

10 определяется незначительный отек ганглиозных клеток, у остальных 6 крыс структурных изменений сетчатой оболочки не выявлено. При этом нарушения гистоархитектоники всех слоев сетчатки не обнаруживается, а через 6 месяцев после начала эксперимента только у 6 крыс из 10 структурные изменения сетчатки сводятся лишь к отеку и вакуольной дегенерации части ганглиозных клеток, а у 4 крыс структурных изменений сетчатой оболочки не выявлено. Через 3 и 6 месяцев после начала эксперимента при введении рЭПО у всех животных сосудистая система сетчатки сохранена, а у всех животных со стрептозотоциновым диабетом со стороны сосудистой системы сетчатки обнаруживаются глиальные пролифераты, а также облитерация части сосудов.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, рекомбинантный эритропоэтин, диабетическая ретинопатия.

Summary

Pasechnikova N.V., Naumenko V.A., Vit V.V., Pilkevich T.S. *Structural changes in the retina, depending on the concentration of erythropoietin in the vitreous body and the peripheral blood of rats after 3 and 6 months after streptozotocin-induced diabetes simulation.*

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common diseases. The prevalence of diabetic retinopathy among diabetic patients is 10-90%. To study the feature of structural changes in the retina depending on the concentration of erythropoietin in the vitreous humor and peripheral blood of rats after 3 and 6 months after streptozotocin-induced diabetes simulation. Experimental study was performed on 50 Wistar rats (100 eyes), weighted 240.5-270.0. All animals were divided into 3 groups: Group 1 - intact animals (10 rats), Group 2 - diabetes mellitus simulated animals (20rats), Group 3 - animals with simulated diabetes treated with recombinant erythropoietin (rEPO) (20 rats). SD rats simulated disposable intraperitoneal administration of streptozotocin (SIGMA, USA) at a dose of 65 mg per 1 kg of body weight. Starting from the 10th day (the period of stable hyperglycemia) the rats of the Group 3 were injected subcutaneously rEPO 6 units per 100 g of body weight three times per week for 6 months. REPO administration to streptozotocin-induced diabetic animals for 3 and 6 months resulted in a statistically significant increase in the concentration of erythropoietin compared to the intact animals and animals with diabetes mellitus in the peripheral blood and in the vitreous. After 3 and 6 months after streptozotocin-induced diabetes simulation there was determined serious structural changes in the retina in all animals, histoarchitectonics of the retina was significantly disrupted, there were expressed signs of swelling of the internal plexiform layer and retinal atrophy. 3 months after the experiment had began only in 4 of 10 rats receiving rEPO there was determined mild swelling of ganglion cells, in other 6 rats the structural changes of the retina were not identified. Herewith histoarchitectonics violations in all layers of the retina were not noted. And 6 months after the start of the experiment only 6 out of 10 rats had retinal structural changes reduced only to edema and vacuolar degeneration of the ganglion cells, and in 4 rats the structural changes of the retina were not identified. After 3 and 6 months after the beginning of the experiment when administered rEPO all animals kept the retinal vascular system, and all streptozotocin-induced diabetic animals had vascular retinal glial proliferates and obliteration of blood vessels.

Key words: streptozotocin-induced diabetes, recombinant erythropoietin, diabetic retinopathy.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня

УДК 615.27:616-001.31

ПЕРСПЕКТИВИ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЧЕРЕПНО-МОЗКОВУ ТРАВМУ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕКСИДОЛА В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

**М.П. Сидоренко, А.Л. Победьонний, Ю.П. Семенець,
А.П. Сидоренко, В.М. Чепелєв**

Луганська обласна клінічна лікарня

Лікарня головного управління МВС України м. Луганська

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) відноситься до числа найбільш поширених і важких видів ушкоджень [4, 6, 13], особливо у великому промисловому регіоні [10]. Практичне одужання після ЧМТ настає лише у 30 - 50% постраждалих, наслідком цього є велика частота інвалідності [4, 11]. Медико-соціальне значення ЧМТ обумовлено переважним ураженням осіб найбільш активних в соціальному, трудовому і військовому відношенні; економічним збитком у зв'язку з втратою робочого часу з тимчасової непрацездатності, високим рівнем і тяжкістю інвалідизації постраждалих [11,14].

Інтенсивне вивчення в останні роки різних аспектів даного виду патології призвело до перегляду сформованих раніше уявлень про стабільність компенсації у хворих у віддаленому періоді ЧМТ. Показано, що тривалий період майже повної клінічної компенсації у осіб, які перенесли ЧМТ, може змінюватися значним погіршенням стану їх здоров'я, що призводить до суттєвого обмеження життєдіяльності, соціально-трудової дезадаптації [11].

