

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА

МАСТЕР-КЛАСС

ПО НЕЙРОАНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И НЕЙРОРЕАНИМАТОЛОГИИ

ЛЕКЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
28-29 апреля 2009 года

ОРГАНИЗАТОРЫ МАСТЕР-КЛАССА

**Межрегиональная ассоциация общественных объединений
анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада**

≈

**Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. проф. А.Л. Поленова**

≈

**Научно-исследовательский институт
нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН**

≈

НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского

≈

Клинический Институт Мозга РАН

ГУЗ «Мариинская больница»

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ МАСТЕР-КЛАССА

профессор Кондратьев А. Н. — руководитель отделения анестезиологии и реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, президент Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада

Выставочный комитет:

Назаров Р.В., Спивак Ф.М.

Редакционный комитет:

Новиков В.Ю., Ценципер Л.М.

СОДЕРЖАНИЕ

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, МОНИТОРИНГА И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	4
<i>Амчславский В.Г.</i>	
НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ.....	38
<i>Астраков С.В.</i>	
КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ.....	85
<i>Вознюк И.А.</i>	
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ.....	103
<i>Вознюк И.А.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	137
<i>Кондратьев А.Н., Назаров Р.В.</i>	
ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИИ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ.....	147
<i>Крылов В.В.</i>	
ОСНОВЫ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	155
<i>Луфт В.М.</i>	
МАЛЫЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ВНУТРИМОЗГОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ТРОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	172
<i>Максимова М.Ю., Брюхов В.В., Тимербаева С.Л., Кистенев Б.А., Реброва О.Ю., Суслина З.А.</i>	
ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ.....	186
<i>Петриков С.С., Крылов В.В.</i>	
НЕЙРОМОНИТОРИНГ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	205
<i>Петриков С.С., Крылов В.В.</i>	

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, МОНИТОРИНГА И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Амчеславский В.Г.

Проблема диагностики и лечения пациентов в критических состояниях имеет уже практически 30 летнюю историю в медицине России. В 70-х годах прошлого столетия профессором Г.А. Рябовым было дано определение, характеризующее критическое состояние, как «...состояние больного, при котором наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции, и, требуют частичной или полной коррекции или замещения» (Рябов Г.А., 1979).

Но всегда ли состояние, при котором производится коррекция или замещение физиологических функций и деятельности систем организма является критическим?

- Является ли критическим состояние больного в посленаркозном (послеоперационном) периоде? Ведь этот период также требует применения средств и методов управления дыханием, гемодинамикой, обменными и энергетическими процессами в организме больного.
- Можно ли назвать критическим состояние пациента на ИВЛ с нарушением дыхания, вызванным перенесенным полиомиелитом?
- Следует ли считать критическим состояние больного с гиперазотемией при хронической почечной недостаточности?

В перечисленных клинических случаях речь также идет о нарушениях физиологических функций и деятельности органов, систем органов и гомеостаза, которые не могут корригироваться путем саморегуляции и требуют проведения заместительного лечения. Но, соответствия критическому состоянию нет. Грань развития критического состояния заключается в «остроте» проявления и взаимосвязи первичного и последующих звеньев развития патологических процессов декомпенсации и может быть описана как – «острое расстройство функции, гомеостаза, которое требует коррекции и временного замещения средствами и методами интенсивной терапии и реанимации».

Важный вклад, в развитие проблемы критических состояний был внесен клиническими исследованиями научной группы, руководимой профессором Маневичем А.З. (Маневич А.З. и соавт., 1986). Изучая проблемы критических состояний у больных с очаговыми и диффузными повреждениями головного мозга, ими был определен ряд особенностей

развития и протекания критических состояний при нарушенной центральной регулирующей функции ЦНС.

Эти особенности отражены в данном им определении критических состояний при церебральных поражениях — «Критическое состояние при поврежденном мозге — это особое состояние больного, развитие которого, обусловлено **первичным** или **вторичным** поражением структур мозга, ответственных за регуляцию системных и гуморальных механизмов жизнеобеспечения, что требует неотложного применения средств и методов интенсивной терапии и реанимации для контроля и управления временно нарушенными системными функциями и гомеостазом до полного или частичного восстановления центральной регуляции ими» (Маневич А.З., 1977). В определенной мере, это определение предвосхитило современную трактовку концепции первичного и вторичного повреждения мозга, которая впервые была опубликована в международном руководстве по лечению пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (Brain Trauma Foundation, 1995).

Ряд аспектов формирования критических состояний в связи с нарушениями дыхания, гемодинамики, нейрогуморальных реакций и др. при церебральных повреждениях преимущественно травматической природы были уточнены последующими исследованиями (Маневич А.З. и соавт. 1986; Сировский Э.Б. и соавт., 1992; Потапов А.А., 1989, Глазман Л.Ю., 1986; Сафин А.М., 1987; Мадорский С.В., 1982; Островский А.Ю., 1987; Данелия Т.З., 1986; Пясецкая М.В., 1987 и др.), в том числе нейротравматологической школы, руководимой профессором Потаповым А.А. (Потапов А.А., и соавт., 2003). Синтез неврологических проявлений очагового и общемозгового поражения и критического состояния, в целостное представление о взаимосвязанном патологическом процессе был осуществлен исследованиями профессора Н.Н. Брагиной (Брагина Н.Н., и соавт, 1982). Важные результаты были получены благодаря современным методам нейровизуализации, прежде всего методами КТ и МРТ (Корниенко В.Н. и соавт., 2003, 2006).

Объединение представлений о первичном (различной этиологии — инсульты, острое САК, гипоксия и другие) и единых механизмах вторичного повреждения мозга в рамках концепции критических состояний стало возможным благодаря последующим исследованиям (Алексеева Г.В., 1996; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001, Дамулин И.В., 2002).

Согласно этому, повреждающие факторы критического состояния (вне зависимости от причины его развития) могут вызывать первичное поражение головного мозга. На первом месте среди таких повреждающих факторов критического состояния стоят шок и гипоксия (см. рис. 1). **Первичное повреждение мозга** также может возникнуть вследствие ишемии при ОНМК или из-за повреждающего воздействия механической энергии при ЧМТ при исходно нормальном состоянии организма. И уже

именно первичное повреждение ЦНС определяет последующее развитие критического состояния.

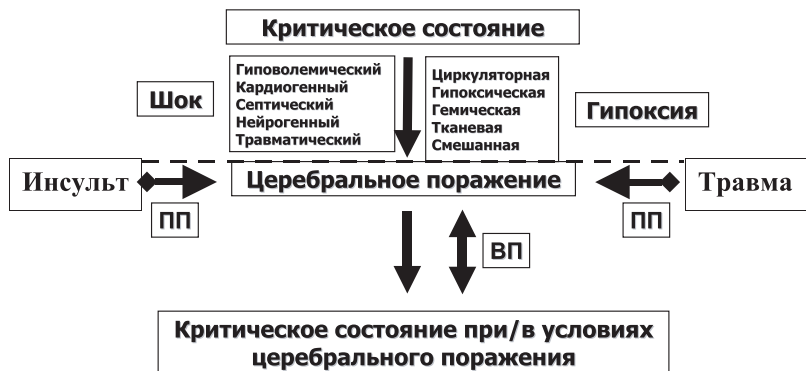


Рисунок 1. Схематическое представление о взаимосвязи критического состояния и церебрального повреждения. ПП – первичное повреждение мозга (травма, инсульт, гипоксия, шок); ВП – вторичное повреждение мозга (ишемическое/гипоксическое под действием факторов вторичного повреждения мозга).

Развившись, первичное повреждение мозга вызывает нарушение его центральных регулирующих влияний на системные функции и гомеостаз. Это препятствуют процессам саногенеза, стабилизации и восстановления системных функций и гомеостаза, преодолению критического состояния, несмотря на проводимое лечение. Как следствие такого первичного повреждения головного мозга происходит трансформация критического состояния в его особую форму. Особенность его заключается в формировании факторов вторичного повреждения мозга. Те же нарушения системных функций и гомеостаза (нарушение системной гемодинамики, газообмена, метаболизма) в условиях нарушенной центральной регуляцией ими, воздействуют на уже поврежденный первично мозг, усугубляя клеточную гипоксию и ишемизацию мозговой ткани, тем самым усиливают тяжесть первичного церебрального поражения.

Таким образом, «особенность» критического состояния в условиях первичного повреждения ЦНС определяется несколькими составляющими:

- нарушением центральной регуляции системными и гуморальными механизмами жизнеобеспечения, из-за первичного церебрального поражения, в связи с чем формируются факторы вторичного повреждения мозга;
- риском усугубления первичного повреждения мозга под действием факторов вторичного повреждения, сопровождающих развитие и клиническое течение любого критического состояния;

- необходимостью учитывать, при диагностических и лечебных мероприятиях, проводимых в связи с критическим состоянием, что его развитие и клиническое течение, взаимозависимо и связано с первичным церебральным повреждением.

Итак, **первичное повреждение мозга** — результат непосредственного воздействия на мозг повреждающих факторов: механической энергии при травме; внутричерепного кровоизлияния при геморрагическом инсульте; очаговой ишемии мозга при ишемическом инсульте; тотальной ишемии при циркуляторной недостаточности, гипоксии различного генеза, в том числе при шоке, и т.д.

Таких факторов может быть несколько или они могут сочетаться, взаимно усугубляя свое первично повреждающее воздействие на мозг. Примером такого сочетания может быть ситуация, когда у водителя транспортного средства, развиваясь в ходе управления автомобилем инсульт с нарушением сознания, парезом/параличом, дезориентировкой и др., с потерей управления транспортным средством и последующим ДТП, с получением тяжелой ЧМТ. И инсульт, и ЧМТ — определяют **первичное повреждение мозга**. Мы видим сочетание факторов первичного повреждения мозга (ишемия и воздействие механической энергии), хотя и связанных между собой обстоятельствами их возникновения, взаимоотношающихся, но, тем не менее, независимо повреждающих мозг первично. Тем не менее, как правило, фактор первичного повреждения мозга один.

Первичное повреждение мозга является той данностью, с которой приходится иметь дело клиницисту при первичной оценке больного. Повлиять на тяжесть первичного повреждения мозга врач не может. Более того, если пациент обследуется врачом в стационаре с позиций оценки тяжести первичного повреждения мозга, то, следовательно, тяжесть этого первичного повреждения уже совместима с жизнью больного на момент поступления в стационар. Выраженность первичного повреждения определяет тяжесть состояния больного при стационарировании, клинический диагноз, стратегию и тактику неотложных мероприятий лечебно-диагностического характера. А вот от адекватности, своевременности, патофизиологической направленности, эффективности последних зависит то, в какой степени реализуется и будет выражено вторичное повреждение мозга.

Вторичное повреждение мозга — обусловлено действием факторов вторичного повреждения мозга и, в том числе тех, которые сопровождают развитие критического состояния. Выявление и уменьшение повреждающего действия факторов вторичного повреждения мозга в условиях многопараметрического мониторинга методами интенсивной терапии — основная задача врача. От врача зависит насколько тяжесть первичного церебрального повреждения может усилиться под действием факторов вторичного повреждения мозга, или насколько факторы вторичного по-

вреждения мозга будут иметь самостоятельное танатогенное значение, определяя исход острого периода заболевания.

