

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

И.Б. Савицкая, В.В. Никонов, А.В. Чернов, А.Ю. Павленко, А.В. Белецкий

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи

Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) погибает полтора миллиона человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. Частота ЧМТ в различных регионах Украины составляет от 2,3 до 4,2% в год, и за последние 10 лет возросла почти вдвое. Летальность при тяжёлой ЧМТ составляет 40–70%, а у выживших пациентов полное функциональное восстановление центральной нервной системы (ЦНС) наблюдается относительно редко [2, 10].

Высокая распространённость и неудовлетворительные во многих случаях результаты лечения делают тяжёлую ЧМТ чрезвычайно актуальной проблемой, особенно при ее сочетании с повреждением других органов и систем [1, 3].

Одной из основных проблем при тяжёлой ЧМТ является борьба с отёком головного мозга и вторичным ишемическим его повреждением, особенно у пациентов с клиническими проявлениями травматического шока [4].

В патогенезе повреждения мозговой ткани у пострадавших с сочетанной ЧМТ в острый и ранний периоды травматической болезни значительную роль играет чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и, как следствие, нарушение структурно-функциональных свойств мембран. Потребление кислорода нейронами в десятки раз превышает аналогичный показатель других тканей организма. Кроме того, головной мозг содержит большое количество липидов, составляющих около 50% массы его сухого вещества и являющихся субстратом ПОЛ [6, 8, 9].

Со времен создания теории оксидантного стресса в разных областях клинической медицины широко используются соединения, которые в той или иной степени устраняют дисбаланс между прооксидантным и антиоксидантным звеньями патогенеза заболевания организма и защищают его органы и ткани от свободнорадикальных повреждений. На современном этапе внимание привлекают производные 3-оксипиридина, которые, кроме антиоксидантного действия обладают антигипоксическим, антистрессорным, противосудорожным, анксиолитическим и дезинтоксикационным эффектами. Они широко используются в неврологии, интенсивной терапии кардиологии, офтальмологии, хирургии [5, 7].

Учитывая доказанное экспериментальным путем защитное действие мексидола на белковые компоненты мембран клетки — рецепторы и ионные каналы, перспективным является его использование в нейроанестезиологии, а также изучение его антигипоксического, антиоксидантного, дезинтоксикационного, реологического, мембраностабилизирующего эффектов и влияния на церебральную гемоперфузию в комплексе интенсивной терапии у

пациентов с сочетанной ЧМТ в острый и ранний периоды травматической болезни.

Целью данного исследования явилось изучение эффектов нейропротекторного, вазоактивного, антиоксидантного, антигипоксического, дезинтоксикационного действия мексидола у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой.

Материал, объем и методы

В основе данного исследования лежит анализ данных результатов комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования и лечения 88 пострадавших с сочетанной ЧМТ. Условиями отбора для исследования было наличие у пациентов с политравмой тяжелых интракраниальных повреждений, подтвержденных ядерной магнитно-резонансной компьютерной томографией (ЯМРКТ). Критерием тяжести ЧМТ являлась шкала комы Глазго (ШКГ). Тяжелой считали ЧМТ у пациентов с уровнем нарушения сознания в предоперационный период 8 баллов и ниже. С целью создания репрезентативных групп обследуемых пациентов учитывались такие факторы, как тяжесть травмы, ее сочетанность, механогенез, сопутствующая патология, степень кровопотери, время с момента получения травмы, вид повреждения головного мозга, использование вазопрессоров.

Сразу после поступления пациентов в операционную им обязательно выполнялся центральный венозный доступ с целью проведения адекватной инфузионной терапии, все пациенты переводились на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В условиях внутривенной многокомпонентной программированной общей анестезии с ИВЛ на фоне введения миорелаксантов пациентам были выполнены urgentные оперативные вмешательства в зависимости от вида политравмы. При этом в структуре интракраниальных повреждений ушиб головного мозга с очагами контузии его паренхимы и внутричерепным кровоизлиянием был выявлен у 76 (86,4%), ушиб головного мозга без внутричерепных гематом у 10 (11,4%), диффузное аксональное повреждение у 2 (2,3%) пострадавших. При этом в острый период травматической болезни у всех больных имел место отек головного мозга разной степени выраженности и у 28 из них он был гемисферальным.