Авторами впродовж тривалого часу проводиться вивчення тонких механізмів ЧМТ як поєднаної так і важкої, а також досліджуються можливості корекції виявлених патологічних змін за допомогою сучасних метаболічно активних препаратів [5, 12].

Продовжуючи дослідження у цьому напрямку, нашу увагу привернула концепція професора Л.Л. Громашевської стосовно формування у хворих з різноманітною патологією клініко-лабораторного синдрому так званої «метаболічної» інтоксикації (СМІ) [2, 3]. Вона полягає в тому, що при більшості патологічних процесів, особливо

при тих, що тривало перебігають, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість патологічних продуктів метаболізму, 75-80% з яких входить до пулу так званих "середніх молекул" (СМ), тобто речовин середньої молекулярної маси (від 300 – 500 до 5000 дальтон), які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [3]. Як підкреслює проф. Л.Л. Громашевська, досить точним критерієм наявності та вираженості СМІ в організмі є саме концентрація СМ у крові хворих [2].

В плані корекції СМІ нашу увагу привернула можливість застосування метаболічно активного препарату мексидолу, який все ширше використовується у хворих з ЧМТ як на госпітальному етапі, так і в періоді медичної реабілітації, що є вкрай важливо для пацієнтів нейротравматологічного профілю [9].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» «Нейросоматичні розлади при захворюваннях центральної нервової системи» (№ держреєстрації 0109U008140).

Метою роботи було вивчення впливу мексидолу на динаміку концентрації середніх молекул у сироватці крові хворих на ЧМТ протягом стаціонарного лікування та в періоді проведення реабілітаційних заходів.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 63 пацієнта (46 чоловіків та 17 жінок у віці 18 до 63 років) з ЧМТ, що проходили стаціонарне лікування у нейротравматологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні, і амбулаторне спостереження в лікувально-профілактичних установах Луганської області, в тому числі лікарні ГУ УМВС м.Луганськ. Діагноз і ступінь тяжкості ЧМТ визначали з використанням шкали ком Глазго (ШКГ) згідно наказу МОЗ України № 380 від 25.04.06 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія»».

Всім хворим було проведено АКТ дослідження головного мозку, рентгенологічне дослідження опорно-рухового апарату. У 89% пацієнтів була закрита ЧМТ і у 11% - відкрита проникаюча ЧМТ. У групі пацієнтів з закритою непроникаючою ЧМТ струс головного мозку було діагностовано у 47,6 % випадків (30 осіб), забій головного мозку I ступеня – у 23,4 % випадків (15 пацієнтів), забій

головного мозку II-III ступеня – відповідно у 10,9 % (7 осіб) і в 18,1 % (12 чоловік) випадків.

Для реалізації мети дослідження, тобто вивчення ефективності застосування мексидолу, всіх хворих було поділено на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та важкістю стану. Основна група (32 пацієнти) отримувала в комплексі терапії щоденне внутрішньовенне крапельне введення препарату мексидол в дозі 250 мг на 200 мл фізіологічного розчину протягом 10 днів; в подальшому препарат призначався перорально в таблетованому вигляді в дозі 125 мг три рази на добу впродовж 30 днів, потім через 3 місяці повторні курси тривалістю 30 днів. Хворі з групи зіставлення (31 особа) отримували загальноприйнятну комплексну терапію, що включала дегідратаційні препарати, нейропротективні засоби (церебролізін, ноотропіл та ін), антихолінестеразні (нейромідин) і різні методи фізіотерапії та реабілітації.

Оригінальний нейропротектор мексидол (2-етил-6-метил-3-гідроксіпірідина сукцинат), одночасно вчиняє метаболічну, сінапсotropну та антиоксидантну дію. За хімічною структурою мексидол є сіллю янтарної кислоти і має схожість з пиридоксином (вітамін B6). Така структура полегшує проникнення препарату в клітину. Під впливом мексидолу відновлюється функціонування циклу Кребса і енергосинтезуюча функція мітохондрій, активується синтез білка і нуклеїнових кислот. Володіючи антиоксидантною дією, препарат інгібує вільнорадикальні процеси і перекисне окислення ліпідів, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту, інгібує первинні та гідроксильні радикали пептидів, підвищує співвідношення простаглінін/тромбоксан, гальмує утворення лейкотрієнів [1]. Мексидол вчиняє також церебральний вазоділятаційний ефект, знижує показники мозкового судинного опору, сприяє відтоку крові в мозкові вени і цим опосередковано знижує внутрішньочерепний тиск, стабілізує мозковий метаболізм. Мексидол забезпечує реалізацію адаптаційних завдань організму, реалізує множинні ефекти на різних рівнях: антиоксидантний, антигіпоксантичний, мембранопротекторний, церебропротекторний, транквілізуючий, антистресовий, ноотропний, вегетотропний, протисудомний [9].

