

МЕКСИДОЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Б.М. Доронин, А.Ю. Летягин, О.Б. Тышкевич, В.Б. Доронин

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ) при отдаленных последствиях закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) проявляется органическими и функциональными расстройствами различной степени выраженности. В работе использован способ оценки степени ВЧГ по измерению расстояний между структурами ствола мозга с помощью магнитно-резонансной томографии. Расчет индекса рестрикции задней черепной ямки позволил сравнить данные 96 больных с ВЧГ, часть из которых получала Мексидол, и 28 здоровых добровольцев. Наблюдение велось в течение года с неврологическим обследованием в динамике. Сравнение групп больных между собой и с показателями здоровых лиц выявило достоверные отличия, выразившиеся в меньшей степени ВЧГ после проведения лечения Мексидолом. Исследование показало, что длительное курсовое применение препарата Мексидол является эффективным методом профилактики эпизодов повышения внутричерепного давления в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ и может быть рекомендовано для широкого использования как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Среди травматических поражений головного мозга наибольший удельный вес приходится на легкие закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ), к которым относятся сотрясение головного мозга и ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Устойчивый рост распространенности как легкой ЗЧМТ, так и связанных с ней последствий определяет актуальность этой проблемы в современной неврологии. Внимание специалистов привлекают клинические проявления в виде синдромов органического и функционального поражения нервной системы, возникающие и периодически обостряющиеся после острого периода ЗЧМТ [5, 6]. Негативное влияние перенесенной травмы на деятельность центральной нервной системы может увеличиваться с возрастом, усугубляя дезорганизацию интегративной работы мозга. В различные сроки после перенесенной травмы могут наблюдаться либо постоянное прогрессирование, либо эпизодические обострения слабовыраженной или невыраженной в остром периоде органической или функциональной симптоматики [12]. Характер и степень выраженности “болезни поврежденного мозга” обусловлены качественными изменениями и сниженными возможностями регуляции нейрофизиологических, нейроиммунных и нейроэндокринных процессов при последствиях ЗЧМТ [10]. Даже легкая ЗЧМТ сопровождается изменениями в холинергических медиаторных системах, микроструктурными повреждениями и гибелью определенного количества нейронов. Посттравматическая внутричерепная гипертензия (гипертензионно-гидроцефальный синдром) является результатом дисбаланса между ликворопродукцией и процессами абсорбции ликвора, что клинически проявляется головными болями, тошнотой, рвотой, приступообразными вегетативными пароксизмами. В связи с многосторонними иммунными, биохимическими и ликвородинамическими нарушениями при ЗЧМТ предлагаются различные концептуальные подходы для обеспечения адекватной нейропротекции.

Мексидол – 3-окси-6-этил-2-этилпиридина сукцинат – является препаратом из группы антигипоксантов, антиоксидантов и нейропротекторов. При лечении последствий ЗЧМТ он представляет интерес в связи с высокой эффективностью как нейропротектора и отсутствием прямого стимулирующего эффекта на кору головного мозга.

Целью настоящего исследования было определение клинической эффективности препарата Мексидол у больных с синдромом внутричерепной гипертензии (ВЧГ) в отдаленном периоде после легкой ЗЧМТ.

Материал и методы

Исследование проводилось в неврологических отделениях городских клинических больниц г. Новосибирска и медицинском консультативном центре Нижегородского Государственного медицинского университета. Под наблюдением находились 96 пациентов (78 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 16 до 25 лет, длительное время страдавших синдромом ВЧГ посттравматического генеза.

Обследуемые пациенты были разделены на две группы – основную и группу контроля. Основную группу составили 50 пациентов (42 мужчины и 8 женщин), контрольную – 46 (36 мужчин и 10 женщин).

Диагноз был верифицирован клиническим наблюдением в течение года, исследованием глазного дна, показателей ЭЭГ и ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗДГ), осуществляемой для определения состояния интракраниальных сосудов, проведением люмбальной пункции (у 10 больных) с манометрией во время процедуры. Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести и длительности заболевания, возрасту и сопутствующей патологии.

Томографическое исследование выполнялось на магнитно-резонансном (МР) томографе TOMIKON S50 Avance фирмы “BRUKER” (Германия), оснащенном сверхпроводящей магнитной системой с силой поля 0,5 Тесла. Для обследования использовалась головная катушка.

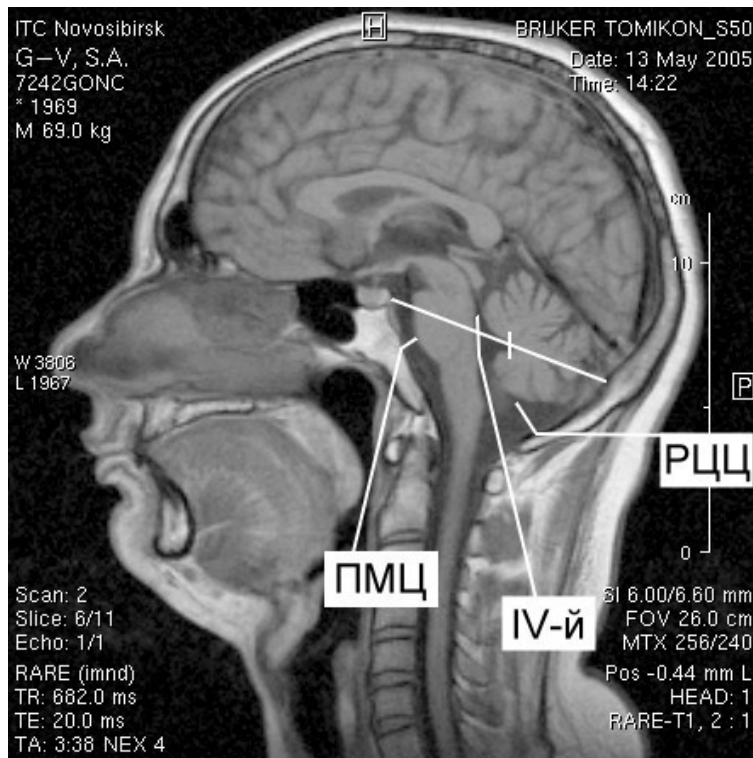
Группой сравнения при анализе показателей МР-томограмм стали 28 клинически здоровых добровольцев (19 мужчин и 9 женщин в возрасте от 17 до 25 лет), в анамнезе у которых не было черепно-мозговых травм, сосудистых, воспалительных и наследственных заболеваний головного мозга. Для определения линейных размеров и площадей использовались МР-томограммы в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскости. Углы изучались на сагиттальных МР-томограммах.

Для обработки изображений применялось вычислительное оборудование (Indy: CPU R4600 SC, 133 МГц) и специальное программное обеспечение (Para Vision) МР-томографа TOMIKON S50 Avance. Для определения линейных размеров, углов и площадей структур головного мозга использовались функции в окне ParaVision Image Display & Processing.

Расстояния измерялись с точностью 0,1 см (кроме размеров вертебральных артерий, для которых точность составляла 0,01 см), углы – с точностью 0,01°.

Проводились измерения передне-заднего размера предмостовой цистерны (ПМЦ), глубины ретроцеребеллярной цистерны (РЦЦ), передне-задних размеров IV желудочка (IVж) и задней черепной ямки (дистанция Z) (см. рисунок).

Рис. Методика определения линейных размеров, углов и площадей структур головного мозга



За показатель степени повышения внутричерепного давления был принят индекс рестрикции задней черепной ямки (ирЗЧЯ), представляющий собой отношение суммы перечисленных размеров ликворных пространств к дистанции Z, выраженный в процентах. Этот показатель рассчитывается по формуле: $\text{ирЗЧЯ} = (\text{ПМЦ} + \text{РЦЦ} + \text{IVж} / Z) \times 100 \% [2]$.

