

## ЛИТЕРАТУРА

1. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care* / P. Singer, M. M. Berger, G. van den Berghe [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2009. – N 28. – P. 387–400.
2. *Теоретические предпосылки и практические основы нутриционной поддержки в клинике критических состояний* : монография // под общ. ред. чл.-корр. НАН и АМН Украины, проф. Л. В. Усенко, проф. Л. А. Мальцевой. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2008. – 352 с.
3. *Nutrition therapy in the critical care setting: what is “best achievable practice”?* / N. E. Cahill, R. Dhaliwal, A. G. Day [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2010. – N 38 (2). – P. 395–401.

Поступила 27.03.2013

УДК 616.089.8

І. І. Тітов, О. В. Волошинський, Ю. Б. Ткачук,  
І. В. Вінтоняк, М. Б. Гриньовська

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ ПРИ ШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Івано-Франківський національний медичний університет,  
Івано-Франківськ, Україна

УДК 616.089.8

И. И. Титов, А. В. Волошинский, Ю. Б. Ткачук, И. В. Винтоняк, М. Б. Гриневская

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Частота возникновения мозгового инсульта непрерывно возрастает во всем мире. Наиболее перспективным направлением эффективного лечения больных рассматривается церебронейропротекция. Единственный лекарственный препарат с убедительно доказанной клинической эффективностью — церебролизин, ключевым действием которого является нейротрофический эффект. У 20 больных с верифицированным ишемическим инсультом изучали эффективность инфузии церебролизина в дозе 30 мл в сутки в течение 10 дней. Контроль эффективности лечения осуществляли клинически, изучали динамику содержания нейронспецифической энolahзы (НСЭ) — маркера всех дифференцированных нейронов. Уровень НСЭ у здоровых добровольцев составлял  $(10,67 \pm 1,61)$  нг/мл, а у больных с ишемическим инсультом в 5,4 раза оказался выше ( $p < 0,001$ ). В конце наблюдения содержание НСЭ у больных, леченных церебролизинем, равнялось  $(19,53 \pm 3,43)$  нг/мл, а у больных контрольной группы —  $(47,57 \pm 8,36)$  нг/мл. Полученные результаты в совокупности с клиническими и функциональными данными свидетельствуют о положительном влиянии церебролизина.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, церебролизин, нейронспецифическая энolahза.

UDC 616.089.8

I. I. Titov, O. V. Voloshynskiy, Yu. B. Tkachuk, I. V. Vintonyak, M. B. Grynyovska

## EFFICACY OF CEREBROLYSIN NEUROPROTECTIVE THERAPY OF THE ISCHEMIC STROKE

The frequency of stroke cases is growing rapidly worldwide. According to the statistic data, patients with the ischemic stroke prevail (80%). There has been recently an increase in patients with severe stroke, admitted to the ICU (intensive care unit). Cerebroneuroprotection is considered to be the most promising treatment option by the leading world specialists. These days Cerebrolysin (Ever Neuro

Pharm, Austria) is the only clinically effective drug aimed at neurotrophic effect.

The efficacy of Cerebrolysin infusions was studied on 20 patients with verified ischemic stroke, who were administered 30 ml of the drug per 24 hrs during 10 days. Efficacy assessment was performed through monitoring neurospecific enolase (NSE) level dynamics, which is an ischemia marker of all differentiated neurons. The level of NSE in healthy volunteers (n=10) was about 10.67 ng/ml, while in patients with ischemic stroke it was 5.4 times higher ( $p<0.001$ ), which suggested grave ischemia of the brain. At the end of investigation, the level of NSE in patients, who have been administered cerebrolysin was (19.53±3.43) ng/ml, in patients of the trial group — (47.57±8.36) ng/ml.

We have also studied the dynamics of brain bioelectrical activity through the use of integral BIS-monitoring. The BIS index of the healthy volunteers (of the same age group/sex/comorbidity) was about (96.45±2.38). At the beginning of the investigation BIS-index was ranging within 68–71, after 3-day treatment — 79–88, at the end of the Cerebrolysin treatment course — 89–94. At the same time, BIS-index of the control group during the treatment and observation period did not change significantly. The obtained data indicate functional improvement of the patients' condition and restoration of normal bioelectrical activity of the brain due to the administration of Cerebrolysin.