Длительность пребывания больных в операционной в среднем составила $161,2 \pm 25,7$ минут. После оперативного вмешательства все пациенты переводились в отделение интенсивной терапии. Учитывая коматозное состояние пострадавших, в первые 24 часа от момента травмы всем пострадавшим проводилась ИВЛ с поддержанием $PaCO_2$ в пределах 30-35 мм рт.ст.

В составе инфузионной терапии коллоиды и гиперосмолярные кристаллоиды применялись из

расчета 30-35 мл/кг в сутки. Нейровегетативная блокада проводилась по показаниям с применением препаратов бензодиазепинового ряда и барбитуратов.

В дальнейшем верификация отека головного мозга проводилась в динамике с помощью ЯМРКТ, офтальмоскопии и клинических данных.

Пациенты были распределены на две группы, которые достоверно не отличались по возрасту, антропометрическим данным, характеру и степени тяжести повреждений, механогенезу травмы, времени от момента травмы до поступления в стационар.

У пациентов первой группы ($n = 32$) лечение ЧМТ проходило в комплексе интенсивной терапии травматической болезни и было основано на стандартном подходе:

1. Положение в постели с возвышенным головным концом на $15-20^\circ$ для улучшения оттока венозной крови из полости черепа, предупреждая при этом избыточное разгибание головы. Начиная со вторых суток, при отсутствии противопоказаний, положение пациента изменялось каждый час путём поворота на бок.

2. Респираторная поддержка — ИВЛ в режиме нормовентиляции ($DO = 7$ мл/кг, $FiO_2 = 30\%$) частотным респиратором весь период коматозного состояния под контролем пульсоксиметрии. Замена интубационной трубки производилась каждые 2 суток (по показаниям — чаще), на 4–5 сутки выполнялась трахеостомия при необходимости длительной респираторной поддержки. Санация трахеобронхиального дерева проводилась несколько раз в день одноразовыми стерильными катетерами с использованием растворов «Декасан», диоксидин 1%, химотрипсин. Перевод на самостоятельное дыхание осуществлялся с использованием режима вспомогательной вентиляции лёгких.

3. Инфузионная терапия была направлена на поддержание нормогликемии, нормоосмии, нормоволемии. Основным препаратом для инфузии был изотонический раствор натрия хлорида с коррекцией уровня электролитов растворами калия хлорида 7,5%, натрия хлорида 10% и магния сульфата 25% под контролем уровня этих электролитов в крови и суточной моче. Общий объём инфузии назначался из расчёта 40 мл/кг в сутки с коррекцией патологических потерь по методу балансов. Для поддержания коллоидно-осмотического давления использовались препараты гидроксипропилкрахмала и модифицированной желатины в объёме 30% от общего количества вводимой жидкости. Основными критериями адекватности инфузионной терапии служило центральное венозное давление (ЦВД) и почасовой темп диуреза.

4. С целью коррекции гемодинамики при необходимости применялись симпатомиметики. Среднее артериальное давление удерживалось на уровне не менее 90 мм рт.ст. Учитывая чрезвычайно негативное влияние артериальной гипотензии на исход тяжелой сочетанной ЧМТ, пациенты, имевшие длительную

гипотензию в течение первых 3 суток заболевания, из исследования исключались.

5. Анальгоседация проводилась по показаниям с применением препаратов бензодиазепинового ряда, барбитуратов и наркотических анальгетиков.

6. Антибактериальные препараты применяли с учётом степени их проникновения через ГЭБ.

7. Сроки назначения энтерального питания у всех пациентов обеих групп были сопоставимы.

8. В острый и ранний периоды травматической болезни с целью борьбы с отёком головного мозга все пациенты получали раствор L-лизина эсцината в дозе 30–40 мг/сутки, глюкокортикоиды использовались в первые 2 суток пребывания в стационаре только для стабилизации гемодинамики.