Усім хворим проводили додаткове біохімічне дослідження, що включало визначення рівеню СМ за методом В.В. Ніколайчика і співавт. [8] до початку лікування, через 1 та 6 місяців (після завершення курсу медичної реабілітації).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003 (Microsoft Excel), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [7].

Отримані результати та їхнє обговорення

Проведення біохімічного дослідження дозволило виявити до початку лікування у крові хворих на ЧМТ підвищення концентрації середніх молекул, що свідчило про наявність СМІ (табл.).

Таблиця

Рівень СМ у крові обстежених хворих, г/л (M±m)

Термін обстеження	Групи обстежених хворих		P
	основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
До початку лікування	2,05±0,03***	1,99±0,07***	>0,1
Через 1 міс.	1,24±0,03**	1,65±0,05***	<0,05
Через 6 міс.	0,53±0,02	1,34±0,04**	<0,01
Норма	(0,52±0,02) г/л		

Примітка: достовірність різниці з нормою * - при P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001; стовпчик P- достовірність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення; * - при P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001.

Дійсно, до початку лікування в основній групі обстежених хворих рівень СМ у сироватці крові був вище показника норми в середньому в 3,9 рази (P<0,001) та дорівнював при цьому (2,05±0,03) г/л, в групі зіставлення - в 3,8 рази вище норми (P<0,001), складаючи при цьому (1,99±0,07) г/л. Отже, встановлено, що у хворих на ЧМТ концентрація СМ у сироватці крові суттєво підвищується, що свідчить про наявність вираженого синдрому метаболічної інтоксикації. При проведенні порівняльного аналізу було встановлено, що ступінь підвищення вмісту СМ у крові залежав від тяжкості ураження головного мозку. Зазначимо, що більш значний рівень СМ у сироватці крові був зареєстрований у хворих з тяжкою ЧМТ та дорівнював у середньому - (2,85±0,07) г/л.

Вивчення концентрації СМ у крові після завершення лікування (через 1 міс.) дозволило встановити, що рівень СМ у сироватці крові хворих основної групи знижався в середньому до (1,24±0,03) г/л, тобто в 1,65 рази стосовно вихідного рівня, та при цьому все ж таки залишався в 2,4 рази більше відповідного значення норми (P<0,01). В гру-

пі зіставлення через 1 міс. з початку лікування рівень СМ у сироватці складав в середньому (1,65±0,05) г/л, тобто знизився лише в 1,21 рази (P>0,05) та залишався при цьому в 3,17 рази вище норми (P<0,01).

Через 6 міс. (після завершення курсу медичної реабілітації) концентрація СМ у крові хворих основної групи знизилась до норми - (0,53±0,02) г/л (P>0,1), в той час як в групі зіставлення цей показник складав (1,34±0,04) г/л, тобто залишався в 2,6 рази вище за норму (P<0,01) та в 2,5 рази вище відповідного показника в основній групі (P<0,01).

Отже, встановлено, що при використанні метаболічно активного нейропротектору мексидолу у комплексі лікувальних та реабілітаційних заходів у хворих на ЧМТ, відмічається вірогідне зниження рівня СМ у крові хворих, причому на момент завершення курсу медичної реабілітації даний показник досягає верхньої межі норми. В той же час у хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, спостерігається лише тенденція до зниження СМ та на момент завершення спостереження зберігається вірогідно підвищений вміст СМ у крові.

Нормалізація вмісту СМ у крові хворих основної групи, які отримували лікування з включенням мексидолу свідчить про ліквідацію СМІ у пацієнтів з ЧМТ, що може вважатися патогенетичним обґрунтуванням доцільності використання цього препарату при лікуванні та медичній реабілітації хворих з даною травматичною патологією.

Висновки

1. У пацієнтів з ЧМТ при біохімічному дослідженні констатовано підвищення концентрації середніх молекул у крові в середньому в 3,8-3,9 рази, що свідчило про наявність вираженого синдрому метаболічної інтоксикації.

2. Проведення комплексного лікування та курсу медичної реабілітації хворих на ЧМТ з включенням мексидолу сприяло суттєвому зниженню концентрації СМ у крові та ліквідації СМІ.