These results as well as obtained clinical and functional data suggest a positive effect of Cerebrolysin in the treatment of patients with ischemic stroke.

**Key words:** ischemic stroke, Cerebrolysin, neurospecific enolase (NSE), BIS-index.

Частота виникнення мозкового інсульту в усьому світі, у тому числі в Україні, катастрофічно зростає. Проблема інсульту набула глобального значення, а наявні статистичні дані вражають: більше 5 млн смертей щороку, інсульт — друга за частотою причина смерті в світі, щороку фіксується понад 15 млн нефатальних інсультів, один із шести хворих, які вижили після інсульту, отримують повторний інсульт протягом 5 років, одна третина з яких — фатальні. Рівень смертності від інсульту в США становить 45,2 на 100 тис. населення, а в Україні — 91,3 на 100 тис. населення. При цьому домінують хворі з ішемічним типом інсульту (80 % від усіх видів інсульту), з них 42 % — пацієнти віком 35–45 років [1].

Пацієнти з гострим порушенням мозкового кровотоку останніми роками домінують у структурі хворих відділень інтенсивної терапії загального профілю. Базова терапія хворим на інсульт загальновідома і передбачає, насамперед, корекцію порушень дихання (оксигенотерапія, респіраторна підтримка), регуляцію функції серцево-судинної системи для підтримання оптимального церебрального перфузійного тиску, нормалізацію водно-електролітного балансу, контроль метаболізму глюкози, контроль температури тіла та дисфагії. На цьому тлі здійснюють профілактику та лікування набряку мозку, судом, пневмонії, інфекції сечовидільної системи, пролежнів, тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії, нутритивну підтримку та ранню мобілізацію, кінезотерапію тощо [2].

Та все ж головними терапевтичними стратегіями лікування хворих на ішемічний інсульт у найгострішому періоді є реперфузія і нейропротекція. Саме тому ключові аспекти специфічного лікування скеровані на блокування механізмів смерті нейронів у зоні пенумбри: глутаматної ексайтотоксичності, перифокальної деполіризації, запалення та реперфузійного ураження, апоптозу [3]. Інноваційні підходи до лікування хворих, насамперед системний тромболізис, з низки причин досить повільно впроваджуються на теренах України. Разом із тим, розповсюдженість системного тромболізису в Європі сягає усього близько 7 %, у Росії — 10 %. З огляду на малодоступність тромболізису, основні надії у порятунку хворих на інсульт і мінімізацію його негативних наслідків у всьому світі покладають на нейропротекторну терапію.

Нейропротекція — це усі механізми та засоби, які протидіють чинникам, що ушкоджують нейрони. З поняттям нейропротекції нерозривно пов'язане поняття нейропластичності — процесу постійної регенерації у разі природнього чи патологічного ушкодження нейронів. Нейропротектори можуть призначатися як самотійно, так і в комбінації з іншими терапевтичними підходами, включаючи і методи відновлення перфузії мозку. Однією з найважливіших переваг нейропротекторів є можливість початку терапії усім хворим з підозрою на інсульт уже на догоспітальному етапі до виконання нейровізуальних досліджень.

Незважаючи на багатообіцяючі попередні дані, отримані під час експериментального вивчення нейропротекторів, більшість клінічних досліджень цих лікарських засобів продемонстрували невтішні результати [4]. У багатьох випадках хворі, які брали участь у дослідженнях, мали гірший прогноз, ніж хворі контрольної групи, або ж частота побічних ефектів була неприйнятно високою. Сьогодні проведені клінічні дослідження, які чітко відповідають принципам доказової медицини. Їх результати засвідчили неефективність антагоністів кальцію, антагоністів глутамату, AMPA-антагоністів, непрямих модуляторів глутамату та інших модуляторів нейротрансмісії, опіоїдних антагоністів, GABA-антагоністів, «поглиначів» вільних радикалів, ноотропів (пірацетам), церебральних вазодилаторів, протизапальних засобів, «стабілізаторів» мембран, гіпотермії, гіпербаричної оксигенації та препаратів крові. Єдиним винятком із низки згаданих медикаментів є препарат нейротрофічної дії церебролізін — єдиний ноотропний засіб з доведеною нейротрофічною активністю, аналогічною дії природних факторів росту нервів, який складається із вільних амінокислот і біологічно активних низькомолекулярних пептидів, що продемонстрував позитивний лікувальний ефект не лише в експериментальних, а і в клінічних умовах. Підтвердженням цього слугують також результати міжнародного багатоцентрового клінічного дослідження CASTA (2006–2010), у рамках якого церебролізін продемонстрував значний позитивний вплив на збільшення виживання (зниження рівня смертності на 9,7 %, що дорівнює 85 врятованим із 1000 пролікованих хворих з інсультом), поліпшення якості життя, високу безпечність, особливо у пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом інсульту.

Для поліпшення результатів лікування хворих з ішемічними інсультами нами для вивчення вибрано церебролізін — церебронейропротектор комплексної дії з найбільшою доказовою базою своєї ефективності. Вивчено вплив нейропротектора з нейротрофічним ефектом церебролізіну (ЕверНейроФарма, Австрія) на динаміку змін нейронспецифічної енолази (НСЕ) — маркера ішемії нейронів. Це єдиний загальний маркер усіх диференційованих нейронів. Кількісне виявлення цього білка у сироватці крові або спинномозковій рідині свідчить про ступінь ушкодження нейронів і порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру [5].

**Мета** роботи — дослідження впливу щоденної внутрішньовенної інфузії 30 мл церебролізіну на вміст НСЕ у хворих із тяжким ішемічним інсультом.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 40 хворих із верифікованим ішемічним інсультом. Усі хворі чітко відповідали критеріям включення/виключення. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи — контрольну (I, n=20) та дослідну (II, n=20). Групи були повністю порівнювані між собою за віком, вихідним станом, дефіцитом свідомості тощо. Хворим обох груп забезпечували базову терапію інсульту. Пацієнтам II групи базову терапію доповнювали щоденними 60-хвилинними інфузіями 30 мл церебролізіну, розчиненого в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та 100 мг ацетилсаліцилової кислоти (Аспірин-кардіо, Байєр, Німеччина). Рівень НСЕ визначали у сироватці крові імуноферментним методом. Взяття крові прово-

дили у вакуумні пробірки до та після 10-денного курсу лікування церебролізином. Для визначення концентрації білка-маркера використовували діагностичні тест-системи концерну "F. Hoffmann-La Roche" (Швейцарія, Базель). Визначення проводили за допомогою автоматичного аналізатора Cobas Core і Elecsys 2010 тієї ж фірми (лікар — У. В. Балан). Для отримання значень норми контрольованих у дослідженні показників додатково обстежено зразки сироватки 10 практично здорових добровольців аналогічного віку, взятих під час проходження ними профілактичного офтальмологічного огляду. Отримані результати оброблено статистично.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження нами встановлено, що показники рівня НСЕ у групі здорових добровольців коливалися в діапазоні  $(10,97 \pm 1,61)$  нг/мл, що відповідає діапазону фізіологічних значень. Натомість у хворих з ішемічним інсультом у першу добу (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) рівень білка-маркера більше як у 5,4 разу перевищував ( $p < 0,001$ ) аналогічні показники групи здорових добровольців, що вказує на значне ішемічне ушкодження нейронів у цих пацієнтів (табл. 1).

У хворих I групи через 10 діб базової терапії інсульту рівень НСЕ статистично вірогідно знизився на 19,8 % порівняно з вихідним рівнем, що свідчить про поступове зменшення зони ішемічного ушкодження мозку.

У хворих II групи рівень НСЕ визначали на 3-тю і 10-ту добу лікування з включенням церебролізину й аспірину. Установлено, що наприкінці 3-ї доби лікування вміст НСЕ статистично вірогідно знизився на 41,9 % порівняно з вихідними значеннями, а через 10 діб лікування концентрація НСЕ вже на 67,1 % була нижчою проти вихідних значень. Отримані дані свідчать про позитивний вплив церебролізину й аспірину у складі комплексної терапії на перебіг інсульту, передусім, на зменшення ішемічного впливу.

Слід зазначити, що у хворих II групи виявлено суттєво кращу динаміку BIS-індексу, який ми використали як інтегральний маркер оцінки біоелектричної активності мозку й обсягу свідомості у хворих. Зокрема, при надходженні у всіх хворих BIS-індекс коливався в діапазоні 68–71. Через три доби лікування у хворих II групи BIS-індекс був у межах 79–88, а наприкінці 10-ї доби лікування — 89–94. Натомість у пацієнтів I групи статистично вірогідних змін

Таблиця 1

#### Динаміка змін нейронспецифічної енолази (нг/мл) при лікуванні хворих з ішемічним інсультом ( $M \pm \sigma$ )

Група дослідження	Група здорових добровольців (n=10)	Вихідні дані	3-тя доба лікування	10-та доба лікування
I — контрольна (базова терапія, n=20)	$10,97 \pm 1,61$	$59,34 \pm 13,94$ $t=17,05$ $p=0,001$	—	$47,57 \pm 8,36$ $t_2=3,50$ $p_2=0,001$
II — дослідна (базова терапія + церебролізін, n=20)			$34,45 \pm 7,06$ $t_1=7,46$ $p_1=0,001$	$19,53 \pm 3,43$ $t_2=13,59$ $p_2=0,001$

*Примітка.*  $t$ ,  $t_1$  — критерій Стюдента; вірогідність змін порівняно:  $p$  — із групою здорових добровольців;  $p_1$  — із вихідними показниками;  $p_2$  — із вихідними показниками;  $n$  — кількість спостережень.

BIS-індексу впродовж першого тижня базового лікування не встановлено. Отже, отримані результати дослідження переконливо й об'єктивно вказують на позитивний вплив базової терапії ішемічного інсульту, оптимізованої церебролізином.

### Висновки

1. Вміст нейронспецифічної енолази у хворих під час найгострішого періоду ішемічного інсульту, підвищений більш як у 5 разів, є віддзеркаленням важкого й великого ішемічного ушкодження головного мозку.

2. Включення церебролізину 30 мл на добу в 10-денну схему інтенсивної терапії ішемічного інсульту сприяє зниженню ( $p < 0,001$ ) вмісту нейронспецифічної енолази у середньому на 67,1 % і значно поліпшує інтегральну біоелектричну активність головного мозку, сприяючи збільшенню обсягу свідомості, зменшенню психомоторного дефіциту та когнітивних розладів, створює сприятливий фон для успішної нейрореабілітації.

**Перспективою** наших подальших розробок є оцінка впливу церебролізину на динаміку перебігу середньої тяжкості та важкого забиття головного мозку у потерпілих із черепно-мозковою травмою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Виничук С. М.* Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения / С. М. Виничук, Т. М. Черненко. – К., 2003. – 120 с.

2. *Полищук Н. Е.* Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте / Н. Е. Полищук, А. И. Трещинский // *Dostog.* – 2003. – № 3. – С. 20–23.

3. *Ишемический инсульт (эпидемиология, патогенез, клиника, интенсивная терапия)* / А. И. Трещинский, Ф. С. Глумчер, А. А. Короткоручко, Н. Е. Порлищук // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* – 1997. – № 1. – С. 79–90.

4. *Карякина Г. М.* Нейронспецифическая энолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г. М. Карякина, М. А. Хинко // *Неврологический вестник.* – 2007. – № 1. – С. 41–44.

5. *Григорьев Е. В.* Нейроспецифические белки-маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е. В. Григорьев, Г. В. Вавин // *Медицина неотложных состояний.* – 2010. – № 2 (27). – С. 72–76.

*Надійшла 27.04.2013*

УДК 616.71-001.5-089.227.84:616.151.5-084

І. С. Грічушенко<sup>1</sup>, К. П. Кірпічнікова<sup>2</sup>

## АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ МЕТАЛООСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

<sup>1</sup> Клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.71-001.5-089.227.84:616.151.5-084

І. С. Грічушенко, Е. П. Кирпичникова

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ МЕТАЛЛООСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Целью исследования была оценка функциональных резервов системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей. Изучено влияние различных видов ане-