Пациенты второй группы ($n = 56$) дополнительно к стандартной терапии получали мексидол — раствор для инъекций 5% в дозе 1200–1400 мг/сутки (по 600–700 мг 2 раза в сутки на 200 мл изотонического р-ра натрия хлорид 0,9%) в/в капельно. Глюкокортикоиды у них не применялись.

Таким образом, было обследовано 88 пострадавших с сочетанной ЧМТ: 56 (63,5%) мужчин и 32 (37,5%) женщины трудоспособного возраста, при этом пациентов в возрасте от 18 до 30 лет было 47, от 31 до 40 лет — 19, от 41 до 50 лет — 22 человека, что составило 53,4%, 21,6% и 25% от общего количества больных соответственно. При этом повреждение головного мозга при сочетанной ЧМТ было результатом ДТП в 70,5%, кататравмы в 18,1%, бытовой травмы в 8%, других причин в 3,4% случаев. В течение первого часа с момента получения травмы было доставлено 59,1%, от 1 до 2 часов — 31,8%, позднее 2 часов 9,1% пациентов. Распределение больных по сочетанности повреждений, варианты и количество которых оказывают непосредственное влияние на течение травматической болезни, представлено в табл. 1.

Из исследования также были исключены пациенты, у которых повреждения органов брюшной полости, грудной клетки и опорно-двигательного аппарата по шкале тяжести повреждений (AIS) относились к категории «травма критическая, выживание маловероятно». При этом тяжесть политравмы была сравнима в обеих группах и при оценке по шкале ISS составляла $28,17 \pm 5,62$ и $27,74 \pm 6,25$ баллов соответственно, тяжесть состояния при поступлении у всех больных по шкале ВПХ-СП превышала 21 балл, прогноз по шкале TS составил 10–13 баллов.

У всех больных в условиях пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии на фоне проведения клинической оценки состояния, полного лабораторного и инструментального обследования, исследовали такие показатели как активность процессов ПОЛ по данным хемилюминесценции плазмы крови, взятой из яремной вены, иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в сыворотке крови (GFAP, NSE), реоэнцефалография, интегральная тетраполярная реография.

Таблица 1

Распределение больных с политравмой по типу сочетанных с ЧМТ повреждений

Характер травмы	Группы	
	1-я (n = 32)	2-я (n = 56)
ЧМТ+А	2 (6,3%)	4 (7,2%)
ЧМТ+С	5 (15,6%)	11 (19,6%)
ЧМТ+Т	4 (12,5%)	6 (10,7%)
ЧМТ+Т+С	1 (3,1%)	3 (5,4%)
ЧМТ+А+С	8 (25%)	21 (37,5%)
ЧМТ+А+Т	7 (21,9%)	6 (10,7%)
ЧМТ+А+С+Т	5 (15,6%)	5 (8,9%)

Примечание: Травма: ЧМТ—черепно-мозговая. А — абдоминальная, С — скелетная, Т — торакальная

Все математические операции и графические построения выполнены с использованием программных пакетов «Microsoft Office XP Home, лицензия №00049-153-409-442». Все значения представленные в виде $M \pm \sigma$ (средней \pm стандартное отклонение). Для оценки достоверности отличий использовали t - критерий Стьюдента. При $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ отличия рассматривались как статистически достоверные. Достоверность результатов исследования была подтверждена обработкой полученных данных с помощью статистических программ «Microsoft Excel XP, лицензия №74017-640-0000106-57664» на персональном компьютере.

Результаты исследования

Тяжелая сочетанная ЧМТ в большинстве случаев встречается у мужчин трудоспособного возраста и является следствием ДТП. Степень тяжести политравмы при ней почти в 100% случаев определяется как тяжелая или крайне тяжелая, а прогноз, несмотря на синдром взаимного отягощения, в основном зависит от степени выраженности и динамики течения травматического отека головного мозга.

Проведенные исследования показали, что травматический отек головного мозга возникает в первые минуты с момента действия повреждающего фактора и прогрессирует в течение 24–48 часов, достигая своего максимума к концу 3 суток.

В некоторых случаях на фоне проводимой терапии возникает вторая волна отека, которая достигает своего пика на 5–6 сутки после травмы (в преимущественном большинстве случаев было отмечено у пациентов 1-й группы и сопровождалось длительным периодом пребывания на ИВЛ).

Клиническая эффективность

Положительный клинический эффект мексидола в целом был отмечен у 49 (87,5%) пациентов 2-й группы, проявлялся с начала раннего периода травматической болезни (конец 2 — начало 3 суток) с достоверной степенью его увеличения к концу второй недели пребывания больных в стационаре.

Терапевтическая эффективность препарата в отношении тех или иных синдромов подтверждается результатами анализа данных клинико-лабораторного обследования.

Влияние мексидола на степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пострадавших с сочетанной ЧМТ.

При изучении степени выраженности лейкоцитоза у пострадавших в 1-й группе до 3 суток пребывания в стационаре было выявлено достоверное ($p < 0,05$) его повышение по сравнению с данными во 2-й группе.

В дальнейшем данная тенденция сохранялась с достоверностью $p < 0,01$ на 5, $p < 0,05$ на 7, 9 и 14 дни госпитализации (табл. 2).

Таблица 2

Динамика лейкоцитоза у пациентов обеих групп

Сутки	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	11,67 \pm 2,99	10,08 \pm 0,89
3	14,91 \pm 4,89*	12,16 \pm 1,79
5	16,56 \pm 4,09**	12,67 \pm 2,46
7	16,40 \pm 5,30*	13,12 \pm 2,03
9	14,65 \pm 3,98**	11,65 \pm 1,30
14	14,11 \pm 4,28*	11,76 \pm 2,32

* — достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)
 ** — достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,01$)

При анализе показателей лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), уровня средне-молекулярных молекул (МСМ) выявлено, что у всех больных в первые сутки заболевания имела место интоксикация. У пациентов 1-й группы уровень этих показателей лишь к окончанию раннего периода травматической болезни еще превышал норму. Во 2-й группе отмечалось более быстрое снижение маркеров интоксикации, которые уже к концу второй недели достигали верхней границы нормы (табл. 3).

Влияние мексидола на основные показатели метаболизма у пострадавших с сочетанной ЧМТ. Значительная вариабельность основных показателей метаболизма у пострадавших при условии доказанной репрезентативности обеих групп сделала необходимым рассмотрение их взаимосвязи с клинической эффективностью мексидола.

При изучении степени выраженности гипопротемии у пострадавших 1-й группы было выявлено уменьшение уровня общего белка в сравнении со 2-й группой с достоверностью $p < 0,05$ на 7 сутки пребывания в стационаре (табл. 4), что, возможно, обусловлено большей выраженностью у этих больных синдрома эндогенной интоксикации.

При проведении анализа плазменной концентрации мочевины у всех пациентов было отмечено

максимальное ее повышение на 3-й день госпитализации, при этом статистически значимых отличий ее уровня между группами выявлено не было (табл. 5).

Известно, что повышение сывороточной концентрации АЛТ и АСТ в 2–2,5 и в 3–4 раза соответственно в острый период травматической болезни может свидетельствовать в пользу ее неблагоприятного прогноза.

При проведении анализа динамики трансаминаз независимо от структуры, сочетанности ЧМТ и наличия ранних осложнений травматической болезни у всех обследованных пациентов было выявлено повышение средних цифр АЛТ в течение первых 24 часов пребывания в стационаре в 1,5–2 раза. При этом статистически значимых отличий ее содержания в крови в первые 3 дня госпитализации выявлено не было.

Начиная с 5 дня интенсивной терапии у больных 1-й группы было отмечено достоверное ($p < 0,01$) повышение ее сывороточной концентрации в сравнении со 2-й группой, где она уже находилась в пределах нормы. В дальнейшем данная тенденция достоверно сохранялась на 7-й ($p < 0,05$), 9-й ($p < 0,001$) и на 14-й ($p < 0,01$) дни лечения (табл. 6).

Таблица 3

Динамика показателей эндогенной интоксикации у пациентов обеих групп

Сутки	ЛИИ, у.е.	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	9,3±0,76	9,2±0,67
3	8,3±0,72	6,6±0,95*
7	5,4±0,63	4,8±0,61
14	2,5±0,22	2,1 ±0,33
Сутки	МСМ, у.е.	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	0,64±0,051	0,65±0,024
3	0,57±0,038	0,48±0,035
7	0,48±0,075	0,37 ±0,018*
14	0,37±0,052	0,30±0,045*

* достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

Таблица 4

Динамика уровня общего белка у пациентов обеих групп

Сутки	Общий белок, г/л	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	61,70±7,84	61,16±6,29
3	56,78±3,78	56,42±4,49
5	57,32±2,17	57,29±5,23
7	60,43±2,31	63,29±3,42*
9	65,19±1,67	64,03±2,72
14	65,89±2,46	66,31±2,73

* - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

Таблица 5

Динамика уровня мочевины у пациентов обеих групп

Сутки	Мочевина, ммоль/л	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	5,72±1,22	6,86±2,07
3	6,86 ±2,01	8,13±3,43
5	6,07±1,59	7,31±2,75
7	5,99±1,26	6,59±1,79
9	6,01±1,18	6,25±1,55
14	5,65±1,15	6,13±1,29

Таблица 6

Динамика активности АЛТ в крови пациентов обеих групп

Сутки	АЛТ, мкмоль/час-мл	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	1,62±1,09	1,06 ±0,35
3	0,98±0,55	0,81±0,35
5	1,5±1,03**	0,64±0,29
7	1,07±0,98*	0,54±0,22
9	0,98±0,36***	0,54±0,19
14	0,98±0,51**	0,54±0,12

* - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

** - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,01$)

*** - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,001$)

Таблица 7

Динамика гликемии у пациентов обеих групп

Сутки	Глюкоза, ммоль/л	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	8,08±1,42	6,26±0,83***
3	6,93±0,99	5,74±0,80**
5	6,11±0,45	5,33±0,69***
7	5,34±0,44	5,17±0,59
9	5,08±0,70	5,09±0,55
14	5,06±0,58	4,88±0,65

** - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,01$)

*** - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,001$)

При изучении динамики АСТ у пострадавших обеих групп достоверной тенденции к увеличению или уменьшению ее активности, а также статистических отличий ее сывороточной концентрации выявлено не было.

При анализе билирубинемии независимо от сочетанности ЧМТ и наличия осложнений в течение всего периода обследования статистических отличий ее уровня у пациентов обеих групп выявлено не было, при этом средние значения общего билирубина находились в пределах нормы.

При проведении сравнительного анализа содержания глюкозы в крови в первые 24 часа пребывания в стационаре было отмечено повышение ее уровня в 1,5–1,8 раза в сравнении с верхней границей нормы. При этом была выявлена достоверная тенденция к увеличению уровня глюкозы в крови пациентов 1-й группы с достоверностью в 1-й ($p < 0,001$), на 3-й ($p < 0,01$) и на 5-й дни ($p < 0,001$) госпитализации (табл. 7).

Влияние мексидола на проницаемость ГЭБ.

С целью оценки влияния мексидола на проницаемость ГЭБ и возможности предупреждения

вторичной гибели нейронов мы провели клинико-иммунохимический мониторинг проницаемости ГЭБ у пациентов обеих групп.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что концентрация GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) при поступлении и в первые 24 часа пребывания в стационаре у всех обследуемых пострадавших достоверно не различалась.

При изучении динамики уровня GFAP в крови была выявлена тенденция к его снижению у пациентов 2-й группы с достоверностью $p < 0,05$ на 3, 7, 9 и 14 дни госпитализации (табл. 8).

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что концентрация NSE при поступлении и в первые 24 часа пребывания в стационаре у всех обследуемых пострадавших достоверно не различалась.

При изучении динамики уровня NSE (нейро-специфическая енолаза) в крови была выявлена тенденция к снижению у пациентов 2-й группы с достоверностью $p < 0,05$ на 3, 7, 9 и 14 дни госпитализации (табл. 9).

Таблица 8

Динамика GFAP у пациентов обеих групп

Сутки	GFAP, нг/мл	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	10,5±3,6	11,2±3,1
3	9,7±2,6	7,8±1,9*
7	11,6±2,8	9,8±2,9*
9	15,8±3,5	10,7±2,5*
14	16,1 ±3,1	10,2±2,4*

* - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

Таблица 9

Динамика NSE у пациентов обеих групп

Сутки	NSE, иг/мл	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	15,8±2,5	16,0±3,2
3	21,9±3,4	17,1±2,7*
7	16,5±2,6	13,3±1,9*
9	15,8±3,5	10,4±1,8*
14	16,3±2,9	10,5±2,1*

* - достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

Таблица 10

Динамика показателей ХЛ плазмы у пациентов обеих групп

Сутки	Мах, имп/с	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	334±43,7	286±35,2
3	319±38,8	247±26,2*
5	272±32,6	229±28,4*
Сутки	S, имп	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	30117±1714,32	28878±1502,65

3	29771±1548,68	24337±1346,81*
5	24662±1425,73	24118±1297,56
Сутки	Т, °	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	67±4,3	68±6,3
3	68±5,5	71±3,2
5	70±4,7	73±5,2*

* - достоверность отличия показателей между группами (p < 0,05)

Таблица 11

Динамика показателей РЭГ у пациентов обеих групп

Сутки	РСИ, Ом	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	0,077±0,011	0,076±0,010
3	0,078±0,011	0,085±0,013*
5	0,081±0,010	0,090±0,011*
Сутки	ИПО, %	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	73,7±4,4	75,1±5,2
3	70,7±4,9	63,5±3,6*
5	69,0±3,8	61,3±4,2*
Сутки	РДИ, %	
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 56)
1	75,8±5,2	76,3±4,7
3	72,6±3,9	67,2±4,1
5	72,1±4,4	66,9±5,3*

* - достоверность отличия показателей между группами (p < 0,05)

Таблица 12

Параметры центральной гемодинамики у пострадавших обеих групп

Показатель	Группа	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки
		УО, мл	1-я	54,7±4,2	58,4±6,5
	2-я	56,4±3,6	59,1±2,6	60,7±4,2	68,4±3,5
МОК, л/мин	1-я	5,6±0,6	5,8±1,1	6,3±0,4	6,4±0,6
	2-я	5,5±1,4	5,9±0,8	6,3±0,6	6,4±0,5
ОПСС, дин/(с·см ⁵)	1-я	1324±33,4	1329±49,6	1354±37,6	1221 ±38,5
	2-я	1387±29,8	1225±25,1	1242±41,8	1127±82,3

Таблица 13

Динамика показателей МНСН у пострадавших обеих групп

Группа	Сутки				
	Поступление	1	2	3	5
	МНСН, фл				
1	95,9±0,8	113,1±2,2*	101,1±1,5*	98,4±1,5*	93,1±1,1
2	96,1± 1,2	92,2±1,6	87,6±1,1	88,9±0,95	90,9±1,1

*- достоверность отличия показателей между группами ($p < 0,05$)

Влияние мексидола на активность ПОЛ и ее динамику у пострадавших с сочетанной ЧМТ. При проведении сравнительного анализа данных хемолюминесценции (ХЛ) плазмы крови пациентов с сочетанной ЧМТ (табл. 10) в первые 24 часа госпитализации было выявлено повышение интенсивности активации ПОЛ. Средние показатели максимума индуцированного свечения составили у всех обследуемых пострадавших $Max = 302 \pm 35$ имп/с, а светосумма за 180 с $S = 29436 \pm 1142$ имп.

Средняя величина угла τ , который отображает способность антиоксидантных систем организма, составила $67 \pm 5,4^\circ$. При изучении динамики параметров ХЛ плазмы крови была выявлена тенденция к снижению максимального индуцированного свечения с достоверностью $p < 0,05$ на 3-и и 5-е сутки у больных 2-й группы, тенденция к снижению показателя светосуммы с достоверностью $p < 0,05$ на 3-и сутки во 2-й группе и тенденция к увеличению величины угла, индуцированного вспышкой наиболее слабого свечения с достоверностью $p < 0,05$ на 5 сутки проведения интенсивной терапии также у пострадавших 2-й группы.