Условно выделяют **внутричерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга**. К внутричерепным факторам вторичного повреждения мозга относят: присоединившиеся внутричерепные кровоизлияния и ишемию мозга; синдром внутричерепной гипертензии; дислокационный синдром; церебральный вазоспазм и присоединившуюся внутричерепную инфекцию.

Следует учесть, что ишемия и кровоизлияние, которые при ОНМК являются факторами, первично повреждающими мозг, в данном контексте являются присоединившимися, а потому, вторичными. Например, у больного с геморрагическим инсультом, очаг кровоизлияния оказывает компримирующее объемное воздействие на окружающие структуры мозга, вызывая компрессионную ишемию и отек этих тканей, как проявление вторичного повреждения вещества мозга. Объемное воздействие очага кровоизлияния или ушиба мозга могут привести к внутричерепной гипертензии и/или к дислокационному синдрому, которые также относятся к внутричерепным факторам вторичного повреждения мозга. То же относится и к развитию внутричерепной инфекции, которая может быть первичным повреждающим мозг фактором, а синдром ВЧГ и отек мозга при этом являются внутричерепными факторами вторичного повреждения мозга. Внутричерепная инфекция может присоединиться после первичного повреждения мозга, например при ЧМТ, и является внутричерепным фактором вторичного повреждения мозга, усугубляя тяжесть первичного повреждения, непосредственно участвуя в формировании критического состояния, влияя на прогноз и исход травмы мозга.

Внечерепные факторы вторичного повреждения мозга также хорошо известны клиницистам, к ним относят: нарушения газообмена, системной гемодинамики, температурной регуляции, углеводного и водно-электролитного (осмотического) гомеостаза, эндогенную интоксикацию и т.д. Свое повреждающее воздействие на мозг они оказывают на фоне уже состоявшегося первичного повреждения мозга.

В отличие от факторов первичного повреждения мозга, факторы вторичного его повреждения, как правило, сочетаются, взаимоотношают свое повреждающее воздействие на мозг и могут возникать (присоединяться) неоднократно на протяжении всего острого периода заболевания.

Это определяет необходимость проведения **многопараметрического мониторинга** больного (пострадавшего) с момента первичной его оценки на месте происшествия, при транспортировке в стационар (догоспитальный период) и на всех этапах лечения в остром периоде заболевания (травмы). Многопараметрический мониторинг включает в себя комплекс методов непрерывной (продолженной) и дискретной (неоднократной)

оценки наиболее важных параметров жизнедеятельности, функциональной и структурной целостности мозга и организма, гомеостаза и обменных процессов. В отличие от обычного прикроватного мониторинга жизненно важных функций многопараметрический мониторинг у больных с первичными церебральными поражениями включает сочетание непрерывных и дискретных методов оценки состояния мозга. К ним относят мониторинг внутричерепного давления, церебрального перфузионного давления, церебральной оксигенации и метаболизма, церебрального кровотока (методом транскраниальной доплерографии), биоэлектрической активности мозга, оценку состояния проводящих путей сенсорных (методом соматосенсорных и акустических вызванных потенциалов) и двигательных (магнитных вызванных потенциалов), нейровизуализацию мозга (КТ, МРТ, СПЕКТ). Практически при всех критических состояниях в неврологии и нейрохирургии, многопараметрический мониторинг определяется необходимостью выявления наиболее значимых факторов вторичного повреждения мозга. Результаты многопараметрического мониторинга позволяют оценить эффективность осуществляемой нейропротективной терапии, приводить ее в соответствие с возможными изменениями состояния больного в динамике лечения.

При ЧМТ одним из наиболее значимых факторов вторичного повреждения мозга является внутричерепная гипертензия (ВЧГ). Выраженность, длительность и резистентность ВЧГ к проводимой терапии в значительной степени определяют эффективность лечения и исход острого периода травмы. В связи с этим, в комплекс многопараметрического мониторинга обязательным является включение контроля внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД). Эпизоды повторного повышения ВЧД выше 20 мм рт. ст., длительностью более 30 мин, могут развиваться неоднократно, не могут быть выявлены, если не измеряется ВЧД, и ведут к вторичному повреждению мозга.

Показания для измерения ВЧД обосновываются сочетанием: клинических проявлений (оценка уровня сознания по ШКГ, наличие клинических признаков ВЧГ); данных нейровизуализационных исследований (в первую очередь КТ); характера травмы (сочетанная, множественная); особенностей лечебной тактики (массивная инфузионно-трансфузионная терапия, необходимость анестезии и операции и т.д.) (см. таблицу 1).

Таблица 1.

Показания для проведения мониторинга ВЧД (установки датчика ВЧД).

Вид вмешательства	Показания: •—обязательное + о—одно из приведенных
<p>Установка датчика ВЧД</p> <p>Производится при наличии перечисленных признаков и стабильном состоянии больного без нарастания общемозговой и очаговой неврологической симптоматики</p>	<p><i>При изолированной ЧМТ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинические признаки ВЧГ: • уровень сознания < 9 баллов по ШКГ о децеребрационные/декортикационные изменения тонуса о анизокория/угнетение зрачковой реакции парез/паралич рефлекторного взора вверх • КТ признаки, подтверждающие развитие ВЧГ: • компрессия/деформация охватывающей цистерны о диффузный/полушарный отек головного мозга о компрессия конвекситальных пространств • Необходимость пролонгированной седации о Психомоторное возбуждение о Судорожный синдром <p><i>При сочетанной ЧМТ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинические признаки ВЧГ: • уровень сознания ≤ 10 баллов по ШКГ о децеребрационные/декортикационные изменения тонуса о анизокория/угнетение зрачковой реакции о парез/паралич рефлекторного взора вверх • КТ признаки, подтверждающие развитие ВЧГ (те же) • Операции (лапаротомии, лапароскопии, на скелете и т.д.) • Массивная трансфузионно-инфузионная терапия • Необходимость пролонгированной седации о психомоторное возбуждение о судорожный синдром о другие причины (шок, травма грудной клетки и т.д.) <p><i>По окончании удаления внутримозговых гематом и декомпрессивной краниотомии</i></p>

Для измерения ВЧД используют различные системы, из которых наиболее доступной по цене и рекомендуемой по достигаемым клиническим эффектам (эффективное снижение ВЧД дискретным выведением ликвора), является измерение давления в боковых желудочках мозга, с помощью вентрикулярного дренажа (см. рис. 2).

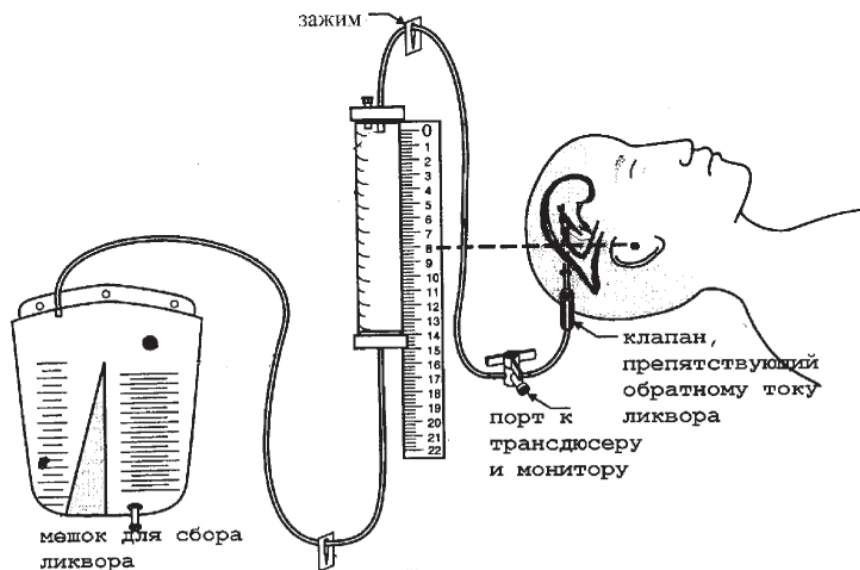


Рисунок 2. Схематическое изображение системы вентрикулярного дренажа с переходником на линию измерения ВЧД.

В этом случае используют систему жесткостенных (высокого давления) катетеров, соединенных с одной стороны с вентрикулярным дренажем, с другой, с тензометрическим датчиком (используемым для измерения любого инвазивного давления – АД, ЦВД) соединенным, в свою очередь, через интерфейс монитора, с блоком измерения инвазивного давления прикроватного монитора. Такой монитор, помимо блоков измерения ЧСС, SpO₂, ЧД, температуры, должен иметь минимум два слота (гнезда) для блоков измерения инвазивного давления. Один – для измерения ВЧД, другой – для измерения инвазивного АД.

Такой вариант прикроватного монитора необходим, поскольку при одновременном измерении ВЧД и АД, мы автоматически получаем результирующий (расчетный) параметр – церебральное перфузионное давление. Многочисленными доказательными исследованиями обоснована необходимость контроля этого параметра, поскольку он косвенно отражает состояние перфузии мозга, в том числе и адекватность (достаточ-

ность) пошаговой стратегии борьбы с синдромом ВЧГ. Критическим порогом снижения ЦПД для детей и взрослых считается уровень в 50 мм рт. ст. длительностью более 1 часа. Целесообразно поддерживать для взрослых ЦПД на уровне 70 мм рт. ст., а для детей 60 мм рт. ст.

Именно на этом строится, так называемая, «пошаговая» стратегия борьбы с ВЧГ (см. рис. 3), в которой каждый последующий «шаг» (ступенька), является все более «агрессивным» по отношению к больному, связанным с возможностью развития побочных осложнений, и обусловлен (обоснован) неэффективностью предшествующего «шага» проводимой пошаговой терапии синдрома ВЧГ.



Рисунок 3. Схематическое изображение «пошагового» (ступенчатого) алгоритма терапии при синдроме ВЧГ. В схеме не указана первая ступень – возвышенное положение головы пациента с нейтральным ее положением во избежание компрессии шейных вен.

Современные международные рекомендации по лечению больных с тяжелой ЧМТ в остром периоде травмы рассматривают с позиций доказательной медицины отрицательное влияние на результаты лечения и других факторов вторичного повреждения (ФВП) мозга. К ним относят, помимо ВЧГ, эпизоды снижения АД, эпизоды гипоксии, гипергликемию и другие. Объединяющим все ФВП мозга является:

- 1) то, что они ведут к вторичному повреждению мозга;
- 2) ишемически-гипоксический механизм этого повреждения – так называемый механизм вторичных мозговых повреждений («secondary brain insults»).

Существование такого универсального механизма вторичного повреждения мозга в остром периоде ЧМТ объединяет проблему травмы мозга с другой не менее актуальной – с проблемой церебрального инсульта.

Изучение последней на протяжении истекшего десятилетия позволило в максимальной степени определить механизмы нейронально-тканевого первичного повреждения, развивающегося при острых нарушениях мозгового кровообращения. Помимо единства механизмов повреждения клетки, развертывающихся при ее ишемии, вне зависимости от того, первично ишемическое повреждение на фоне ОНМК, или оно развилось на фоне факторов вторичного повреждения мозга, важно представлять этот процесс в динамике его развития, подразумевая единую временную шкалу. Если при ОНМК точкой отсчета является сам факт сосудистой катастрофы, а время, прошедшее с момента начальных ее проявлений позволяет судить о стадии процесса, то при, например, травме мозга, ОНМК, как проявление действия ФВП мозга могут происходить и происходят на всем протяжении острого периода. Это, в свою очередь, предполагает одновременное наличие различных стадий ишемического каскада спустя уже несколько часов после момента травмы.