3. В подальшому вважаємо доцільним вивчити інші ланки патогенезу ЧМТ, зокрема інтенсивність процесів ліпопероксидації та дослідити можливість корекції виявлених порушення з включенням у терапію мексидолу.

Література

1. Говорова Н.В. Влияние мексидола на оксидантный стресс у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 2006. - Приложение 1. - С. 180-182.

2. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л.Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. - С. 11-16.
3. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л.Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - № 1 (35). - С. 3-13.
4. Динаміка деяких показників діяльності нейрохірургічних закладів України [Електронний ресурс]. - Режим доступу : http://www.neuro.kiev.ua/UserFiles/File/Statistics/Zvit_za_2010_for_web.pdf
5. Эффективность сучасного плазмозамінника поліфункціональної дії лактопротеїну при лікуванні хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою / М.П. Сидоренко, Ю.П. Семенец, А.Л. Победьонний [и др.] // Перспективи медицини та біології. - 2010. - Т. II, № 1. - С. 109-113.
6. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Е.Г. Педаченко, С.Я. Семисалов, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш. - Донецк: Апекс, 2002. - 156 с.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
8. Николайчик В.В. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.
9. Оценка эффективности препарата мексидол в лечении ушибов головного мозга / С.К. Акишулаков, Г.С. Макимова, Е.Т. Махамбетов [и др.] // Неврология и нейрохирургия Казахстана. - 2006. - № 2 (6). - С. 8-10.
10. Победенный А.Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе / А.Л. Победенный // Український нейрохірургічний журнал. - 2011. - № 3. - С. 32-35.
11. Потапова Н.А. К изучению социально-экономических последствий нейротравмы / Н.А. Потапова, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н.Бурденко. - 2009. - № 1. - С.65-68.
12. Сидоренко М.П. Ефективність застосування інфузійної терапії у хворих з політравмою / М.П. Сидоренко, А.Л. Победьонний, В.І. Базалєєв // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вип. 3-4 (78-79). - С. 316-323.
13. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage / J. Leon-Carrion, R. Dominguez-Morales Mdel, J.M. Barroso Martin, F. Murillo-Cabezas // Pituitary. - 2005. - Vol. 8 (3-4). - P. 197-202.
14. Maas A.I. Moderate and severe traumatic brain injury in adults / A.I. Maas, N. Stocchetti, R. Bullock // Lancet Neurology. - 2008. - Vol. 7 (8). - P. 728-741.

Резюме

Сидоренко М.П., Победьонний А.Л., Семенец Ю.П., Сидоренко А.П., Чепелев В.М. Перспективи корекції синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на черепно-мозкову травму з використанням мексидола в комплексі лікування та медичної реабілітації.

У хворих на черепно-мозкову травму має місце підвищення концентрації «середніх молекул» (СМ) у крові в 3,8-3,9 рази, що свідчить про наявність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ). Включення мексидолу до комплексу лікувальних та реабілітаційних заходів у цих пацієнтів сприяло зниженню концентрації СМ у крові та ліквідації СМІ після завершення курсу медичної реабілітації.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, середні молекули, синдром метаболічної інтоксикації, мексидол, лікування, медична реабілітація.

Резюме

Сидоренко М.П., Победенный А.Л., Семенец Ю.П., Сидоренко А.П., Чепелев В.М. Перспективы коррекции синдрома метаболической интоксикации у больных с черепно-мозговой травмой с использованием мексидола в комплексе лечения и медицинской реабилитации.

У больных с черепно-мозговой травмой имеет место повышение концентрации «средних молекул» (СМ) в крови в 3,8-3,9 раза, что свидетельствует о наличии синдрома метаболической интоксикации (СМИ). Включение мексидола в комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий у этих пациентов способствовало снижению концентрации СМ в крови и ликвидации СМИ после завершения курса медицинской реабилитации.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, средние молекулы, синдром метаболической интоксикации, мексидол, лечение, медицинская реабилитация.

Summary

Sydorenko M.P., Pobedonniy A.L., Semenec Yu.P., Sydorenko A.P., Chepelev V.M. Prospects for correction of metabolic intoxication syndrome at patients with traumatic brain injury using mexidol in complex of treatment and medical rehabilitation.

At the patients with traumatic brain injury takes place the increase of concentrations of average molecules (AM) in a blood in 3,8-3,9 times. That testifies to the presence of metabolic intoxication syndrome (SMI). Inclusion of mexidol in complex of treatment and medical rehabilitation promoted the decline of concentration of AM in a blood and liquidation of SMI after completion of rehabilitation.

Key words: traumatic brain injury, average molecules, metabolic intoxication syndrome, mexidol, treatment, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Ю. Усатов