Всем пациентам назначалась традиционная медикаментозная терапия, включавшая дегидратационные, сосудистые и вентонизирующие средства. Пациенты основной группы в дополнение к традиционной терапии получали препарат Мексидол, который назначался сначала в виде 5 %-ного раствора по 2 мл внутримышечно или внутривенно 1 раз в день (курс – 10 инъекций), затем внутрь по 125 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 4 недель. Курсы повторялись с перерывом в 8 недель в течение года.

После завершения годового наблюдения и лечения проводилось повторное обследование больных.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар и последующем амбулаторном наблюдении больные предъявляли жалобы на головные боли, чаще приступообразные, локальные и диффузные, головокружения чаще несистемного характера, эпизоды атаксии вестибуло-мозжечкового характера. В неврологическом статусе наблюдались перманентные и пароксизмальные вегетативные нарушения и легкая рассеянная очаговая неврологическая симптоматика (нистагм, анизорефлексия и др.).

При морфометрическом исследовании контрольной группы был вычислен ирЗЧЯ для лиц без ВЧГ, который составил $31,23 \pm 1,65$ %. У пациентов основной группы ирЗЧЯ был равен $26,69 \pm 1,48$ %, контрольной – $26,93 \pm 1,46$ %.

На фоне проводимого лечения в обеих исследуемых группах отмечено улучшение самочувствия больных, уменьшение выраженности головных болей и вестибуло-атактических расстройств, у пациентов регрессировала очаговая неврологическая симптоматика. Однако у больных основной группы позитивная динамика регистрировалась на 7–10 дней раньше, чем в группе контроля, и достигнутые результаты имели более стабильные характеристики после окончания курса лечения. В контрольной группе после отмены лечения более часто регрессировались такие симптомы, как головная боль, тяжесть в голове, повышенная утомляемость.

Кроме того, у пациентов основной группы был отмечен регресс сопутствующих астено-вегетативных, астено-невротических и диссомнических нарушений, что, очевидно, обусловлено анксиолитическим, вегетонормализующим и легким транквилизирующим действием Мексидола.

Уже после первого курса лечения в основной группе отмечена позитивная динамика при исследовании ЭЭГ: определялось уменьшение исходно повышенной медленноволновой активности. Нормализующий эффект выражался прежде всего в снижении мощности в диапазоне θ -активности. В результате проведенного лечения мощность ЭЭГ в этом диапазоне не отличалась от нормальной. Аналогично протекали изменения биоэлектрической активности в δ -диапазоне. Исходно повышенный уровень мощности ЭЭГ в височных отведениях по завершении терапии с применением Мексидола уменьшался до нормальных показателей. Кроме того, в группе больных, получавших Мексидол, было отмечено значительное достоверное уменьшение быстроволновой активности, преимущественно в β -2-диапазоне. Градиент мощности α -ритма имел тенденцию к нормализации. В то же время в контрольной группе после первого курса лечения фоновая ЭЭГ оставалась без существенных изменений.

Ранее было показано, что ирЗЧР достоверно отражает состояние адаптации ликвородинамики, нарушений ее адаптации и уровень ВЧГ. Были выделены три степени выраженности ВЧГ с ликвородинамическими нарушениями на уровне большого затылочного отверстия: без достоверных нарушений (ирЗЧЯ = 28–33 %), с умеренно выраженными (ирЗЧЯ = 18–27 %) и выраженными нарушениями (ирЗЧЯ менее 17 %) [2].

У наблюдавшихся нами больных с отдаленными последствиями легких ЗЧМТ ликвородинамические нарушения при синдроме ВЧГ можно было отнести к умеренно выраженной степени. Более выраженные нарушения отмечались у пациентов с сосудисто-метаболическими очагами в белом веществе полушарий головного мозга, наличие которых коррелировало с более выраженными клиническими проявлениями данного синдрома. В основной группе пациентов отмечалось достоверное изменение комплексного показателя – ирЗЧЯ после 12 месяцев лечения (увеличение до $28,12 \pm 3,56$ %), у пациентов группы контроля существенной динамики ирЗЧЯ не наблюдалось ($27,01 \pm 2,36$ %). Эти данные свидетельствуют об эффективности Мексидола при длительной терапии гипертензионного синдрома в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ.

Как было установлено ранее, снижение адаптационных возможностей мозга обусловлено нарушениями проницаемости гематоэнцефалического барьера при интоксикациях, инфекциях, психоэмоциональном стрессе, нейроэндокринных изменениях [7]. В результате происходят нарушение ликвородинамики, повышение внутричерепного

давления, зачастую сопровождающиеся гидроцефалией [1]. Поражение нервной системы, тесно связанной с другими ведущими управляющими системами организма (нейроиммунной и нейроэндокринной), сопровождается снижением иммунной защиты мозга, “каскадом” биохимических нарушений, приводящих к преждевременной гибели сначала глиальных клеток, а затем и нейронов мозга [3]. Каждая стадия прогрессирования травматической болезни мозга наряду с нейроиммунными нарушениями сопровождается активизацией провоспалительных и торможением противовоспалительных цитокинов, развитием оксидантного стресса, нарушением адекватной работы мембран гематоэнцефалического барьера и клеток мозга [14]. Применение современных методов морфометрии при нейровизуализации с использованием МР-томографии позволяет адекватно решать задачу мониторинга уровня внутричерепного давления, необходимого при проведении лечения ликвородинамических нарушений.

Заключение

Таким образом, проведено длительное лонгитудинальное наблюдение за состоянием неврологического статуса больных с синдромом ВЧГ в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ. Получены расчетные морфометрические данные при МР-томографическом исследовании мозга указанной категории больных.

Сравнение данных основной и контрольной групп пациентов показало, что длительное курсовое применение препарата Мексидол является эффективным методом профилактики эпизодов повышения внутричерепного давления в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ и может быть рекомендовано для широкого использования как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И., Песин Я.М. *Мозг и жидкие среды организма. Новосибирск–Бишкек. 2005. 184 с.*
2. Зудин В.В., Летагин А.Ю., Лаптев В.Я. *Значение индекса рестрикции задней черепной ямки в диагностике внутричерепной гипертензии // Сибирский консилиум. 2005. № 5 (46). С. 19–21.*
3. Игнатьева Г.А. *Иммунная система и патология. Актуальные проблемы патофизиологии / Под ред. Б.Б. Мороза. М., 2001. С. 57–120.*
4. Островая Т.В., Черный В.И., Городник Г.А. и др. *Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом // Международный неврологический журнал. 2005. № 4. С. 51–56.*
5. Ромоданов А.П. *Прогрессирующие последствия черепно-мозговых травм // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1986. № 1. С. 13–17.*
6. Ромоданов А.П., Копьев О. В. *Легкая черепно-мозговая травма // Вестник АМН СССР. 1984. 1984. № 12. С. 19–25.*
7. Советов А.Н. *Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе. М., 1988. 144 с.*
8. Ташмухамедов Б.А., Усманов П.Б. *Нейротоксины в исследовании биологических мембран. М., 1991. 112 с.*
9. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VI. М., 2005. 968 с.*
10. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. *Поврежденный мозг. Методологические основы. СПб., 1999. 256 с.*
11. Шогам. И.И. *Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм: некоторые дискуссионные вопросы // Журнал невропатии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 5. С. 141–145.*
12. Gentilini M, Tonelli J, Schoenhyeber R, et al. *Minor head injuries. Neurosurgery. 1984;14:784–87.*
13. Narayan RK, Kishore PRS, Becker PP, et al. *Intracranial hypertension: To monitor or not monitor. J Neurosurg 1982;56:650–59.*

14. *Vaz R, Sarmiento A, Borges N, et al. Effect of mehanogated membrane ion channel blockers on experimental traumatic brain oedema. Acta Neurochirurgica 1998;140(4):371-74.*