Суть процессов, происходящих в зоне ишемии, достаточно изучена, что позволяет утверждать, что в течение нескольких часов (до 6ч) зона инфаркта окружена ишемизированной, но живой тканью – зоной “ишемической полутени”, или пенумбры, в которой нарушен энергетический метаболизм, но имеются лишь функциональные, а не структурные изменения. Мозговая ткань в области “ишемической полутени” может быть возвращена к нормальной жизнедеятельности, восстановлением адекватной перфузии ткани мозга, а применение **нейропротективных** средств способствует этому и пролонгирует период времени, в течение которого это возможно без дополнительного нарастания ишемических повреждений.

Говоря об интервале времени, в течение которого происходят процессы клеточно-тканевого повреждения в зоне пенумбры при ишемическом инсульте, мы представляем следующую их нарастающую последовательность:

0-3 часа – нарастающий энергетический дефицит;

3-6 часов – глутаматная эксайтотоксичность;

- нарушение Ca^{2+} гомеостаза,

- нарастающий лактат-ацидоз;

12-36 часов – оксидантный стресс, воспаление;

48-72 часа – преобладание процессов апоптоза;

более 72 часов – необратимые морфо-функциональные изменения в веществе мозга.

Именно зона пенумбры является главной мишенью терапии инсульта в первые часы и дни. Но если для ишемии при инсульте, как это уже отмечалось выше, можно представить нулевую точку отсчета этого временного интервала, то при ЧМТ очаги вторичной ишемии могут развиваться на всем протяжении острого периода травмы. Таким образом, при ЧМТ

мы можем выявлять множественные ишемические повреждения мозга различной степени выраженности и стадии развития. При этом следует подчеркнуть, что механизмы вторичного повреждения головного мозга при внутримозговом и субарахноидальном кровоизлияниях так же, как и при черепно-мозговой травме, патогенетически имеют много общего с повреждением мозга при его ишемии (очаговой или диффузной) и при гипоксии. Что, по сути, позволяет нам говорить о едином подходе к проведению **нейропротективной** терапии — защите мозга от повреждающих воздействий, при всех этих состояниях.

При этом, следует воспринимать нейропротективную терапию не только, как медикаментозное воздействие, но как совокупность всех существующих компонентов лечения с применением методов защиты мозга от действия факторов вторичного его повреждения. В связи с этим, целесообразным представляется выделить несколько составляющих (подходов) в проведении нейропротективной терапии:

- физиологическая;
- медикаментозная;
- хирургическая.

Физиологическая составляющая нейропротективной терапии.

Физиологический подход к церебропротективной терапии подразумевает и объединяет собой методы воздействия на физиологические параметры и системы организма с целью управления температурой тела, системной и церебральной гемодинамикой, газообменом, водно-электролитным и углеводным гомеостазом. Безусловно, для этой цели также используют медикаментозные средства, как например, препараты для нейровегетативной блокады и жаропонижающие лекарства с целью управления температурой тела или мышечные релаксанты и седативные средства для управления дыханием и т.д. Тем не менее, нейропротективное воздействие достигается управлением определенным физиологическим параметром (например, температурой) или системой организма (например, сердечно-сосудистая или дыхательная система) для чего могут быть использованы различные лекарственные средства, которые, по сути, не являются нейропротективными.

Управляемая гипотермия.

Известны положительные эффекты гипотермии. Управляемая умеренная гипотермия — охлаждение пациента, включая его голову, до температуры 34°С, в настоящее время является единственным методом защиты мозга при глубокой тотальной гипоксии (остановка кровообращения, утопление, удушье), прошедшим стадию доказательных исследований (Bernard S.A., e.a., 2002; Marion D.W., e.a., 1997). Условием эффективности управляемой гипотермии является ее начало в течение 1 часа после

перенесенного эпизода гипоксии, но не позднее 6 часов (Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002).

Механизм действия гипотермии известен, это: снижение энергопотребности и степени энергетического истощения; уменьшение выброса эксайтотоксических веществ; уменьшение трансмембранных нарушений ионного баланса; супрессия каскадов образования свободно-радикальных соединений; уменьшение ацидоза ликвора и продукции лактата; снижение проницаемости сосудов, уменьшение выраженности отека и степени нарушения гематоэнцефалического барьера, стабилизация клеточных мембран, уменьшение процессов апоптоза. Необходимая продолжительность гипотермии составляет от 48 до 72 часов непрерывно. Метод гипотермии является не безопасным, и именно это ограничивает его применение при большинстве других видов острых церебральных поражений, включая ЧМТ и ОНМК, хотя исследования в этом направлении повсеместно ведутся. Мониторинг возможных осложнений применения умеренной гипотермии требует специального оснащения клиники.

Гипертермия – доказанный фактор вторичного повреждения мозга в остром периоде церебральных повреждений, прежде всего, в связи с ростом энергетических потребностей (на 8% с каждым 1°C), увеличением объемного мозгового кровотока и соответствующим ростом ВЧД (Albin M.S., 1997). В связи с этим, большинство доказательных исследований рекомендуют поддержание нормотермии (не выше 37°C) методами физического охлаждения на фоне нейровегетативной блокады и применения антипиретиков. Известно, что коррекция температуры тела только на 1°C, например, с 37° до 36°C, позволяет поддерживать нормальный уровень АТФ при гипоксии, а снижение температуры тела на 3°C увеличивает этот эффект вдвое (Е.М. Бурцев, 2000).

Управление системной гемодинамикой.

Артериальная гипотензия, а именно снижение систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст. в условиях ВЧГ, является доказанным фактором вторичного повреждения головного мозга. Механизм повреждения мозга при этом объясняется концепцией вазодилатационного каскада Рознера (Rosner M.J., e.a., 1995).

Согласно этой концепции (рис. 4) снижение ЦПД может стимулировать церебральную ауторегуляторную вазодилатацию, с последующим повышением внутричерепного объема крови (ВЧОК) и ростом ВЧД. Снижение ЦПД обусловлено, в данном случае, снижением среднего АД, вне зависимости от причины этого (шок, кровопотеря, лекарственное воздействие и т.д.). Величина ВЧД, являясь интегральным показателем состояния внутричерепных объемных соотношений, возрастает при увеличении ВЧОК согласно концепции Монро-Келли, как отражение исчерпания резерва компенсации внутричерепного содержимого. Если не

повышать среднее артериальное давление (САД), то ЦПД снизится еще более, и патологический круг реакций будет продолжаться до достижения максимальной дилатации мозговых сосудов или срыва механизма ауторегуляции, что при таком развитии событий соответствует необратимому повреждению мозга.

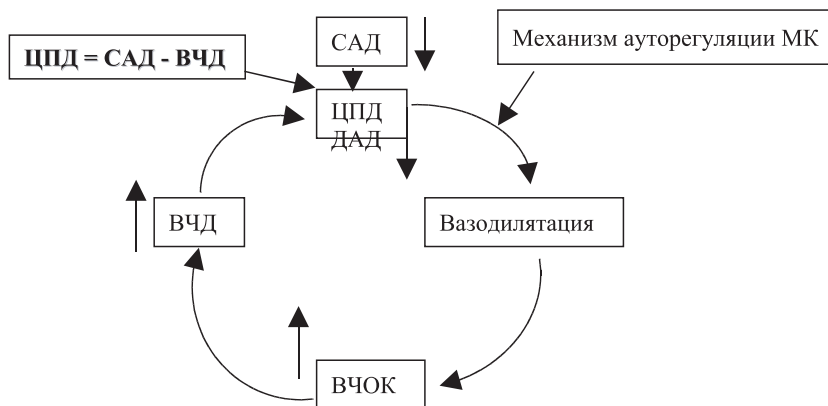


Рисунок 4. Модель «комплексного вазодилатационного каскада».

Эта последовательность патологических реакций может быть инициирована различными причинами. Например, гипоксемия и гиперкапния также могут стимулировать начало вазодилатации с последующим запуском патологического круга реакций в условиях ВЧГ. (Rosner M.J., e.a., 1995).

Согласно концепции вазодилатационного каскада, для предупреждения дальнейшего снижения ЦПД необходимо повышать и поддерживать САД на уровне, позволяющем обеспечить требуемую для перфузии мозга величину ЦПД. При повышении ЦПД развивается ауторегуляторная вазоконстрикция, уменьшается ВЧОК и степень выраженности внутричерепной гипертензии (ВЧГ), что дает возможность прервать вазодилатационный каскад. Схематично, последовательность процессов представлена на рисунке (рис. 5).

Рекомендуется поддерживать ЦПД у взрослых не менее 70 мм рт. ст., а у детей не менее 60 мм рт. ст., используя методы управления системной гемодинамикой (САД) (гипердинамической терапией – катехоламины, вазопрессоры, другие сердечно-сосудистые средства и созданием умеренной гиперволемии – коллоиды, кристаллоиды).

На этом принципе основана терапия церебральной ишемии при ВЧГ по «должному» ЦПД (CPP-“target” therapy) у больных с тяжелой ЧМТ. Легко представить, что для поддержания ЦПД = 70 мм рт. ст. при ВЧД равном 20 мм рт. ст. необходимо достичь САД = 90 мм рт. ст. То есть АД

пациента должно быть не менее 130/70 мм рт. ст. Все это исходит из формулы расчета ЦПД: $ЦПД = САД - ВЧД$, где $70 (ЦПД) = [130 (АД систолическое) + 140 (2 * АД диастолическое)] / 3 - 20 (ВЧД)$. То же можем пересчитать с точки зрения рекомендуемой для детей величины ЦПД = 60 мм рт. ст. $60 = (100 + 2 * 70) / 3 - 20$. То есть, требуемые цифры АД ребенка могут быть 100/70 мм рт. ст.

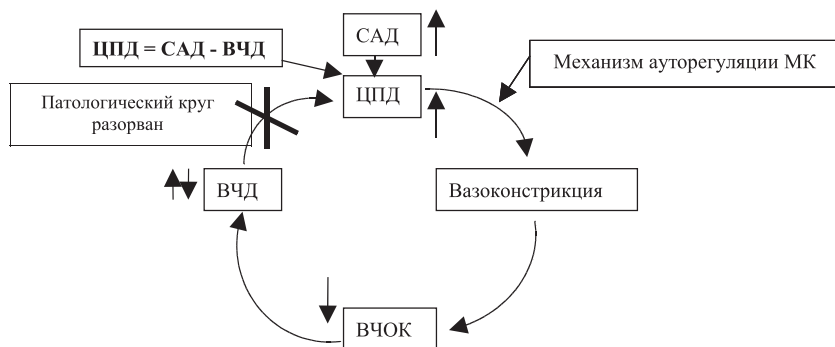


Рисунок 5. Модель «комплексного вазодилатационного каскада» - механизм снижения ВЧД при повышении ЦПД.

Безусловно, при проведении мониторинга, включающего прямой (инвазивный) контроль АД и прямой инвазивный контроль ВЧД, величина ЦПД рассчитывается автоматически и выводится на дисплей прикроватного монитора жизненно важных функций. Только в этих условиях возможно проведение «пошаговой» стратегии борьбы с ВЧГ, которая, по сути, является терапией, направленной на поддержание ЦПД путем управляемой артериальной гипертензии.

