина 2003 г. – С.17.
3. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 2004. – С. 368.
4. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах // А. И. Арчаков. – М.: Наука 2000. – С. 252.
5. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. – М.: Антидор, 1998. – Т. 1–3.
6. Bullock M. R. et al. // Surgical Management of Traumatic Brain Injury 2002// Brain Trauma Foundation, USA.
7. Ikeda Y. Oxygen free radicals in the genesis of traumatic and pentumoral brain adema / J. N. Anderson, D. M. Long // Neurosurgery 2003.
8. Maas A. I. R. Current recommendations for neurotrauma // Current Opinion in Critical Care. – 2000. – 6: 281-292.

### **Рецензенты:**

Инчина Вера Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Козлов Сергей Александрович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии и анестезиологии имени профессора Н. И. Атясова медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск.