

# Інтраопераційна цитонейропротекція при тривалих нейрохірургічних оперативних втручаннях

I.I. Тітов<sup>1</sup>, В.А. Гриб<sup>1</sup>, А.Ю. Мартин<sup>2</sup>, І.В. Вінтоняк<sup>2</sup>, С.В. Мельник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

**Резюме.** У статті наведено результати вивчення ефективності та безпечності застосування розчину цитиколіну під час тривалих нейрохірургічних оперативних втручань у хворих із приводу пухлин головного мозку для зменшення вторинних інтраопераційних ішемічних ускладнень, поліпшення результатів лікування. Вплив загальних і локальних негативних інтраопераційних чинників здатний суттєво посилювати вже наявне нейрональне пошкодження й обтяжувати ранній післяопераційний період, а також ускладнювати подальшу нейрореабілітацію. Інтраопераційна нейропротекція розчином цитиколіну в дозі 1000 мг в/в краплинно впродовж 30 хв після індукції анестезії та 1000 мг в/в краплинно через 2 год від початку оперативного втручання є безпечною та ефективною і створює необхідне тло для наступної післяопераційної нейрорепарації.

**Ключові слова:** оперативні втручання, вторинні інтраопераційні ішемічні ускладнення, нейропротекція, цитиколін.

Протягом останніх десятиліть оперативні можливості з видалення пухлин головного мозку значно розширилися завдяки якісній нейровізуалізації, впровадженню новітніх технологічних підходів, навігаційних систем, мікроскопічної техніки тощо. Це дозволило виконувати оперативні втручання, передусім при пухлинних ураженнях головного мозку, на зовсім новому, більш високому якісному рівні з мінімальною травматичністю. Проте застосування передусім мікроскопічної техніки суттєво подовжує час виконання основного етапу оперативного втручання [1]. При цьому на функціонування головного мозку хворого додатково, крім основного захворювання, з приводу якого виконується хірургічне втручання, впливає чимало неунікних ятрогенних негативних чинників, як загальних — операційне положення, примусова вентиляція, наркозна медикація, гемодинамічні зміни тощо, так і локальних — темпе-

ратура іригаційних розчинів, електричне подразнення мозку при діатермокоагуляції, механічне подразнення (пошкодження) інструментами тощо. Усе це в сукупності з тяжкістю хвороби чи травми зумовлює додаткове ішемічне ураження мозку і здатне обтяжувати стан хворого чи травмованого і спричинювати гірші наслідки лікування.

Інтраопераційні додаткові ішемічні пошкодження головного мозку і післяопераційні когнітивні порушення є найбільш тяжкими ускладненнями після нейрохірургічних оперативних втручань. При цьому періопераційний неврологічний дефіцит виявляється у 26% пацієнтів при короткостроковому спостереженні і в 10% — при довгостроковому [2].

Під час проведення загальної анестезії головний мозок функціонує як орган, який формує стан наркозу. Відомо, що в стані анестезії він менш вразливий, ніж при стані бадьорості. У нейрохірургічних хворих функціонування головного мозку порушено первинною

© I.I. Тітов, В.А. Гриб, А.Ю. Мартин, І.В. Вінтоняк, С.В. Мельник

патологією мозку різного ступеня тяжкості. Тому основні принципи нейропротективної анестезії в нейрохірургії є ключовими при цій патології. Вищезазначене досягається, з одного боку, за допомогою власне препаратів для наркозу, які мають властивості фармакологічних церебронейропротекторів, а з іншого — використанням засобів для переривання негативного впливу ішемічного каскаду (магнію сульфат, DP-b99, зонампанел, репінотан, церовів (NXY-059), піклозотан (SUN N4057), альбумін, цитиколін тощо) [2]. Результати низки досліджень продемонстрували дієвість таких препаратів, які потенційно забезпечують нейропротекторні ефекти при інтраопераційному застосуванні [2]. Так, у роботі Holinski S. та співавт. [3] показано позитивний вплив пірацетаму на когнітивну функцію при кардіохірургічних втручаннях. Проте методологічні суперечності, а також невелика кількість досліджень не дозволяють зробити остаточні висновки.

З огляду на наявну доказову базу, одним із найперспективніших засобів для інтраопераційної нейропротекції при нейрохірургічних оперативних втручаннях є цитиколін. Це речовина, яка в нормі наявна в усіх клітинах організму та є проміжним з'єднанням у синтезі основного мозкового фосфоліпиду — фосфатидилхоліну, має високий потенціал захисту нейронів від ішемії та відновлення і стабілізації функції мембран нейронів [4].