Всегда ли подобная терапия адекватна задаче уменьшения выраженности ВЧГ? Оказывается, нет. Представим себе, что тяжесть ЧМТ такова, что обуславливает нарушение ауторегуляции мозгового кровотока (рис. 6).

В этом случае, увеличивая величину ЦПД, повышая среднее АД, мы вызовем пропорциональное возрастание ВЧОК на фоне сохраняющейся вазодилатации церебральных сосудов, так как отсутствует механизм ауторегуляторной вазоконстрикции.

Такое возрастание ВЧОК приведет к быстрому росту ВЧД и вновь к замыканию круга патологических реакций: повышение АД — увеличение ВЧОК — рост ВЧД — отсутствие эффективного повышения ЦПД — вновь необходимость дальнейшего повышения АД. Мы просто не сумеем получить достаточное увеличение ЦПД в связи с постоянным ростом ВЧД, практически пропорциональным увеличению АД.

У таких пациентов эффективной является терапия, направленная на снижение ВЧД. Это, так называемая целевая — по должному ВЧД тера-

пия (ICP - “target” therapy), применение которой у пациентов с нарушенной ауторегуляцией МК согласуется с концепцией управляемой артериальной гипотензии, выработанной в клинике университета г. Лунд (Швеция).

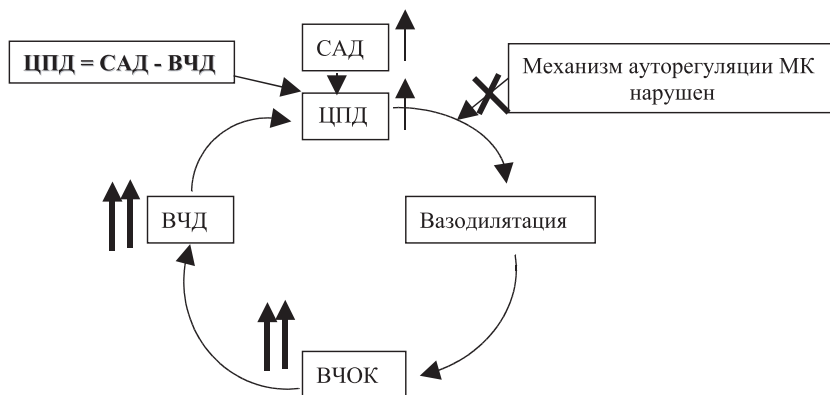


Рисунок 6. Модель «комплексного вазодилатационного каскада» при нарушении механизма ауторегуляции МК.

Согласно этой концепции, исключая управляемую артериальную гипертензию, допустимо и целесообразно снижать ЦПД у взрослых до 50 мм рт. ст., а у детей до 30–40 мм рт. ст., с целью снижения ВЧД (S.E. Gisvold, 2001). При этом для эффективного лечения необходимо:

- поддерживать нормальное коллоидно-осмотическое давление (переливанием компонентов крови и белковосодержащих растворов под контролем КОД);
- снижать внутрикапиллярное гидростатическое давление, применяя β 1-антагонисты (метопролол) совместно с α 2-агонисты (клонидин) и прекапиллярными вазоконстрикторами (дегидроэрготамин, малые дозы тиопентала натрия);
- уменьшать внутричерепной объем крови: артериальной – дегидроэрготамином, малыми дозировками тиопентала натрия, и венозной – дегидроэрготамином, применением венотоников, улучшая венозный отток из полости черепа, снижая венозное давление.

Для обоснованного применения такой терапии необходимо точно установить существует ли нарушен механизм ауторегуляции мозгового кровообращения (МК). Косвенно об этом можно судить исходя из тяжести травматического повреждения мозга, поскольку ауторегуляция МК сопутствует наиболее тяжелым вариантам травматического повреждения. Например, нередко нарушение ауторегуляции МК имеется у больных, перенесших дислокационный синдром с ущемлением мозгового ствола, у больных с диффузным аксональным повреждением мозга – ДАП III –

IV, с первичным ушибом ствола мозга. О нарушении ауторегуляции МК косвенно можно судить по данным многопараметрического мониторинга, когда отмечают возрастание ВЧД пропорционально повышению АД, при одновременном снижении ЦПД.

Наиболее объективным критерием нарушения ауторегуляции МК является сочетание перечисленных выше косвенных признаков с определением резерва динамической миогенной ауторегуляции МК по коэффициенту овершута (КО). КО рассчитывают по формуле $КО = V_2/V_1$, где V_1 – средняя величина линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК МК), полученная при проведении фонового исследования методом транскраниальной доплерографии (ТКД). V_2 – средняя величина ЛСК МК первого – второго пиков после прекращения компрессии общей сонной артерии (пальцевым надавливанием в области шеи).

Выбор той или иной тактики нейропротективной терапии, имея в виду физиологическую ее составляющую (управление температурой, гемодинамикой, газообменом и т.д.), определяется, прежде всего, лечащим врачом на основании комплексной оценки состояния больного, включая оценку данных многопараметрического мониторинга и инструментальных методов обследования, если они имеются. Важно помнить о том, что при отсутствии возможности дифференцированной оценки состояния пациента и соответственно выбора одной из перечисленных тактик его ведения, следует придерживаться существующих рекомендаций. А именно, с точки зрения управления системной гемодинамикой, предупредить эпизоды снижения систолического АД ниже 90 мм рт. ст. всеми доступными методами (Brain Trauma Foundation, 1995, 2000).

Коррекция водно-электролитных нарушений и осмолярности плазмы крови.

Нарушения водно-электролитного обмена – гиперосмолярно-гипернатриемический и гипоосмолярно-гипонатриемический синдромы могут быть фактором вторичного повреждения мозга.

Гиперосмолярно-гипернатриемический синдром (повышение натрия выше 150 ммоль/л и осмолярности выше 320 мосмоль/л) наиболее часто осложняет острый период тяжелой ЧМТ, геморрагического инсульта, постгипоксической энцефалопатии. Его развитие – результат нарушения функциональной целостности гипоталамо-гипофизарной оси (центральных звеньев), а также дистальных канальцев и собирательных трубочек почек (эффекторных звеньев), являющихся в норме единой системой регуляции водно-солевого гомеостаза. Гиперосмолярность мозговой ткани может сформироваться ятрогенно при применении осмодиуретиков (маннитол, мочевина), при их накоплении в ткани мозга. Развившись, синдром ведет к метаболической (кислородно-энергетической) недостаточности клетки, развитию метаболического отека, связанного

с избыточным поступлением и накоплением метаболитов в клетках с увеличением их объема. Все это ведет к усилению энергетической недостаточности клетки, ее гипоксии, к вторичному повреждению мозга.

С другой стороны, быстрая коррекция уже развившегося гиперосмолярно-гипернатриемического синдрома может приводить к другим осложнениям (осмотическому отеку, ВЧГ, дислокационному синдрому) ятрогенного характера. Чем более выражен гиперосмолярно-гипернатриемический синдром, тем более длительной должна быть постепенная коррекция имеющихся водно-электролитных нарушений.

То же относится и к гипосмолярно-гипонатриемическому синдрому (снижение натрия менее 135 ммоль/л и осмолярности ниже 285 мосмоль/л), который чаще является следствием ятрогении (переливание гипотоничных, особенно глюкозосодержащих растворов, быстрое снижение глюкозы при гиперосмолярном кетоацидозе и др.), реже — следствием синдрома несоответствующей секреции антидиуретического гормона (SIADH), синдрома солевого истощения и других. Во всех подобных случаях развивается осмотический отек мозга, усиливается ВЧГ, вплоть до дислокационных проявлений.

Быстрая коррекция гипосмолярно-гипонатриемических нарушений также может привести к осложнениям. При быстрой коррекции гипонатриемии (возрастании концентрации натрия более чем на 20 ммоль/л в сутки) у больных отмечено развитие неврологических проявлений поражения белого вещества мозга в виде синдромов центрального миелиниза моста и подкорковых структур.

Управление газообменом.

Нарушения газообмена, в том числе связанные с дыхательными расстройствами, при острых церебральных повреждениях хорошо известны как фактор вторичного повреждения мозга. Например, десинхронизация больного с респиратором (гипоксемия, повышение внутригрудного давления, нарастание гиперкапнии) ведет к росту ВЧД. Применение гипервентиляции и мышечных релаксантов в условиях седатации пациента позволяет синхронизировать больного с респиратором, нивелировать нарушения газообмена и достигнуть устойчивого снижения ВЧД.

Подобный вариант управления внутричерепными объемными соотношениями путем миорелаксации и гипервентиляции традиционно применяется при анестезиолого-реанимационном обеспечении больных с церебральными поражениями различной этиологии. Например, гипервентиляция используется для защиты мозга от хирургической травмы при доступе к объемному образованию мозга, например, внутричерепной гематоме, в условиях ВЧГ, поскольку позволяет быстро уменьшить объем мозга и ВЧД.

Введение мышечных релаксантов и седативных препаратов является первым «шагом», а кратковременная гипервентиляция — одним из последующих в пошаговой стратегии борьбы с ВЧГ в остром периоде тяжелой ЧМТ.

Эффект гипервентиляции обоснован суммой ее положительных влияний на внутричерепные объемные соотношения. Последовательность следующая: снижение PaCO_2 ведет к церебральной вазоконстрикции, уменьшению внутричерепного объема крови, снижению ВЧД. Улучшается доставка кислорода к мозгу, нормализуется кислотно-основное состояние с коррекцией выраженности лактацидоза в веществе мозга (Стуз, 1995; DeSalles e.a., 1987; Obrist e.a., 1984).

В то же время, гипервентиляция и связанная с ее проведением гипокапния, вызывают ряд неблагоприятных эффектов. Наиболее значимым осложнением пролонгированной (более 1 часа) гипервентиляции является развитие церебральной ишемии, как результата развития рефрактерного вазоспазма на фоне глубокой гипокапнии (PaCO_2 менее 25 мм рт.ст.). Отмечается также снижение коллатерального кровотока и, как следствие, усугубление уже существующих очагов ишемии (Muiselaar et al., 1991). Ишемический, а далее, вазогенный отек, ведут к нарастанию ВЧГ. В условиях рефрактерного вазоспазма обычные меры борьбы с отеком мозга и ВЧГ (дегидратация, гипервентиляция) не эффективны. Поэтому, рекомендуется поддерживать нормокапнию управляемой нормовентиляцией, при необходимости седатацией и релаксацией больного, адекватной нутритивной поддержкой. Гипервентиляцию, при необходимости, проводят кратковременно под контролем PaCO_2 не допуская его снижения парциального 28–30 мм рт.ст.

