

Клинико-патофизиологические аспекты энергокорректирующей терапии при геморрагическом инсульте у пожилых

С.А. Румянцева¹, Е.В. Силина², А.Л. Коваленко³, С.Б. Болевич⁴

¹ГБОУ ВПО Российский НИМУ им. Н.И. Пирогова МЗРФ

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗРФ

³ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗРФ

⁴ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗРФ

Резюме. В статье представлены результаты исследования 102 пациентов пожилого возраста с геморрагическим инсультом (ГИ) различного объема, локализации и степени тяжести, лечение которых было консервативным. Эти результаты демонстрируют важное патогенетическое значение свободнорадикальных процессов (СРП) при ГИ. Выраженность окислительного стресса, являющегося прямым отражением энергодефицита, коррелирует с тяжестью состояния пациентов, с объемом внутримозговой гематомы, гипергликемией и предопределяет исход заболевания. Назначение энергокорректора антиоксиданта цитофлавина сопровождалось регрессом свободнорадикального дисбаланса, более быстрым регрессом нарушенного сознания и очаговой неврологической недостаточности с улучшением функционального исхода заболевания с изменением структуры инвалидизации в сторону увеличения доли хорошего восстановления.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, пожилые, свободнорадикальные процессы, окислительный стресс, энергодефицит.

Геморрагический инсульт (ГИ) является ведущей причиной неврологической летальности и инвалидизации. Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и лечения, 30-суточная летальность при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях достигает 44 - 52%, при чем половина из этих больных погибает в течение первых трех суток [1, 2, 3]. Только 10% пациентов к концу первого месяца являются независимыми в повседневной жизни и 20% - к полугоду [3]. Это определяет высокую актуальность поиска новых, основанных на данных фундаментальных исследований, методов его рациональной терапии.

В основе повреждающего действия на церебральные структуры при ГИ лежат как наличие крови в веществе мозга, так и прогрессирование вторичной ишемии, провоцирующей вторичный сосудистый спазм и нарастание окклюзионной гидроцефалии с углублением очаговых неврологических расстройств и вторичного стволового синдрома. Развитие ишемическо-гипоксического каскада при геморрагическом инсульте связано с нарушением окислительного фосфорилирования и актив-

ным выбросом цитокинов, приводящих к повреждению мембран лизосом и выходу аутолитических энзимов в межклеточное пространство ткани мозга [4, 8]. Значимую роль в этом процессе играют свободнорадикальные процессы (СРП) [4, 5, 6, 7]. Выраженность прогрессирования вторичной ишемии и дизрегуляции оксидантных и антиоксидантных систем в патогенезе геморрагического инсульта создают предпосылки для изучения и внедрения новых эффективных методов лечения, в том числе базирующихся на методах коррекции оксидантного стресса, признанных на сегодняшний день целесообразными, главным образом, в терапии больных с ишемическим инсультом.

Цель работы – улучшение результатов лечения геморрагического инсульта у пожилых.

Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента пожилого возраста (средний возраст составил 69,2±5,3 лет), в том числе 45 мужчин (44,1%) и 57 женщин (55,9%) с первичными нетравматическими гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями различной степени тяжести с локализацией очага в

полушарии (кортикальные, субкортикальные гематомы), стволе мозга и мозжечке, верифицированные КТ или МРТ, поступавшие в стационар в сроки до 72 часов от начала заболевания, лечение которых было консервативным.

При включении в исследование пациенты были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 59 человек, в схему лечения которых был включен энергокорректор (ЭК) антиоксидант (АО) цитофлавин в суточной дозе 20 мл (в\в капельно медленно на физиологическом растворе 400,0 мл или 5% глюкозе 400,0 мл) в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 43 пациента, получавших стандартную базисную терапию. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, срокам начала терапии, сопутствующей соматической патологии, степени тяжести, уровню депрессии сознания, фоновой очаговой неврологической симптоматике, объему и локализации ГИ (таблица 1).

В обеих группах превалировали субкортикальные гематомы, преимущественно латеральной и медиальной локализации.

Всем больным проводился комплексный сомато-неврологический мониторинг в динамике. Для оценки степени нарушения сознания использовалась шкала комы Глазго, динамики неврологического дефицита - шкала NIH-NINDS; функциональный исход оценивался по индексу социальной адаптации Бартел. Этиологические факторы заболевания устанавливались на основании анамнеза, исследования глазного дна, анализа крови, ЭКГ, консультации терапевта, КТ/МРТ. У всех больных кровоизлияние в мозг было гипертензивным.

СРП исследовались у всех пациентов по показателям генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) - базальным (ПИХЛБ) и стимулированным зимозаном (ПИХЛс) интенсивности ХЛ, коэффициенту активности (КА), по показателям спонтанной и индуцированной H_2O_2 ХЛ вторичной плазмы, антиперекисной активности вторич-

ной плазмы (АПА), вторичным продуктам ПОЛ, главным из которых является малоновый диальдегид (МДА). Кислородные показатели ГАФКЛ исследовали на адаптированном хемилюминесцентном ЛКБ «Wollac» (Швеция), рассматривая ПИХЛБ как показатель, характеризующий спонтанную ХЛ лейкоцитов, отражающий перестройку окислительного метаболизма лейкоцитов, т.е. исходное состояние метаболических процессов, а ПИХЛс как интегральный показатель, отражающий присутствие в плазме АФК. Коэффициент активности лейкоцитов вычисляли по формуле $КА = ПИХЛс / ПИХЛБ$. Методика исследования АПА была основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ плазмы и ее спонтанной ХЛ (Инд/Сп ХЛ). Спонтанная ХЛ вторичной плазмы отражает ХЛ ответ плазмы в покое, индуцированная - после добавления 0,05 мл 3% раствора H_2O_2 . Концентрацию МДА плазмы (ТБК-РП) определяли по методике Douest J.C. (1983) и рассчитывали по формуле: $C = D \times 10^p / 1,56$, где D - оптическая плотность, p - степень разведения, 1,56 - поправочный коэффициент, выражая конечный результат в мкмоль на 1 литр плазмы. Контрольную группу составили 33 здоровых человека.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS 15,0, Statistica 6,0 и Биостат с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании СРП у пожилых больных с геморрагическим инсультом в острейшем периоде заболевания зарегистрировано повышение кислородных маркеров: ПИХЛБ в 1,3 раза ($p < 0,01$) и ПИХЛс в 1,4 раза ($p < 0,01$). Одновременно отмечен выраженный дисбаланс и перекисно-липидных составляющих СРП в виде значимого повышения уровня МДА в 1,4 раза ($p < 0,01$), СпХЛ в 1,1 раза ($p < 0,001$), ИндХЛ в 1,3 раза ($p < 0,001$) на фоне снижения АПА в 1,2 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

Это свидетельствует об активации свободнорадикальных кислородных и липидных процессов и угнетении антиперекисной активности плазмы у больных с ГИ, т.е. о значимости оксидантного стресса в патогенезе данного заболевания.

В результате дифференцированного анализа показателей СРП при различных объемах внутримозговых гематом, выявлено постепенное усугубление тяжести дисбаланса СРП со смещением его в сторону перекисных процессов наряду со снижением активности антирадикальных систем по мере увеличения объема кровоизлияния.

Таблица 1 Характеристика групп пожилых больных с геморрагическим инсультом ($p > 0,05$)

Характеристика	Группа ЭК (n=59)	Группа сравнения (n=43)	Всего (n=102)
Сред. возраст, годы	68,1±4,9	69,9±5,5	69,2±5,3
Пол: - мужчины - женщины	25 (42,4%) 34 (57,6%)	20 (46,5%) 23 (53,5%)	45 (44,1%) 57 (55,9%)
Локализация: - левое полушарие - правое полушарие - ствол, мозжечок	29 (49,2%) 21 (35,6%) 9 (15,2%)	19 (44,2%) 18 (41,9%) 6 (13,9%)	48 (47,1%) 39 (38,2%) 15 (14,7%)
Объем ГИ, см ³ : - < 10 - 10-30 - > 30	5,1±2,5 19,4±4,5 44,3±7,3	5,1±2,9 18,9±4,7 43,6±7,6	5,1±2,4 19,2±4,3 44,1±7,1
Объем ГИ: n, %: - < 10 см ³ - 10-30 см ³ - > 30 см ³	19 (32,2%) 21 (35,6%) 19 (32,2%)	12 (27,9%) 18 (41,9%) 13 (30,2%)	31 (30,4%) 39 (38,2%) 32 (31,4%)

Таблица 2 Дисбаланс СРП у больных с геморрагическим инсультом

Кислородные маркеры срп	ПИХЛб (мВ/с×10 ⁶ L)		ПИХЛс (мВ/с×10 ⁶ L)		КА (ПИХЛс/ПИХЛб)
Здоровые (n=33)	62,5 41,6/80,3		469,9 307,5/564,4		6,9 3,9 / 11,0
ВМК (n=102)	79,4* 49,9/160,5		667,2* 404,3/1028,5		4,9 3,0/9,2
Перекисно-липидные	Спонт ХЛ втор. плазмы	Инд Н ₂ О ₂ ХЛ втор. плазмы	Инд/СпХЛ (κ/АПА)	МДА (мкмоль/л)	
Здоровые (n=33)	0,80 0,78/0,85	2,1 1,6/2,4	3,5 3,0/4,2	2,7 2,5 / 3,7	
ВМК (n=102)	0,89* 0,81/0,952	2,7* 2,09/3,32	2,8* 2,1/3,9	3,7* 2,86/4,54	

Статистические результаты: первая строка (Me) – медиана; вторая строка (Quartiles 25%/75%) – нижний/верхний квартиль.
*Значимое при p<0,05 отличие от нормы.

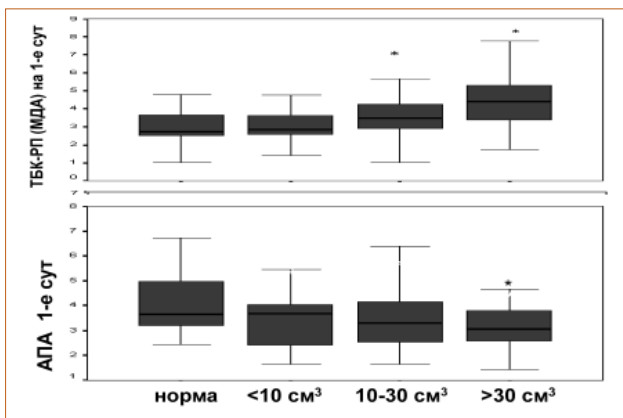


Рисунок 1 Сравнительный анализ показателей ТБК-РП (МДА) и АПА больных с геморрагическим инсультом различного объема

При ГИ объемом более 30 см³ зарегистрирован наивысший дисбаланс как кислородных, так и перекисных этапов СРП, что, собственно, и приводит к прогрессированию вторичной ишемии (рис. 1).

По данным исследования показателей ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА ликвора больных с ГИ выявлено, что в ликворе СРП протекают сопряженно с плазмой крови, при этом наибольшая их выраженность интенсивности была при ГИ по сравнению с одноименными показателями СРП пациентов с инфарктом мозга. Так, при ГИ показатель АПА был в 1,72 раза (p<0,05), а ПИХЛб, ПИХЛс и МДА в 1,21 раза, 1,62 раза и 1,10 раза выше соответственно (p>0,05) в сравнении с теми же показателями ликвора больных с инфарктом мозга (рис. 2).

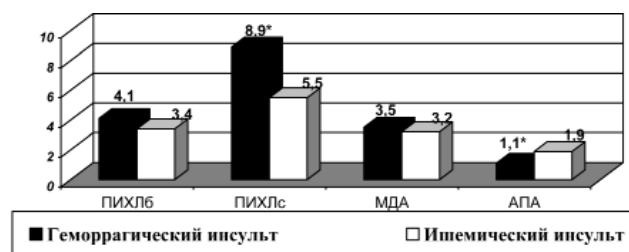


Рисунок 2 СРП в ликворе больных с инсультом различного характера (*p<0,05)

Следующим этапом исследования стала дифференциация больных на подгруппы с благоприятным (выписанных из стационара) и с неблагоприятным (летальным) исходом. Установлено, что неблагоприятный исход достоверно коррелирует со снижением АПА и повышением МДА (рис. 3).

С неблагоприятным исходом также коррелирует гипергликемия. Летальность в группе больных, у которых уровень глюкозы был больше 6,6 ммоль/л, составила 29,3%, а при нормальном уровне глюкозы – 17,4% (p<0,05). Установлено, что высокий риск летального исхода (>95%) развивался при уровне глюкозы свыше 15,6 ммоль/л. Мы трактуем это как нарушение утилизации глюкозы, а значит нарушение гликолиза и нарушение работы цикла Кребса с развитием энергодефицита. Кроме того, установлены корреляции неблагоприятного исхода с повышением уровня лактата выше 1,9 ммоль/л, что является свидетельством переключения с аэробного на анаэробный гликолиз в условиях ишемии и гипоксии у больных с ГИ, что также подтверждает выраженный энергодефицит. Достоверные корреляции гипергликемии, гиперлактатемии и оксидативного стресса (повышение МДА и снижение АПА) подтверждает, что энергодефицит и СР-дисбаланс взаимосвязаны и отражают единый патофизиологический процесс.

Таким образом, в ходе исследования установ-

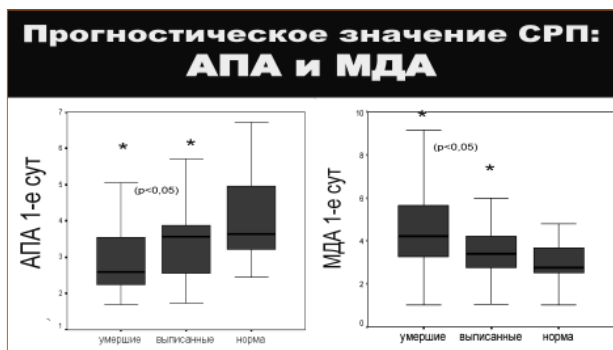


Рисунок 3 Прогностическое значение МДА и АПА при поступлении у больных с различным исходом геморрагического инсульта (*p<0,05 - отличие показателя от нормы)

лено, что выраженный СР-дисбаланс, ассоциированный с энергодефицитом, развивающийся в результате ишемии и гипоксии на фоне снижения антиперекисной активности плазмы (АПА), провоцирует активизацию липидного этапа дисбаланса СРП, прямо ведущего к тканевому некрозу, маркером которого является уровень МДА. Выявленные изменения СРП, сопровождающиеся активацией их кислородных и липидных компонентов, наиболее выраженные у тяжелых больных, на патофизиологическом уровне объективизируют актуальность применения энергокорректирующей терапии при ГИ в максимально ранние сроки, т.е. до развертывания лавинообразного каскада СР-реакций, и обосновывают более активную (высокодозную) терапию у пациентов с расстройствами сознания и тяжелым течением болезни.

Для восполнения энергодефицита мы использовали оригинальный многокомпонентный препарат из группы сукцинатов цитофлавина, обладающий широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток, уменьшая активацию ПОЛ и повышая активность эндогенной антиоксидантной системы организма. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса, способствует синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ, дефицит которой в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в клетках мозга.

Сравнительный анализ динамики СРП у пожилых больных с ГИ различного характера, не получавших ЭК, выявил выраженный дисбаланс как кислородных, так и липидных маркеров СРП на протяжении всего периода стационарного наблюдения. Более того, на 2-3-й неделе, когда суточные инфузии сменяются приемом таблетированных форм препаратов реопротекторного и ноотропного действия, была отмечена тенденция к активации СРП. Назначение цитофлавина приводило к позитивной динамике СРП. Так, выраженный регресс ПИХЛб и ПИХЛс, заметный уже на 3-5, сохранялся до 7-10 суток, т.е. до момента последней инфузии энергокорректоров, что говорит о стихании продукции АФК лейкоцитами и об уменьшении концентрации АФК в результате их взаимодействия с антиоксидантом. Вторым этапом позитивного влияния энергокорректирующей терапии было уменьшение выраженности реакций ПОЛ, что регистрировалось по динамике регресса МДА и значимому росту АПА к 3-5-7-10-14 суткам. Следует отметить наличие тенденции к активации СРП после окончания ЭК-терапии (к моменту выписки), что говорит о необходимости более длительной (более 10 дней) ЭК терапии острого ГИ.

Ранняя энергокоррекция в интенсивной терапии у больных с ГИ приводит к более быстрому регрессу нарушенного сознания, определяемого

по шкале комы Глазго, при любых локализациях и объемах внутримозговых гематом. Включение в комплексную терапию больных с ГИ цитофлавина приводит, начиная с 3-х суток, к более быстрому регрессу очаговой неврологической симптоматики с существенным регрессом к 21 суткам заболевания при всех объемах и локализациях гематом, что достоверно подтверждается при использовании шкалы инсульта NIH-NIDS. К 3 суткам заболевания более значимый регресс очаговых неврологических симптомов по сравнению с группой сравнения отмечен при объемах внутримозговых гематом 10-30 см³ и более 30 см³, а также гематомах латеральной, смешанной и даже субтенториальной локализации, к 7 дню – при любом размере кровоизлияния с латеральным, смешанным и субтенториальным расположением, к 14 суткам – при объемах внутримозговых гематом 10-30 см³ и более 30 см³, а также гематомах лобарной, медиальной и смешанной локализации, к 21 дню – при малых кровоизлияниях, объемом менее 10 см³, а также при кортикальном, медиальном, смешанном, и субтенториальном расположении внутримозговых гематом ($p < 0,05$). Наиболее значимый достоверный регресс очаговой неврологической недостаточности отмечен в группах больных с объемом гематом до 10 см³ и более 30 см³, а также при лобарных, смешанных и медиальных гематомах.

Применение цитофлавина в комплексном лечении больных с ГИ приводит к снижению инвалидизации на 16,5% уже к 21 дню от начала инсульта с улучшением её структуры в сторону уменьшения тяжелой инвалидизации и увеличения доли хорошего функционального восстановления. Более существенный функциональный исход, определяемый по индексу социальной адаптации Бартел, по сравнению с контрольной группой отмечен при любых объемах и локализациях гематом ($p < 0,05$), а также при кровоизлияниях в мозг кортикальной, смешанной и медиальной локализации ($p < 0,05$) (рис. 4).

Наиболее выраженная динамика регресса нарушенного сознания, неврологической недостаточности и наилучший функциональный исход выявлены при раннем, до 24 часов от начала заболевания, начале энергокорректирующей терапии.

Эффективность препарата была подтверждена при проведении электроэнцефалографических

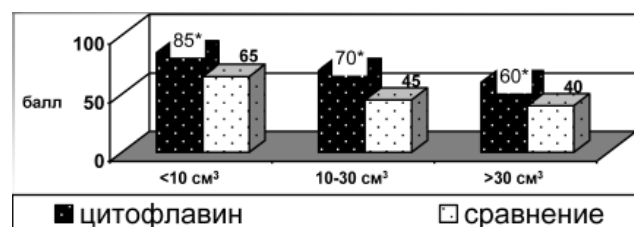


Рисунок 4 Функциональный исход по индексу социальной адаптации Бартел к 21 суткам заболевания в зависимости от объема внутримозговых кровоизлияний (медианы)

исследований, при которых выявлено улучшение функциональной активности мозга по данным ЭЭГ и КСА ЭЭГ.

На основании оценки тяжести СР-дисбаланса на различных его этапах были разработаны клинико-лабораторные показания для назначения высокодозной энергокорректирующей терапии больным с инсультом. К таким показаниям относятся: снижение АПА <3, повышение МДА >4 мкмоль/л, а также повышение уровня глюкозы крови выше 7,5 ммоль/л, лактата - выше 1,6 ммоль/л. Для повышения эффективности энергокорректирующей терапии сукцинатами предварительно проводилась оксигенотерапия, усиления фармакокинетики добивались внутривенным медленным введением в теплом 5-10% растворе глюкозы или физиологическом растворе с увеличением дозы пропорционально тяжести больных.

Заклучение

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует важное патогенетическое значение СРП при ГИ у пожилых. Выраженность СР-дисбаланса, являющегося прямым отражением энергодефицита, коррелирует с тяжестью состояния пациентов, с объемом внутримозговой гематомы, гипергликемией, лактатемией и предопределяет исход заболевания. Назначение энергокорректора и антиоксиданта цитофлавина сопровождалось регрессом СР-дисбаланса, более быстрым регрессом нарушенного сознания и очаговой неврологической недостаточности с улучшением функциональ-

ного исхода заболевания с изменением структуры инвалидизации в сторону увеличения доли хорошего восстановления.

Список использованной литературы

1. Геморрагический инсульт: практическое руководство / под ред. Скворцовой В.И., Крылова В.В. - М. - ГЕОТАР-Медиа, 2005. - 160 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В., Кириков В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России / Журн. Consilium medicum неврология. - 2003, специальный выпуск. - С. 5-7.
3. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению / Журн. Атмосфера нервные болезни. - 2005. - №1. - С. 17-19.
4. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. Издание 2-е исправленное и дополненное. - М.: МИГ «Медицинская книга», - 2011 - 752 с.
5. Румянцева С.А., Федин А.И., Силина Е.В., Кузнецов О.Р., Елисеев Е.В. Клиническая эффективность и показатели оксидантного стресса при лечении цитофлавином больных инфарктом мозга // Неврологический журнал, 2008. - №5, Т.13. - С. 44-47.
6. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - №12, Т.111, вып.2. - С. 36-42.
7. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Барбой, Д.А. Сутковой, М. - «Знание-М», 2000. - 226 с.
8. Zygun David A., Kortbeek J.B., Fick G.H. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. // Crit Care Med. - 2005. - Vol. 33, No. 3. - P. 654-660.

Надійшла до редакції 21.08.2014

CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ENERGY CORRECTING THERAPY IN HEMORRHAGIC STROKE IN ELDERLY

S.A. Rumiantseva, Ye.V. Silina, A.L. Kovalenko, S.B. Bolevich

Summary

The study included 102 elderly patients with hemorrhagic stroke of different size, location, and severity, treatment was conservative. The results of the study demonstrate the important pathogenetic significance of free radical processes for hemorrhagic stroke. Severity of oxidative stress, which is a direct reflection of the energy deficiency correlates with the severity of the patients, with the volume of intracerebral hematoma, hyperglycemia, and determines the outcome. Assignment cytoflavin lead to regress free radical imbalance, as well as more rapid regression of impaired consciousness and focal neurological deficiency with improved functional outcome of the disease with changes in disability in the direction of increasing the proportion of good recovery.

Keywords: hemorrhagic stroke, elderly, free-radical processes, oxidative stress, energy deficit, cytoflavin.