Влияние мексидола на состояние церебральной гемодинамики у пострадавших

с сочетанной ЧМТ. При изучении у пострадавших с сочетанной ЧМТ особенностей церебрального кровообращения с помощью реоэнцефалографии (РЭГ) было выявлено существенное его снижение. Страдало артериальное кровонаполнение головного мозга, наблюдалось повышение тонуса сосудов сопротивления, что способствовало замедлению формирования первого пика реограммы, снижению его амплитуды, повышению индекса периферического сопротивления (ИПО).

Реографический систолический индекс реоэнцефалограмм (РСИ) больных был уменьшен почти на 40%, что свидетельствовало в пользу высокой вероятности угрозы появления вторичных ишемических осложнений после травмы головного мозга. У всех пострадавших регистрировали также признаки замедления венозного оттока, на что указывали высокие цифры реографического диастолического индекса (РДИ), что свидетельствовало о высоком риске формирования отека мозга.

При проведении анализа параметров РЭГ было выявлено достоверное $p < 0,05$ повышение показателя РСИ и снижение ИПО у пострадавших 2-й группы на 3-и и 5-е сутки на фоне достоверного ($p < 0,05$) снижения РДИ на 5-е сутки госпитализации также у больных 2-й группы (табл. 11).

Влияние мексидола на состояние центральной гемодинамики у пострадавших с сочетанной ЧМТ.

При изучении параметров центральной гемодинамики статистически значимых отличий между группами выявлено не было (табл. 12).

На основании полученных данных об отсутствии достоверных отличий показателей центральной гемодинамики между группами был сделан вывод, что нарушение церебральной гемодинамики, которое регистрировалось у пострадавших с сочетанной ЧМТ в первые дни после травмы, не было обусловлено снижением сердечного выброса и общего сосудистого тонуса, а было связано с нарушением тонуса только мозговых сосудов, которое вызвала травма.

Влияние мексидола на состояние сознания у пострадавших с сочетанной ЧМТ. При оценке у больных с сочетанной ЧМТ состояния сознания по ШКГ было выявлено более быстрое его восстановление у пациентов 2-й группы с достоверностью $p < 0,05$.

Влияние мексидола на состояние мембран эритроцитов у пострадавших с сочетанной ЧМТ. Принимая во внимание идентичный подход к инфузионной терапии у пострадавших обеих репрезентативных групп, информативным в отношении состояния мембран эритроцитов является исследование среднего объема эритроцита (МНСН) (табл. 13).

Как видно из таблицы 13, на момент поступления все пострадавшие имели увеличение МНСН, прямо пропорциональное степени кровопотери.

Выявленная статистически достоверная ($p < 0,05$) тенденция к увеличению данного показателя у пациентов 1-й группы на 1-е, 3-и и 5-е сутки лечения свидетельствует в пользу меньшей стабилизационной устойчивости мембран эритроцитов

Обсуждение результатов исследования

В результате проведенного исследования нами установлено, что использование в комплексе интенсивной терапии сочетанной ЧМТ мексидола оказывает выраженный положительный клинический эффект.

Многие биологически активные вещества, играющие важную роль в мобилизации защитно-компенсаторных механизмов, в условиях нарушения сбалансированной саморегуляции организма могут приобретать патологические свойства, становясь «носителями» эндотоксикоза. К ним относятся продукты гиперпротеолиза и ПОЛ. Так, мексидол, имея в спектре своей фармакологической активности

стресс-протективное, противовоспалительное, действие и ингибирование свободно-радикальных процессов, способствует снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пострадавших с сочетанной ЧМТ.

Свое мембранопротекторное действие у пострадавших с сочетанной ЧМТ мексидол реализует путем воздействия на клетки органов и тканей как первично поврежденных в момент получения травмы, так и подверженных вторичным осложнениям. Особого внимания при этом заслуживают кардиомиоциты и гепатоциты.

Как видно из результатов обследования, в группе больных, где в комплексе интенсивной терапии применялся мексидол, отмечается его выраженный гепатопротекторный (динамика изменений АЛТ) эффект.