Оптимизировать процессы клеточно-тканевого дыхания физиологическим путем можно, если в комплекс терапии ввести Актовегин. «Физиологичность» его действия заключается в том, что Актовегин оптимизирует клеточно-тканевое дыхание за счет увеличения активности естественных ключевых ферментов окислительного фосфорилирования, в первую очередь сукцинатдегидрогеназы и пируваткиназы. Благодаря этому — способствует переходу анаэробного пути окисления глюкозы в аэробный, с увеличением выработки АТФ в 19 раз и одновременным снижением образование лактата и степени выраженности лактацидоза. Препараты, рассматриваемые как «подобные» по механизму антигипоксикантного воздействия (Цитофлавин, Реамберин), по сути, таковыми не являются, поскольку служат источником «субстратного насыщения» некоторых из звеньев цикла Кребса. Например, Цитофлавин это сукцинат + пробиотик рибоксин + никтинамид + рибофлавин, а Реамберин — это соль сукцината + K^+ , Mg^{2+}). Фактически также как и Мексидол — комплексный препарат, содержащий соль сукцината и пиридоксин (В6. Эти лекарственные средства являются источником, прежде всего водо-

растворимой формы янтарной кислоты. Быстрое (парентеральным путем введения) поступление ее в кровоток и восполнение ее возможного дефицита в первые часы церебральной катастрофы, безусловно, способствует восстановлению процессов окислительного фосфорилирования. Следует помнить, что все составляющие этих препаратов – субстраты, в избытке синтезируемые организмом человека естественным путем, даже в условиях острой патологии и их дефицит является лишь временным (несколько часов) и относительным.

Коррекция нарушений углеводного обмена.

Нарушения углеводного обмена (гипергликемия и гипогликемия) являются известным фактором вторичного повреждения мозга при острых церебральных повреждениях. Гипогликемия, не только при острых церебральных повреждениях, но и сама по себе, может приводить к развитию гипоксическо-ишемических нарушений в мозге. Развивающиеся при этом синкопы нарушения сознания, острой слабости, артериальной гипотонии являются следствием разобщения процессов окислительного фосфорилирования и гипоксипнии.

Более частое развитие гипергликемических состояний при острых церебральных поражениях связано со многими факторами, сопутствующими острому периоду заболевания, будь то ЧМТ или церебральный инсульт. К этим факторам относят выброс контринсулярных гормонов (стресс-гормоны), мобилизацию эндогенных запасов глюкозы, процессы неоглюкогенеза, формирование инсулинорезистентности, в том числе за счет выработки антител к экзогенно вводимому инсулину.

Гипергликемия в условиях инсулинорезистентности не отражает истинного поступления глюкозы в клетку, которое, как правило, остается сниженным. Это еще более усугубляет энергетическую недостаточность клетки характерную для острого периода церебрального поражения. Если при этом помнить, что в организме человека существует три типа инсулинонезависимых клеток – гепатоциты, эритроциты и нервные клетки, и поступление глюкозы в них происходит альтернативным путем с помощью, так называемых, переносчиков глюкозы – инозитолфосфатолигосахаридов (ИФО), то очевидно, что стимуляции поступления глюкозы в клетку можно достигнуть только активацией этих переносчиков. Именно путем активации ИФО реализуется действие Актовегина способствующее, физиологическим путем, улучшению поступления глюкозы в нервные клетки. На этом же основано улучшение поступления глюкозы в клетку при таком варианте инсулинорезистентности, который имеет место у больных с сахарным диабетом и диабетической полиневропатией, а также эффект более легкого достижения уровня нормогликемии у больных с острыми церебральными повреждениями на фоне применения Актовегина.

Медикаментозная составляющая нейропротективной терапии

В настоящее время выделяют многочисленные мишени – ключевые звенья механизмов нарушений, развивающихся при гипоксии клетки. Соответственно этим «мишеням» созданы, применяются и продолжают создаваться многочисленные медикаментозные средства, обладающие нейропротективными свойствами (таблица 2).

Таблица 2.

МИШЕНИ	СРЕДСТВА ВОЗДЕЙСТВИЯ
Нарушение обеспечения нейрона энергией	Макроэрги, метаболики (Актовегин, Нейтон, L-карнитин, Цитофлавин, Реамберин)
Развитие отека мозга	Осмотические диуретики, гипертонический раствор NaCl
Ацидоз, воспаление	ТНАМ (триметамин), Ингибиторы ЦОГ 1, 2, Лазароиды
Процессы перекисного окисления. Избыток свободных радикалов	Антиоксиданты, ингибиторы оксида азота (Актовегин, альфа-токоферол, Цераксон, Аевит, Мексидол, Вит В6, С)
Эксайтотоксическое действие нейротрансмиттеров	Антагонисты NMDA и AMPA рецепторов, ингибиторы высвобождения глутамата (Цераксон, кетамин, магний)
Инфлюкс Ca ²⁺ в нейрон	Блокаторы Ca ²⁺ каналов (Нимодипин, циннаризин)
Демиелинизация, нарушение синаптической передачи	Донаторы холина, холинергические средства (Цераксон, глиатилин), стимуляторы ростковых факторов (Цераксон)
Апоптоз	Снижение глутамат индуцированного апоптоза (Цераксон) Стабилизация мембран нейронов и митохондрий (Цераксон)

В таблице приведен далеко не полный перечень «мишеней» и медикаментозных средств, воздействующих на них. Обилие лекарственных препаратов на фармакологическом рынке определяет проблему дифференцированного выбора показаний и противопоказаний к их назначению. Решение этой проблемы возможно лишь методами доказательной медицины и экспертной оценки большого клинического опыта использования конкретных медикаментов. Большинство препаратов заявляемых в настоящее время как «нейропротективные средства» не соответствуют требованиям доказательных исследований их эффективности.

Лишь немногие из лекарств прошли барьер доказательных исследований как нейропротективные по механизму действия. К таковым можно

отнести осмодиуретик маннитол, применяемый при «пошаговой» стратегии борьбы с ВЧД. Маннитол следует вводить болюсами в течение 20-30 минут в дозировке 1,0 г/кг взрослым и 0,5 г/кг детям, далее 0,5-0,25 г/кг (соответственно). Болюсное введение маннитола уменьшает гемоконцентрацию и удлиняет действие маннитола (James et al., 1980). Максимальный эффект препарата достигается примерно через 60 мин, а общий эффект может длиться до 4-6 часов.

При непрерывном продолженном введении эффективность маннитола снижается, ВЧД может даже возрасти из-за эффекта «отдачи», когда он накапливается во внеклеточном пространстве, создавая «обратный» осмотический градиент. При неадекватном и длительном применении маннитола возможно развитие осложнений: гиперосмолярное (преренальное) поражение почек вплоть до развития почечной недостаточности; электролитные нарушения (гипернатриемия и гипокалиемия); дегидратация и артериальная гипотензия, повышающие риск церебральной ишемии (снижение ЦПД), который выше у пожилых пострадавших и у пациентов с сочетанными повреждениями.

В связи с этим, в последнее время осмодиуретиком выбора для борьбы с ВЧД, особенно у больных с сочетанной и множественной травмой, шоком, является гипертонический раствор NaCl в 3-3,5% концентрации у детей и 7% - у взрослых, в дозировке 0,1 г/кг. Ряд авторов рекомендуют его сочетание с альбумином или растворами ГЭК (Vassar M.J., 1993; Pascual J.M.S., 1993). Препарат более физиологичен по действию, может применяться многократно (через 3 – 4 часа) в течение суток и не дает эффекта «отдачи».

Традиционным средством защиты мозга от гипоксии и ишемии являются барбитураты (тиопентал натрия). Несмотря на то, что барбитураты прошли серию доказательных исследований, их применение ограничено строгими рамками показаний, в связи с возможностью развития многочисленных осложнений, способных нивелировать «положительные» эффекты препарата и даже ухудшить состояния пациента. К ним относят: артериальную гипотензию, которая встречается у 58% больных в условиях барбитуровой защиты; анергию, обуславливающую скрытое развитие инфекции; развитие трофических нарушений и тромбоза вен; развитие пареза желудочно-кишечного тракта; высокий риск кардиологических осложнений; быстрое формирование водно-электролитных нарушений. Поэтому, барбитураты в настоящее время используют как часть протокола поэтапного снижения ВЧД, когда не эффективны другие методы интенсивной терапии, а у детей младше 5 лет они практически не применяются (Nordstrom G.H., e.a., 1988; Rea G.L., e.a., 1983; Rockoff M.A., e.a., 1983).

Эффективность, с позиций доказательной медицины при травматических субарахноидальных кровоизлияниях, показал нимодипин. Его

действие доказательно улучшало исходы у пациентов мужского пола в возрасте до 40 лет. Являясь антагонистом Ca^{2+} каналов (L-типа), хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из-за выраженной липофильности, он показал эффективность при церебральном вазоспазме при САК травматического и нетравматического генеза (Roine R.O., e.a., 1990; Harders A., e.a., 1996; Bailey I., e.a., 1991; The European Study Group, 1994). Тем не менее, применение препарата в виде в/в инфузии наиболее эффективное в суточной дозе от 30 мг на протяжении 5-10 сут. острого САК травматической и нетравматической этиологии, может приводить к развитию острой артериальной гипотензии — фактора вторичного повреждения мозга.

Не прошли этап доказательных исследований, но, тем не менее, применяются в остром периоде церебральных повреждений разнообразные лекарственные средства избирательного действия (антагонисты глутаматных рецепторов, антиоксиданты, макроэрги и т.д.). Назначая их, следует помнить о возможном антагонизме действия препаратов на различных уровнях: системном, органном, рецепторном и других. Следует учитывать вероятность конкуренции за одни и те же рецепторы и иметь в виду правило «пяти препаратов», которое всегда является актуальным для пациента с острым церебральным повреждением, как и для любого другого пациента в тяжелом состоянии. В связи со всем этим, выбор «дополнительного» лекарственного препарата должен быть обоснован, в том числе, его «особым» вариантом фармакологического действия.

Если говорить об антиоксидантах, то традиционно этот класс препаратов представлен лекарственными средствами замещающего действия, эффект которых является дозозависимым и обусловлен связыванием ими свободно радикальных соединений.

В России антиоксидантные препараты используются достаточно широко. Это, прежде всего витамин Е (альфа-токоферола ацетат) и комбинированный препарат Аевит (пероральные формы и масляные растворы для в/м введения), а также Мексидол, однако их эффективность и безопасность не изучалась в мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях. Механизм субстратного взаимодействия, а, говоря о перечисленных средствах, речь идет, конечно же, о «субстратном насыщении» препаратом, зависит от количества препарата, его субстратной активности и состояния системы перекисного окисления и антиоксидантной защиты. В то же время, лишь ограниченное число клиник располагает возможностью развернутого анализа состояния свободно-радикальных процессов, антиоксидантной активности плазмы крови и обоснования вмешательства в систему перекисного окисления липидов. В этой связи, безусловно, предпочтительным является «физиологический» вариант фармакологического воздействия на процессы перекисного окисления.

Таков механизм действия Актовегина — активация ключевого фермента в системе перекисного окисления — супероксиддисмутазы (СОД). Через активацию СОД препарат запускает естественный антиоксидантный механизм связывания и инактивации избытка свободно радикальных соединений в организме больного. Такой механизм действия предполагает необходимость введения в организм пациента не насыщающего (субстратное), а предрасполагающего («запускающее» какой-либо процесс), количества препарата, что соответствует терапевтической дозировке Актовегина (до 20мг/кг).