Вторинне додаткове ішемічне пошкодження головного мозку під час нейрохірургічних втручань залишається важливою, маловивченою й актуальною проблемою, оскільки потенційно здатне подовжувати строки стаціонарного лікування, погіршувати якість життя, збільшувати післяопераційні витрати і врешті-решт підвищувати летальність.

**Мета роботи** — вивчення ефективності та безпечності застосування розчину цитиколіну під час тривалих нейрохірургічних оперативних втручань у хворих із приводу пухлин головного мозку для зменшення вторинних інтраопераційних ішемічних ускладнень, поліпшення результатів лікування.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 52 хворих, серед них 45% чоловіків і 55% жінок. Вік хворих становив від 33 до 71 року.

Для оцінки відібрані хворі з інфра- та супратенторіальними пухлинними процесами в ділянці задньої черепної ямки. Для аналізу відібрані хворі, в яких тривалість хірургічного втручання становила не менше ніж 6 годин. Усі оперативні втручання виконані з етапним використанням мікроскопічної техніки (Leica F50, Німеччина).

Дослідження проведено поетапно. На першому етапі виконано оцінку контрольованих показників при стандартному анестезіологічному забезпеченні. Опираючись на динаміку змін нейронспецифічної енолази як маркера нейронального пошкодження у хворих I групи, вибрано оптимальні терміни введення нейропротектора у хворих II групи.

Хворі обох груп були співставні між собою за основною патологією, віком, статтю, вихідним станом. Хворим I групи (контрольна) проводили стандартне загальне знеболювання. Хворим II групи (дослідна) стандартну схему загального знеболювання доповнювали 30-хвилинною інфузією 1000 мг цитиколіну, розчиненого в 100 мл збалансованого електролітного розчину (Нейроцитин, Юрія-Фарм, Україна) відразу ж після індукції анестезії та через 2 години від початку оперативного втручання. Сумарна інтраопераційна доза цитиколіну становила 2000 мг. Анестезіологічний супровід у всіх випадках здійснювався за стандартизованою загальноновизнаною методикою і забезпечувався проведенням внутрішньовенної полікомпонентної загальної анестезії (тіопентал натрію+фентаніл+атракурію бесилат) в умовах інтубації трахеї та штучної вентиляції легень. Останню проводили в режимі нормовентиляції, підтримуючи показники  $PetCO_2$  в межах 38-40 мм рт. ст. Інфузійна підтримка здійснювалася збалансованим поліелектролітним розчином Рінгер-малат (Юрія-Фарм, Україна).

У всіх хворих проведено інтраопераційний моніторинг, який включав показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, оральної температури, капнографію, пульсоксиметрію, BIS-моніторинг та моніторинг нервово-м'язової передачі.

Для профілактики інтраопераційної ненавмисної гіпотермії та її ускладнень у всіх хворих було застосовано систему WarmTouch (Великобританія).

Враховуючи тривалість оперативних втручань, у всіх хворих використано систему переміжної пневматичної компресії нижніх кінцівок SCD Express (Kendall, Великобританія) для профілактики тромбозу глибоких вен.

Інтраопераційну нутритивну підтримку здійснювали клінічною харчовою сумішшю «Нутрикомп» (B. Braun, Німеччина), яку вводили через назогастральний зонд за допомогою автоматичної помпи Sondomat plus (Fresenius, Німеччина) зі швидкістю 20 мл/год.

Для об'єктивної оцінки виразності та динаміки перебігу ішемічних проявів нами досліджувався вміст нейронспецифічної енолази (НСЕ) — єдиного загального маркера усіх диференційованих нейронів [5]. Кількісне визначення цього білка в сироватці крові свідчить про ступінь ішемічного ушкодження нейронів. Застосовано діагностичну тест-систему F. Hoffmann-La Roche (Швейцарія, Базель) та автоматичний аналізатор Cobas Core і Elecsys 2010 тієї самої фірми. Для остаточного аналізу нами відібрано дані 38 хворих (по 18 у кожній групі спостереження). Мікроразки крові для визначення НСЕ відбирали до початку індукції анестезії, через 1, 2, 3, 4, 5, 6 годин, після завершення оперативного втручання, а також через 6, 12 і 24 години раннього післяопераційного періоду. Для отримання показників норми нами обстежено зразки сироватки 23 здорових добровольців.

Додатково всі хворі були оцінені за шкалою FOUR (Full Outline of Un Responsiveness), яка дозволяє більш деталізовано оцінити об'єм свідомості та деталізувати неврологічний статус, однозначно інтерпретувати рухові реакції, оцінити рефлексивні стовбура мозку та дихального патерну, виявити ознаки дислокації мозку. Зокрема, оцінюються очні і рухові реакції, стовбурові рефлексивні та дихальні патерни. Залежно від отриманої кількості балів у хворих встановлювали наявність ясної свідомості (16 балів), помірного оглушення (15 балів), глибокого оглушення (13-14 балів), сопору (9-12 балів), коми I (7-8 балів), коми II (1-6 балів), коми III, загибелі кори мозку (0 балів) [5]. Оцінку хворих за шкалою FOUR проведено зранку в день операції та через добу після завершення втручання.

Отримані результати опрацьовано статистично за допомогою комп'ютерної програми

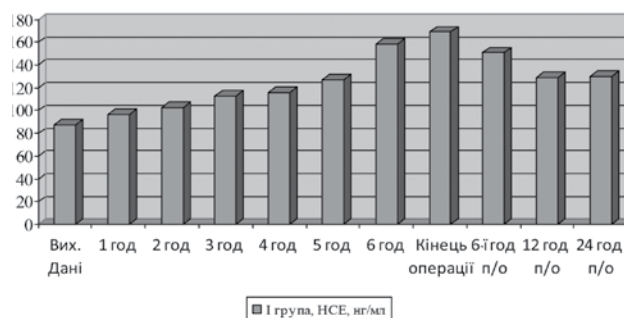
Statistica 6.0. Для оцінки значущості відмінностей застосовували t-критерій Стьюдента для двох вибірок.

## Результати та їх обговорення

Визначені в здорових добровольців значення НСЕ коливалися в діапазоні  $10,94 \pm 0,35$  нг/мл, що відповідає середнім фізіологічним рівням. Натомість вихідні дані, визначені спільно для хворих обох груп ( $n=36$ ), становили  $87,69 \pm 1,13$  нг/мл, що свідчило про наявність помірної ішемії мозку, спричиненої на цьому етапі основним захворюванням.

Подальшу динаміку змін НСЕ у хворих I групи представлено на рис. 1, з якого видно, що всі подальші значення НСЕ мали неухильну статистично вірогідну тенденцію до зростання в межах періоду спостереження.

Так, через одну годину від початку хірургічного втручання НСЕ дорівнювала  $96,32 \pm 0,41$  нг/мл, наприкінці 2-ї години —  $102,95 \pm 0,50$  нг/мл, через 3 години —  $112,63 \pm 3,92$  нг/мл і через 4 години з моменту хірургічного втручання —  $115,80 \pm 3,90$  нг/мл. Наприкінці 5-ї години втручання рівень НСЕ вже на 45,2% статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) перевищував вихідні значення, а 6-ї години — на 81% ( $p < 0,001$ ). Після завершення хірургічного втручання значення НСЕ сягали  $169,01 \pm 3,90$  нг/мл, що на 92,7% було більшим за вихідні значення і свідчило про значне посилення вторинного ішемічного ураження нейронів під впливом вищезазначених загальних і специфічних негативних чинників. Ці значення НСЕ виявилися найвищими за весь період спостереження у хворих обох груп. У першу добу раннього післяопераційного періоду вміст НСЕ мав тенденцію до зни-



**Рисунок 1** Динаміка змін НСЕ на етапах хірургічного втручання та в ранньому післяопераційному періоді у хворих I групи

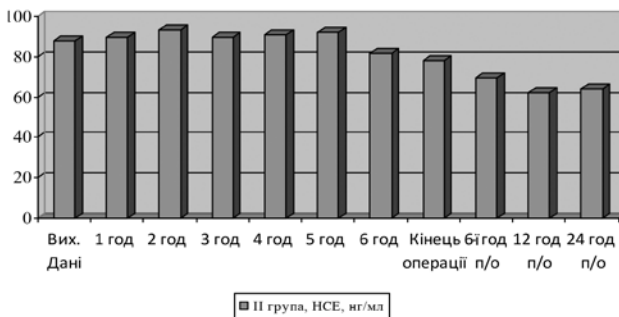
ження до межі  $151,04 \pm 2,39$  нг/мл через 6 годин і до  $128,95 \pm 3,44$  нг/мл та  $130,41 \pm 3,49$  нг/мл відповідно через 12 і 24 години з моменту завершення хірургічного втручання.

Аналіз отриманих даних та отримані докази прогресування інтраопераційної ішемії нейронів дозволили вибрати оптимальні строки введення цитонейропротектора впродовж оперативного втручання у хворих II групи. Під впливом розчину цитиколіну наприкінці 1-ї години хірургічного втручання значення НСЕ статистично вірогідно не відрізнялися від вихідних показників, через 2 години становили  $93,32 \pm 1,80$  нг/мл, через 3 години —  $89,63 \pm 2,16$  нг/мл, а через 5 годин —  $92,17 \pm 1,32$  нг/мл, і ці значення виявилися найвищими в цій групі спостереження (рис. 2).

Після завершення хірургічного втручання рівень НСЕ становив  $78,14 \pm 1,68$  нг/мл, що на 10,8% менше від вихідних значень. Отримані дані свідчать про виражений і швидкий нейрозахисний вплив розчину цитиколіну. Тенденція до зниження вмісту НСЕ зберігалася і в ранньому післяопераційному періоді і досягла своєї найнижчої відмітки —  $62,22 \pm 1,40$  нг/мл на 12-й годині після завершення хірургічного втручання.

Оцінюючи динаміку змін НСЕ на етапах хірургічного втручання, слід зазначити, що статистично вірогідна відмінність між групами спостереження встановилася після 3-ї години операції і до завершення втручання лише зростала (рис. 3).

Подібна тенденція була притаманною і для раннього післяопераційного періоду (рис. 4). Рівень НСЕ у хворих II групи більш як у 2 рази виявився статистично вірогідно меншим порівняно з хворими I групи, що зумовлено нейрозахисним ефектом цитиколіну.

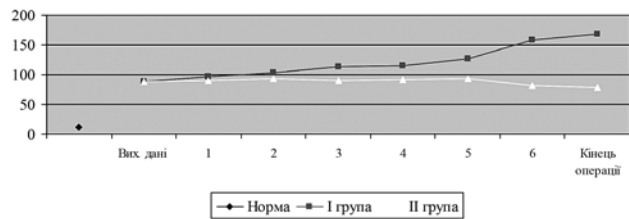


**Рисунок 2** Динаміка змін НСЕ на етапах хірургічного втручання та в ранньому післяопераційному періоді у хворих II групи

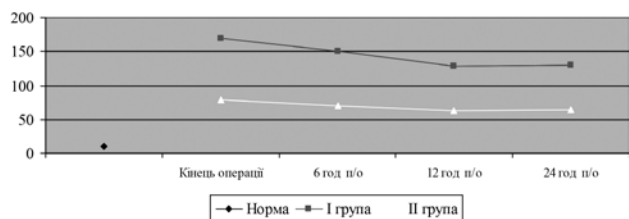
Важливим аспектом дослідження була клінічна оцінка хворих до хірургічного втручання та після нього. При визначенні об'єму свідомості за шкалою FOUR встановлено, що вихідні значення у хворих I групи становили в межах  $14,95 \pm 0,19$ , а через 24 години після завершення операції —  $13,06 \pm 0,27$ . Натомість у хворих II групи при практично однакових вихідних значеннях за шкалою FOUR —  $14,89 \pm 0,20$ , через 24 години з моменту завершення втручання —  $15,26 \pm 0,15$ , і ці показники статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) були більшими за показники I групи хворих.

З огляду на отримані результати, можна обґрунтовано констатувати наявність істотного доопераційного нейронального ішемічного ушкодження у хворих із пухлинами головного мозку. Виявлені зміни мають стійку і статистично вірогідну тенденцію до прогресування впродовж тривалого хірургічного втручання з видалення пухлини. Інтраопераційне застосування цитонейропротектора — цитиколіну в збалансованому кристалоїдному розчині в загальній дозі 2000 мг зменшує негативні ефекти хірургічного втручання та покращує наслідки лікування і подальшої нейрореабілітації.

Отримані нами результати опосередковано підтверджуються дослідженнями, проведеними Семененком А.І. (2015) [7], який вивчав динаміку змін НСЕ в експерименті



**Рисунок 3** Порівняння динаміки змін НСЕ на етапах хірургічного втручання у хворих I (стандартна схема анестезіологічного супроводу) та II груп (стандартна схема анестезіологічного супроводу+розчин цитиколіну 1000 мг в/в краплинно на етапі індукції анестезії та через 2 години від початку операції)



**Рисунок 4** Порівняння динаміки змін НСЕ в ранньому післяопераційному періоді у хворих I та II груп



та у хворих з ішемічним інсультом, а також дослідженнями Яворської В.А., Хвисюк В.В., Бондарь О.Б. та співавт. (2012) [8].

Результати у хворих II групи, які отримували інтраопераційно інфузії цитиколіну, на нашу думку, зумовлені притаманними йому ефектами, а саме: відновлення зниженого АТФ, зниження вмісту позаклітинного глутамату, стабілізація і відновлення мембран нейрокитів та інгібіція фосфоліпази А<sub>2</sub>, покращення нейротрансмісії та церебрального метаболізму. За даними Клігуненко О.М., Дзяк Л.А., Площенко Е.А. та співавт. (2008), цитиколін, поєднуючи нейропротективний та нейрогенеративний ефекти, здатний перешкоджати швидким негативним впливам хірургічного втручання та створити тло для максимально можливого функціонального відновлення з мінімальним неврологічним дефіцитом та прийнятною якістю життя.

Отже, провідними заходами із захисту головного мозку впродовж тривалих нейрохірургічних втручань були і залишаються підтримка стабільного та нормального церебрального перфузійного тиску, стабільної системної гемодинаміки й оксигенації, нормотермії. Проте, розуміючи важливість і агресивність існуючих патофізіологічних чинників нейронального пошкодження — локального лактат-ацидозу, активності збуджуючих нейротрансмітерів, вивільнення кальцію, активацію ліпопероксидації та вільнорадикального окиснення, застосування швидкодіючих і ефективних церебронеуротропних засобів і серед них — цитиколіну є необхідним і виправданим.

## Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих із пухлинними процесами головного мозку вихідний рівень НСЕ суттєво підвищений порівняно з показниками фізіологічної норми, що зумовлено пошкодженням нейронів унаслідок основного захворювання.
2. Вплив загальних та локальних негативних інтраопераційних чинників тривалого багатогодинного нейрохірургічного

втручання здатний суттєво посилювати вже наявне нейрональне пошкодження й обтяжувати ранній післяопераційний період та ускладнювати подальшу нейрореабілітацію.

3. Інтраопераційна нейропротекція розчином цитиколіну в дозі 1000 мг в/в краплинно впродовж 30 хв після індукції анестезії та 1000 мг в/в краплинно через 2 год від початку оперативного втручання є безпечною та ефективною і створює необхідне тло для подальшої післяопераційної нейрорепарації.

## Список використаної літератури

1. Мастер-класс по нейроанестезиологии и нейроанестезиологии / А.Н. Кондратьев, В.Г. Амчелавский, С.В. Астраков и др. — Санкт-Петербург, 2009. — 218 с.
2. Клігуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Площенко Ю.А. и др. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии (методические рекомендации) / Е.Н. Клігуненко, Л.А. Дзяк, Ю.А. Площенко, Е.А. Емельянова, О.А. Зозуля. — Днепропетровск, 2008. — 55 с.
3. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E. et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials / F. Bilotta, A.W. Gelb, E. Stazi, L. Titi, F.P. Paoloni, G. Rosa / *British Journal of Anaesthesia*. — 2013. — № 110 (S1). — P. 113-120.
4. Яворская В.А. Цитиколлин при остром инсульте: механизм действия, безопасность и эффективность (научный обзор) / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, А.В. Гребенюк // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — № 2 (40). — С. 74-80.
5. Шкала FOUR как критерий оценки состояния сознания у больных с ишемическим инсультом в остром периоде / Д.В. Травиничев, Е.Б. Кузнецова, Е.А. Салина [и др.] // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN2224-6150)*. — 2014. — Vol. 4, Issue 2. — P. 120.
6. Нейронспецифические белки — маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин, Т.Г. Гришанова [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. — 2010. — № 2 (27). — С. 72-76.
7. Семененко А.І. Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті: Дисертація на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / А.І. Семененко. — Вінниця, 2017. — 368 с.
8. Нейропротективний ефект цитиколіну у больових с ішемічним інсультом / В.А. Яворская, В.В. Хвисюк, О.Б. Бондарь [и др.] // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2012. — № 7. — С. 69-74.

Надійшла до редакції 09.02.2018 року