Реализация присущих мексидолу антигипоксического, антиоксидантного, мембранопротекторного эффектов на нейрональном и сосудистом уровне доказана достоверной стабилизацией проницаемости ГЭБ для нейроспецифических белков и уменьшением вторичного повреждения нейронов. Так, течение травматического отека головного мозга у больных с включенным в интенсивную терапию мексидолом характеризовалось его нарастанием в течение первых суток госпитализации с последующим постепенным регрессированием к 3-4 суткам.

При этом длительность коматозного состояния и необходимость в проведении ИВЛ были достоверно ниже во второй группе больных, получавших мексидол – 36-48 часов, у пациентов группы №1, не получавших мексидол, 4-5 суток. Феномена второй волны отека у больных группы №2 (мексидол) не наблюдалось. У этих пациентов наблюдалось более раннее восстановление вегетативных и когнитивных функций, что оказало значительное положительное влияние на течение и исход ЧМТ (летальность во 2-й группе составила 9,37%, что на 21,9% ниже, чем в 1-й (31,25%) и подчеркнуло ноотропный эффект мексидола

Избирательное вазоактивное влияние мексидола подтверждено улучшением показателей церебральной гемодинамики на фоне отсутствия статистически значимых изменений параметров центральной гемодинамики.

Улучшение в результате лечения гемоперфузионных характеристик может быть связано как с его нейропротекторным действием, так и с улучшением микроциркуляции в поврежденных областях головного мозга, что говорит об избирательности препарата.

Данные хемиллюминесцентного анализа у пациентов с сочетанной ЧМТ на фоне применения мексидола свидетельствуют в пользу снижения активности свободно-радикального окисления в ЦНС, что еще раз подтверждает его антигипоксическое и антиоксидантное действие.

Данные исследования среднего объема эритроцита свидетельствуют в пользу присущего мексидолу защитного эффекта клеток крови при механической травме, что подтверждено более выраженной стабилизирующей устойчивостью мембран эритроцитов по отношению к внутри-сосудистой волемической среде (комплекс инфузионных препаратов) у больных 2-й группы.

Заключение

Подводя итоги изучения применения мексидола в комплексе интенсивной терапии пострадавших с сочетанной ЧМТ, следует отметить, что спектр его клинической активности охватывает большинство звеньев патогенеза развития травматической болезни, улучшая ее течение и прогноз.

Оценка побочных эффектов и нежелательного действия мексидола не проводилась ввиду невозможности ее анализа в условиях политерапии (большого количества медикаментозных препаратов) у пациентов с политерапией.

Учитывая выраженную эффективность мексидола можно рекомендовать его для обязательного включения в комплекс интенсивной терапии пострадавших с сочетанной ЧМТ.

Литература

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Крензелок Э., Ерышев С.А. Побочные эффекты лекарственных веществ, возникающие при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики. *Скорая медицинская помощь*, № 1, 2004, с. 8-17.
2. Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Лукьянова И.Ю., Климанцев С.А., Силина Е.В. «Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте.» М-лы Конф. «Скорая медицинская помощь, 2009», СПб, 2009, с. 78-83.
3. Виноградов В.М. и др. Общие принципы фармакологической оптимизации работоспособности в обычных и сложных условиях. — В кн. *Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности*. М., 1980, с. 30-37.
4. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема. *Фармакол и Токсикол*, — 1985, № 3, с. 9-20.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. М., Медицинская книга, 2001, — 323 с.
6. Гусев Е.И., Никифорова А.С., Гехт А.Б., Лекарственные средства в неврологической клинике. М. «Медпресс-информ», 2003, 306 с.
7. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А., Янтарная к-та в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб, «Лань», 1998, 82 с.
8. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Издательство Петрозаводского университета, Петрозаводск, 1995, 365 с.
9. Неотложные состояния в неврологии. Труды Национального конгресса «неотложные состояния в неврологии» под редакцией Суслиной З.А., Пирадова М.А., 2009. М. Научный Центр Неврологии, 386 с.
10. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Новые возможности комбинированной нейропротекции при ишемическом инсульте. *Нейронауки: теоретические и практические аспекты*, Т. 3; № 1-2, 2007, с. 85-88.