Антагонисты NMDA-рецепторов уменьшают поток ионов Ca^{2+} в клетки через агонист-зависимые кальциевые каналы. Они были первыми нейропротективными препаратами, которые в экспериментальных условиях значительно (на 40-70%) ограничивали область инфаркта мозга, прежде всего за счет сохранения зоны ишемической полутени (Choi D.W., 1990; Park C.K., Nehls D.G., 1988). Активация NMDA-рецепторов в норме достигается действием основного возбуждающего нейротрансмиттера — глутамата. Глутамат активирует три основных типа ионотропных рецепторов, а именно α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовая кислота (AMPA), каинат и N-метил-D-аспартат (NMDA), и некоторые типы метаботропных рецепторов. AMPA-рецепторы участвуют во всех формах быстрой глутаматергической нейротрансмиссии (Danysz et al., 1995a; Parsons et al., 1998). NMDA-канал блокируется Mg^{2+} и многими другими экзогенными агентами и подвергается активации только после деполаризации постсинаптической мембраны, которая физиологически следует за стимуляцией AMPA-рецепторов, также заблокированных Mg^{2+} .

Хотя глутамат является ключевым медиатором физиологической коммуникации между нейрональными клетками, при патологических условиях гиперактивация глутаматных рецепторов приводит к повреждению и гибели нейронов — в связи с чем появился термин «эксайтотоксичность» (от англ. “excitotoxicity” — токсичность, развивающаяся при возбуждении) (Rothman S.M., 1987; Olney J.W., 1986). Эксайтотоксичность и нарушения глутаматного гомеостаза при многих типах острых и хронических нейродегенеративных расстройств ЦНС взаимосвязана со сверхнагрузкой Ca^{2+} (Choi D.W., 1995), что играет решающую роль в танатогенезе нейронального повреждения и индуцировано, прежде всего, такими факторами, как дефицит энергии и гипоксия, усиливающих нейротоксический потенциал эндогенного глутамата (Danysz et al., 1995a; Parsons et al., 1998).

В связи с тем, что токсичность при перевозбуждении нейронов во многом связана с активностью NMDA-рецепторов, клинические исследователи возлагали большие надежды на применение их антагонистов в противодействии эксайтотоксичности при острых церебральных повреждениях и хронической патологии мозга.

Хотя, доклинические экспериментальные исследования на животных разных видов продемонстрировали выраженные нейропротективные эффекты конкурентных и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в виде достоверного и значительного уменьшения размеров зоны инфаркта в ткани мозга, применение большинства из них в клинике оказалось невозможным из-за широкого спектра тяжелых побочных эффектов (токсических, психических, двигательных и др.). Побочные эффекты некоторых препаратов развивались при использовании даже малых и средних доз, до достижения в крови уровня, достаточного для оказания нейропротективного действия. В связи с этим, клинические испытания большинства препаратов при острых церебральных поражениях были прекращены.

Всего выделяют четыре категории антагонистов: конкурентные (блокирующие место связи рецептора с глутаматом); глициновые антагонисты (блокирующие глициновый сайт) и 2 вида неконкурентных NMDA-рецепторов — связывающиеся с аллостерическими сайтами и блокирующие сам ионный канал. До последнего времени в клинической практике антагонисты NMDA-рецепторов были представлены лишь кетамин, который, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, применяется в анестезиологической практике. Вызываемая им диссоциативная анестезия характеризуется каталепсией, амнезией, анальгезией и требует применения комбинации с диазепамом, в том числе для нивелирования побочных эффектов препарата в виде галлюцинационной спутанности. Усиление церебропротективных свойств кетамина с одновременным уменьшением токсических эффектов, свойственных всем NMDA-антагонистам, достигается одновременным назначением α -агониста клонидина. Тем не менее, применение препарата в связи с описанными его свойствами ограничивается неотложной анестезиологией и анестезиологическим обеспечением вмешательств, связанных с риском ишемии мозга.

Ионы магния также являются неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. При экспериментальной глобальной ишемии мозга применение магнезии через 24 ч с момента инициации ишемии позволило достоверно сократить участок некроза в CA1 зоне гиппокампа. Пилотные и последующие доказательные клинические исследования (FAST-MAG и IMAGES) по применению магнезии в первые часы ишемического инсульта показали безопасность ее введения. Также было показано увеличение доли пациентов с хорошим неврологическим исходом, снижение частоты неблагоприятных исходов на 10%. Магнезию вводили болюсом — 4 г за 15 минут на догоспитальном этапе и 16 г в течение дня госпитализации при ее выполнении в первые 2 часа инсульта. Результаты лечения были лучше в группе больных, у которых магнезию применяли в первые 100 минут, при молодом возрасте пациентов, повышенном диастолическом

АД, более высоком среднем АД и в отсутствии ишемической болезни сердца (S. Aslanyan, e.a., 2007).

За всю историю доказательной медицины только 2 препарата к настоящему времени прошли барьер доказательных исследований при острой церебральной ишемии – аспирин и сульфат магния. Появление **Цераксона** – третьего по счету, но во многих отношениях первого по механизму действия лекарственного средства, прошедшего барьер доказательных исследований при острой церебральной ишемии, ознаменовало новый этап в лечении больных с этой социально значимой тяжелой патологией. Цераксон – действующее вещество препарата – цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ-холин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны, по праву занял первое место в арсенале «нейропротективных» средств не только в связи с его мембраностабилизирующим эффектом. Многочисленные исследования на протяжении последних 10 лет показали мультипотентность эффектов препарата, в сумме защищающих клетку от ишемии и гипоксии. Во многом это заложено в структурной формуле (рис. 7), включающей 4 активно действующих компонента.

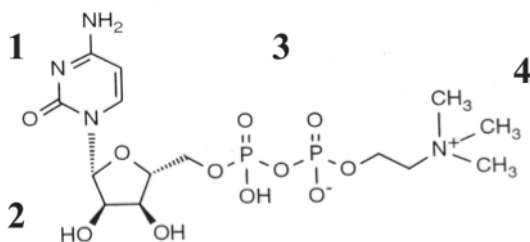


Рисунок 7. Структурная формула Цераксона. где 1- нуклеотид, 2- рибоза, 3- дифосфатный мостик; 4- холин.

К эффектам препарата относят: активацию биосинтеза фосфатидилхолина; поддержание нормоуровня кардиолипина (мембраны митохондрий) и сфингомиелина (мембраны нейронов и оболочки нервных волокон); прямое участие в синтезе ацетилхолина; стимуляция синтеза глутатиона; ингибирование процессов перекисного окисления липидов; восстановление активности Na⁺-K⁺-АТФ-азы; угнетение активности фосфолипазы А₂; снижение глутамат-индуцированного апоптоза; оптимизацию процессов энергообеспечения в нейронах; активацию цитохромоксидазы в митохондриях нейронов (нормализация тканевого дыхания). Структурная формула препарата отражает перечисленные фармакологические эффекты, поскольку в ней присутствуют и нуклеотидная составляющая, и СН₃ группы, и двойные мостики связей, и многое другое.

Особенность истории препарата в том, что он, будучи специально создан и предназначен для защиты и восстановления нервной ткани при ее ишемии, один из немногих прошел уровень доказательного Кохрановского исследования и с успехом применяется на протяжении ряда лет в странах Запада. Рядом других доказательных (рандомизированных, независимо плацебо-контролируемых, мультицентровых) исследований (001^a - 21 центр, 1993-1997; 007 – 31 центр, 1994-1996; 010 – 17 центров, 1998-2000; ECCO2000 – 118 центров, 1998-2001 и др.) были доказаны клинические эффекты препарата. Препарат в дозе 500 и 2000 mg статистически достоверно улучшал неврологические исходы при лакунарных инсультах (N=259), оцениваемые по принятым шкалам (NIHSS, BI, mRs) (Clark WM, e.a., 1997). Была показана клиническая эффективность препарата в дозе 500 mg (n=394) в виде достоверного улучшения функционального восстановления (BI \geq 95) при средней и тяжелой формах инсульта (NIHSS \geq 8) \geq 7 единиц улучшение от исходного уровня по шкале NIHSS (Clark WM, e.a., 1999). Впервые была показана клиническая и радиологическая эффективность препарата в дозе 500mg (n=100) с достоверным уменьшением размеров очага инфаркта на МРТ с первой по 12-ю неделю лечения (Warach S, e.a., 2000). Еще более значимая радиологическая и клиническая эффективность была получена при дозировке препарата в 2000 mg (n=899), с достоверным улучшением функционального восстановления (mRS \leq 1) (Clark WM, e.a., 2001).

Клинические эффекты Цераксона (снижение летальности и улучшение исходов) получили свое подтверждение с позиций доказательной медицины при внутримозговых кровоизлияниях (Secados J.J., e.a., 2006). Было отмечено уменьшение зоны ишемии вокруг гематомы и снижение % инвалидизации у больных к концу острого периода кровоизлияния.

Цераксон предназначен для применения на всех этапах лечения, включая острейший период травмы и инсульта, где клинические эффекты его применения наиболее наглядны. Было получено улучшение результатов лечения, связанное с более ранним применением препарата на догоспитальном этапе, при транспортировке в госпиталь, еще до уточнения диагноза церебрального повреждения инструментальными методами, при появлении первых клинических симптомов у пациентов группы риска (Adams H., e.a., 2005). С учетом имеющейся информации о препарате есть уверенность в том, что он может и должен войти в перечень средств рекомендуемых с целью нейропротекции уже при первых симптомах развития церебрального поражения.

Биологическая доступность Цераксона равна 100%. Будучи аналогом эндогенного цитиколина – препарат на 84% включается в обменные процессы, прежде всего в нервной ткани (Adibhatla RM, e.a., 2002; D'Orlando K.J, e.a., 1995).

Особого обсуждения, как с позиций научного исследования, так и клинических результатов, требует ожидаемый **синергизм лечебных эффектов** при совместном применении «нейропротективных» препаратов и других составляющих нейропротективной терапии. Ярким примером этого является «пошаговая стратегия» борьбы с ВЧГ. Конечный результат – снижение ВЧД, достижение должной величины ЦПД определяется последовательным и одновременным применением составляющих нейропротективной терапии: лечебно-охранительным режимом, управлением температурой тела и мозга, поддержанием газообмена и гемодинамики, применением осмодиуретиков и т.д., вплоть до хирургической составляющей нейропротективного лечения (см. ниже).

В значительной степени этот эффект «кумуляции» лечебных свойств был отмечен при сочетании препаратов Цераксон и Актовегин в ходе лечения больных с острой церебральной патологией (Джумабеков Т.А. и соавт., 2008). Сочетание этих лекарственных средств проявляло редко встречаемый эффект «двух половинок одного яблока», когда взаимодополняющие эффекты препаратов, оказывают сильное позитивное воздействие на организм больного (рис. 8).

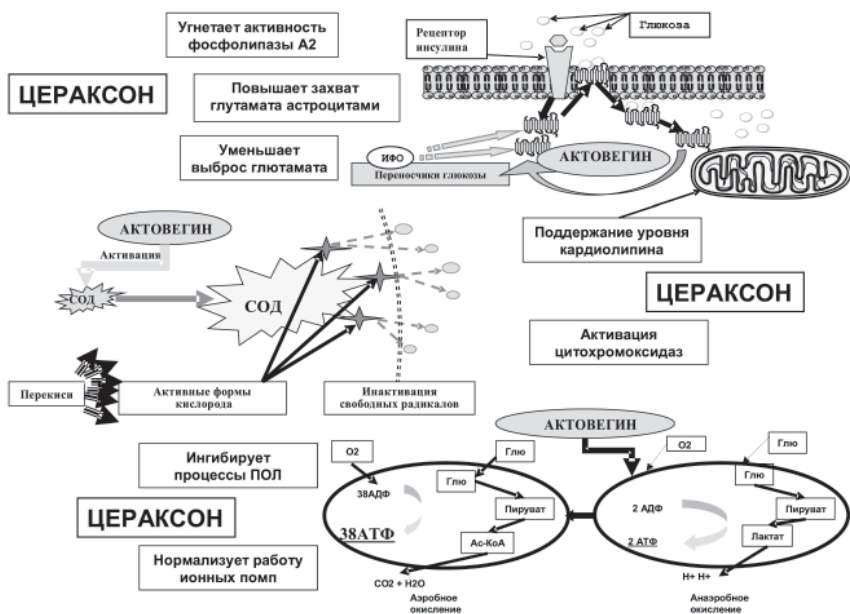


Рисунок 8. Взаимодополняющее действие Цераксона и Актовегина на клеточные механизмы защиты от гипоксии/ишемии.

Как видно из приведенной схемы, специфические эффекты Цераксона на клеточные механизмы повреждения при гипоксии/ишемии клетки: мембраностабилизирующий эффект в качестве предшественника лецитина; восстановление стабильности кардиолипина и соответственно восстановление активности цитохромоксидазы; угнетение высвобождения глутамата при одновременном повышении его захвата из межклеточного пространства астроцитами (блокада начальных этапов эксайтотоксичности) и многое другое, поддерживаются «триединым механизмом» действия Актовегина.

Например, активизация клеточных механизмов защиты от гипоксии/ишемии под действием Цераксона требует энергии, образование которой в этих условиях затруднено в связи со сниженным поступлением глюкозы, уменьшенным образованием АТФ (анаэробный путь). Решение этой проблемы обеспечивает Актовегин, облегчая поступление глюкозы путем активации ИФО и увеличивая в 19 раз выработку АТФ за счет стимуляции ключевых звеньев цикла Кребса.

При гипоксии нарушается стабильность мембран митохондрий, через образующиеся «поры» происходит утечка Цитохрома С, который покидая мембраны образует в цитоплазме клетки апоптосому, обладающие способностью активизировать индуктор апоптоза клетки – Каспазу-9, и далее «каскад каспаз» (рис. 9).

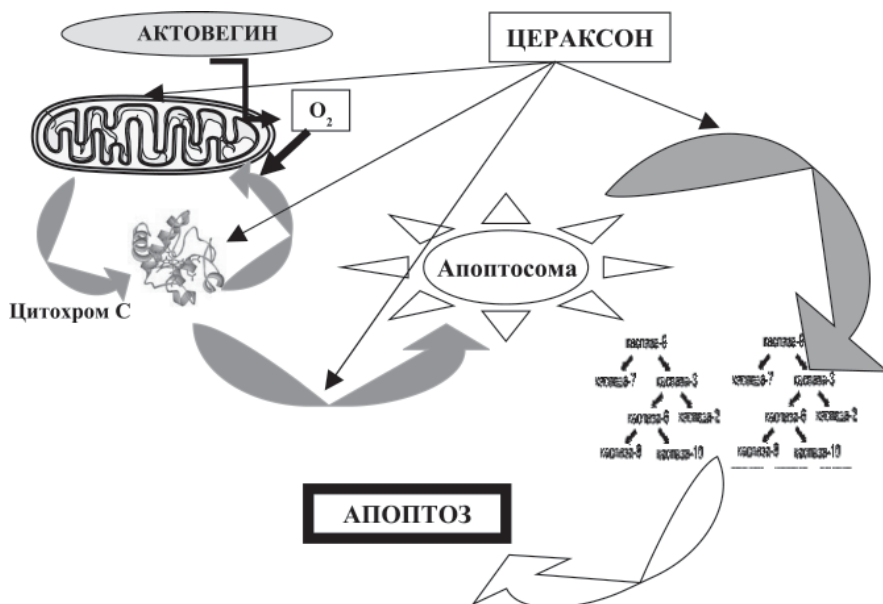


Рисунок 9. Процесс запуска механизма апоптоза клетки по митохондриальному пути и защитное синергическое действие Цераксона и Актовегина.

Цераксон обеспечивает поддержание уровня кардиолипина, тем самым стабилизирует мембраны митохондрий и мембранозависимую активность цитохрома С. Это, в свою очередь, требует поступления кислорода в клетку, ограниченного в патологических условиях. Актовегин, улучшая поступление O_2 в клетку, обеспечивает непрерывность процессов ее восстановления, активизирует аэробный путь образования АТФ — тем самым поддерживает и усиливает защищающее клетку действие Цераксона.

Ингибирование процессов перекисного окисления липидов под действием Цераксона усиливается эффектом Актовегина, активирующего ключевой фермент ПОЛ — супероксиддисмутаза.

Таким образом, клетка не просто сохраняется в наиболее уязвимый момент времени (период энергетической недостаточности, функциональных нарушений, вплоть до глутамат-индуцированного апоптоза), но получает дополнительный импульс для восстановления своей активности.

Хирургическая составляющая нейропротективной терапии

Хирургическая составляющая нейропротективной терапии патогномична ведущему механизму повреждения и определяется жесткими показаниями и противопоказаниями.

При синдроме ВЧГ при исключении дополнительных внутричерепных объемов, как причины неконтролируемого консервативно повышения ВЧД, на первое место выходит решение о проведении декомпрессионной трепанации черепа. Ее условно разделяют на раннюю (первые 24 часа после получения травмы) и позднюю. Существуют на уровне международных рекомендаций показания и к эвакуации дополнительных внутричерепных объемов (гематом, контузионных очагов).

При ишемии мозга очагового характера наиболее актуальны вопросы восстановления кровообращения в зоне ишемии наряду с другими составляющими нейропротективной терапии. Тромболизис при ишемическом инсульте, проводимый с применением специальных лекарственных средств, из которых наиболее зарекомендовал себя рекомбинантный активатор плазминогена (rtPA), наряду с хирургической реканализацией тромбированного сосуда, показал свою эффективность в первые 3 часа после развития ишемии.

Экспериментальные, а впоследствии и клинические исследования показали значительное увеличение эффективности тромболизиса при его сочетании с превентивным и продолженным введением Цераксона. Механизм такого синергического эффекта был объяснен с нескольких позиций. Цераксон, безусловно, как это описано выше, оказывал нейропротективное действие, защищающее клетки мозга от гипоксии и ишемии. Помимо этого назначение нейропротектора Цераксона увеличивало

интервал времени для эффективного проведения тромболиза без развития сопутствующих этой «агрессивной» процедуре осложнений (наиболее частым являлось кровоизлияние в зону ишемии). Этот феномен известен под названием терапевтическое окно, и обычно оно составляет 3 часа от момента развития ишемии. При превышении этого интервала времени частота осложнений тромболиза возрастает в геометрической прогрессии. Превентивное применение Цераксона увеличивает этот интервал времени до 6 часов. Цераксон также защищает ишемизированный мозг от «реперфузионной травмы» — вторичного повреждения мозга в условиях восстановления кровообращения.

Помимо единства биологических механизмов повреждения клетки, развертывающихся при ее ишемии/гипоксии, вне зависимости от того, первично ишемическое повреждение на фоне ОНМК, или оно развилось на фоне факторов вторичного повреждения мозга, важно помнить о том, что это динамично развивающийся процесс во времени. При ОНМК точкой отсчета является сам факт сосудистой катастрофы, а время, прошедшее с момента начальных ее проявлений, позволяет судить о стадии процесса и преобладании тех или иных изменений (энергетических, функциональных, воспалительных и т.д.) в веществе мозга. При травме мозга его ишемия и гипоксия, как проявление действия факторов вторичного его повреждения, происходят практически одновременно на всем протяжении всего острого периода.

Вторичное повреждение мозга при внутримозговом и субарахноидальном кровоизлияниях так же, как и при черепно-мозговой травме, патогенетически имеет много общего с повреждением мозга при его ишемии (очаговой или диффузной) и при гипоксии. Все это, по сути, позволяет нам говорить о едином подходе к проведению нейропротективной терапии — комплексе мероприятий, защищающих мозг от повреждающих воздействий, при всех этих состояниях.

Список литературы:

1. Алексеева Г.В. Клиника, профилактика и терапия постгипоксических энцефалопатий (рекомендации). Институт общей реаниматологии РАМН, Москва, 1996, 39 с.
2. Амчславский В.Г., Брагина Н.Н., Мадорский С.В., Парфенов А.Л., Г.И. Тома, И.А.Савин, М.С.Фокин, А.С.Горячев, А.Ю.Островский. Особенности формирования критических состояний у нейрохирургических больных в послеоперационном периоде. В сб.: Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения, с. 182-185, Орел, 1997.
3. Брагина Н.Н., Смирнова Н.Я., Хухлаева Е.А. Основные принципы клинического исследования послеоперационных состояний в нейрохирургии. Сборник научных работ: Интенсивная терапия, реанимация и анестезия в нейрохирургии. М., 1982.
4. Бунятян А.А., Рябов Г.А., Маневич А.З. Анестезиология и реаниматология. Учебное пособие. М., Медицина, 1977., 430 с.
5. Бурцев Е.М., Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. Москва, 2000, 53 с.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. —М., 2002. -85 с.
8. Данелия Т.З. Оценка и обеспечение энергетических потребностей у нейрохирургических больных, требующих интенсивную терапию. Автореф. дис канд. мед наук, Москва, 1986.
9. Зильбер А.П. Клиническая физиология для анестезиолога. Москва Медицина 1977, 431с
10. Кассиль В.Л., Руда М.Я. Руководство по интенсивной терапии (в клинике внутренних болезней). М. Медицина 1976, 224с
11. Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н., Захарова Н.Е. Диагностические возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии при черепно-мозговой травме. Гл. 13, с. 408-464., В кн.: Доказательная нейротравматология. Под ред. проф. А.А. Потапова, Москва 2003.
12. Маневич А. З., Салалыкин В. И. Нейроанестезиология. - М.: Медицина. 1977. - С. 320..
13. Маневич А.З., Потапов А.А., Брагина Н.Н. Патоморфологические основы интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник АМН СССР, 1986, №6, с. 60-64.
14. Мухаметжанов Х. Внутрочерепная гипертензия в остром периоде тяжелой ЧМТ. Автореферат дисс. канд.мед. наук, Москва (1987) с. 25

15. Неговский В.А. Гуревич А.М. Золотокрылов Е.С. Постреанимационная болезнь. М. Медицина 1987, 480с
16. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. - М.,1979.-318 с.
17. Сафин А.М. Автореферат канд.мед.наук, М., 1987, 25с.
18. Сировский Э.Б., Амчславский В.Г., Данелия Т.З., Мадорский С.В., Глазман Л.Ю., Островский А.Ю., Стойда А.Ю. Обоснование принципов интенсивной терапии в нейрохирургии. Вестник интенсивной терапии, 1, 1992
19. Потапов А.А. Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга. Автореферат докт. мед.наук, Москва, 1989, с. 54
20. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д. Доказательная нейротравматология. Москва, 2003.
21. Пясецкая М.В. Автореферат канд. мед. наук, М., 1978, 28 с.
22. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. J Neurochem 2002 Jan;80(1):12-23.
23. Albin M.S. Textbook of Neuroanesthesia with Neurosurgical and Neuroscience Perspectives. The McGraw-Hill Companies Inc., 1997.
24. Aslanyan S., Weir C.J., Muir K.W., Lees K.R. Magnesium for Treatment of Acute Lacunar Stroke Syndromes. Further Analysis of the IMAGES Trial. *Stroke*; 38:1269, 2007.
25. Bailey I., Bell A., Gray J., Gullan R., Heiskanen O., Marks P.V., Marsh H., Mendelow D.A., Murray G., Ohman J. A trial of the effect of nimodipine on outcome after head injury. *Acta Neurochir(Wien)*. 110(3-4):97-105, 1991.
26. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.*; Feb 21;346(8):557-63, 2002
27. Choi D.W. Possible mechanisms limiting N-methyl-D-aspartate receptor overactivation and the therapeutic efficacy of N-methyl-D-aspartate antagonists. *Stroke*, Nov;21 (11 Suppl):III20-2, 1990.
28. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci*. Feb;18(2):58-60. Review, 1995.
29. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology* 1997; 49:671-678
30. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30:2592-2597
31. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595-

32. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization cerebral glucose uptake. *Journal of Neurosurgery*, 82: 379 – 385, 1995.
33. Danysz W., Zajaczkowski W., Parsons C. G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands // *Behav. Pharmacol.* — Vol. 6. - P. 455-474, 1995.
34. DeSalles A.F., Muizelaar J.P., Young H.F. Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery*, 21, 45 – 50, 1987.
35. D'Orlando K.J., Sandage BW Jr: Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injuri. *Neurol Res* 1995; 17:281-284.
36. Gisvold S.-E.. The Lund concept for treatment of head injuries – faith or science? *Acta Anaesthesiol. Scand* 2001; 45: 399–401.
37. Guidelines for the Management of severe head injury, Brain Trauma Foundation, 1995.
38. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury 2000, Brain Trauma Foundation, 2000.
39. Harders A., Kakarieka A., Braakman R., and German tSAH Study Group: Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J.Neurosurg.* 85:82-89, 1996.
40. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.*; Feb 21;346(8):549-56, 2002
41. James H.E. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochirurgica*, 51: 161 – 172, 1980.
42. Marion D.W., Penrod L.E., Kesley S.F., Obrist W.D., Kochanek P.M., Palmer A.M., Wisniewski S.R., Dekosky S.T. (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia *N Engl J Med* 336:540-546.
43. Muizelaar J.P., Marmarou A., Ward J.D. et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patient with severe head injury: A randomized clinical trial. *Journal of Neurosurgery*, 75: 731 – 739, 1991.
44. Nordstrom G.H., Messeter K., Sundberg B. et al. Cerebral blood flow, vasoreactivity and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *Journal of Neurosurgery*, 68: 424 - 431, 1988.
45. Obrist W.D., Langfitt T.W., Jaggi J.L. et al. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *Journal of Neurosurgery*, 61: 241 – 253, 1984.
46. Olney JW. Inciting excitotoxic cytocide among central neurons. *Adv*

- Exp Med Biol. 1986;203:631-45.
47. Park CK, Nehls DG, Graham DI, Teasdale GM, McCulloch J. The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol*. Oct;24(4):543-51, 1988.
 48. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: An update // *Drug News Perspect.*- Vol. 11. - P. 523-569, 1998.
 49. Pascual JMS, Runyon DE, Watson JC, et al. Resuscitation of hypovolemia using near saturated sodium chloride solution in Dextran. *Circ Shock*, 1993;40:115-124.
 50. Rea G.L., Rockswold G.L.: Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery* 12:401-405, 1983.
 51. Rockoff M.A., Marshall L.F., Shapiro H.M.: High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* 6:194-199, 1979.
 52. Roine R.O., e.a. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: A placebo-controlled, double-blind randomized trial. *JAMA*, 264:3171, 1990.
 53. Rosner M.J., Rosner S.D., Johnston A.H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *Journal of Neurosurgery*, 83: 949 – 962, 1995.
 54. Rothman SM, Thurston JH, Hauhart RE. Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids in vitro. *Neuroscience*. 1987 Aug; 22(2):471-80.
 55. The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury: A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J. Neurosurg.* 80:797-804, 1994.
 56. Vassar MJ, Fischer RP, et al: A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5 % sodium chloride/ the effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg* 128:1003-1011, 1993
 57. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol* 2000; 48:713- 722.

НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Астраков С.В.

Городская клиническая больница №34, Новосибирск

1. Введение

Ишемические инсульты являются одной из основных причин смертности населения во всех странах мира (Гусев В.И., Скворцова В.И., 2001; Гусев Е.И. с соавт., 2003). Распространенность их в последние десятилетия приобретает характер пандемии и имеет долгосрочную тенденцию к увеличению (Вольф Ч.Д., 2003; Мищенко Т.С., 2007; Branini M. et al., 2004). Частота инсультов возрастает параллельно урбанизации и экономическому росту (Пирадов М.А., 2003; Sacco R.L. et al., 1999; Bonita R., 2001; Acker T., Acker H., 2004); происходит «омоложение» больных с мозговым инсультом (Зозуля И.С., Боброва В.И., 2000; Hoffmann M. et al., 2004). Высокие летальность и инвалидизация (до 70%) выживших больных обуславливают особую социально-экономическую значимость проблемы сосудистых повреждений головного мозга (Виленский Б.С., 2002; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Гехт А.Б., 2002; Верещагин Н.В., 2003; Скворцова В.И., 2004; Brott T., Bogousslavsky J., 2000; Saver J.L., 2006). Приобретенные когнитивные нарушения резко снижают качество и сроки продленной жизни выживших больных (Яхно Н.Н., 2007; Cordoliani-Maskowiak M.A. et al., 2003), значительно обременяют государственный и семейный бюджеты.

Во многих научных трудах, имеющих важное практическое и теоретическое значение, глубоко изучены этиология, патогенез, клиника, первичная и вторичная профилактика инсультов (Верещагин Н.В. с соавт., 2002; Крылов В.В., Гусев С.А., 2001; Одинак М.М. с соавт., 2005; Скворцова В.И., Крылов В.В., 2007). Наиболее пристальное внимание проблеме инсультов уделяют неврологи и нейрохирурги. Участие анестезиологов-реаниматологов в лечении инсультов, особенно ишемических, недостаточно. Недооценена роль интенсивной терапии и реанимационного пособия в системе оказания помощи больным с этой патологией. В большинстве учебников и руководств по интенсивной терапии и анестезиологии информация об анестезиолого-реанимационных подходах к лечению ишемических инсультов практически не представлена.

Это существенный пробел, так как головной мозг является жизненно важным органом, высшим регулирующим и координирующим центром. Значимое снижение летальности и степени инвалидизации выживших больных возможно только при максимально раннем применении мероприятий, направленных на ограничение первичного и профилактику вторичного повреждения головного мозга.

Формат данного издания не предусматривает изложения классических сведений об этиологии, патогенезе и клинике ишемических инсультов. Эта информация широко известна, доступна читателям и не требует дублирования. Известны и специфические вопросы нейрореаниматологии (управление внутрисерепными объемом и давлением, контроль и поддержание перфузионного давления, оценка влияния различных факторов на церебральный кровоток и метаболизм мозга, воздействие на ГЭБ, микродиализные технологии и т.д.), которые постоянно находятся в центре внимания исследователей.

В то же время неспецифические вопросы нередко (и незаслуженно) остаются за рамками внимания. К числу неспецифических мы относим проблемы, имеющие значение для целостного организма (стресс, системная гемодинамика, тканевая гипоксия и тканевая деструкция, коагулопатия, воспаление, метаболизм и т.д.) и разворачивающиеся на всех уровнях системной организации в ответ на повреждение головного мозга.

Поэтому есть настоятельная необходимость обсудить, что важно учитывать врачу анестезиологу-реаниматологу, занимающемуся лечением ишемических инсультов в острейшем периоде повреждения.

II. Методологические подходы к терапии ишемических инсультов в острейшем периоде

Этиотропная направленность терапии в этом периоде не всегда оправданна. Понятно, что, например, введение препаратов, снижающих уровень холестерина, воздействует на одну из важных причин инсультов – атеросклероз. Однако уровень холестерина снижают месяцами, а от ишемического отека мозга больные погибают в течение нескольких часов или дней. Антигипертензивная терапия в острейшем периоде инсульта вступает в противоречие с приспособительными механизмами, защищающими мозг. В то же время использование антигипертензивной терапии до развития инсульта профилактирует его развитие, снижая выраженность патологических изменений церебральных сосудов.

Очевидно, что на нейрореанимационном этапе необходимы иные подходы, учитывающие патогенез и патокинез ишемического повреждения головного мозга. Приоритет должен быть отдан патогенетической терапии ведущих патологических синдромов, определяющих степень и объем мозгового повреждения независимо от его этиологии. Уже не вызывает сомнения тот факт, что инсульт является полиэтиологичным, но монопатогенетическим процессом (Белкин А.А., 2007).

Мишень инсультов – головной мозг. Патофизиологическая сущность и ключ патогенеза мозгового повреждения – ишемия и/или геморрагия ткани мозга с развитием последующих типовых патофизиологических каскадов (Strein I., Reiderer P., 1996; Siesjo K., 2000) и вторичного повреждения мозга (Chesnut R.M. et al., 1993; Jones P.A.,

1994). Тяжесть состояния определяется не только патологическим очагом в мозге, но и реакциями целостного организма на него, т.е. постагрессивными реакциями.

Тщательный анализ клинико-лабораторных изменений показывает, что подобно неврологическим выпадениям и раздражениям на нейрореконструктивном этапе формируются аналогичные клинические и биохимические феномены выпадения и раздражения, отражающие системные и внутричерепные патологические факторы (Царенко С.В., Крылов В.В., 1998), имеющие лабораторные и физиологические эквиваленты (рис. 1).

Они способны предопределить исход мозгового повреждения и демонстрируют стереотипность постагрессивных реакций (Полушин Ю.С. с соавт., 2003; Bardt T.F. et al., 1998), лежащих в основе неспецифических синдромов нейрореконструктивного этапа (Астраков С.В., Кондратьев А.Н., 2007).

Мы убеждены, что в острейшем периоде инсультов, когда этиологическая гетерогенность патологических процессов еще не так значима, необходим именно синдромный подход к интенсивной терапии. К сожалению, в настоящее время достаточно широко распространена точка зрения на синдромный подход как на «второсортный», являющийся уделом малоподготовленных врачей.

В этой связи есть необходимость кратко остановиться на понятии синдрома и синдромного подхода.

С юридической точки зрения (согласно существующим нормативным документам) синдром — это состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями и общими подходами к лечению (приложение к приказу МЗ РФ № 303 от 9.08.1999 г.).

С точки зрения общей патологии синдром — это особая комбинация симптомов, признаков и/или объективных лабораторных данных, связанных общей патологической основой и предсказуемым течением (Marshall J., Aarts M., 2001).

С философской точки зрения действие причины реализуется через взаимодействие с физиологическими системами организма (Карпин В.А., 2004), а это и есть базис формирования синдрома.

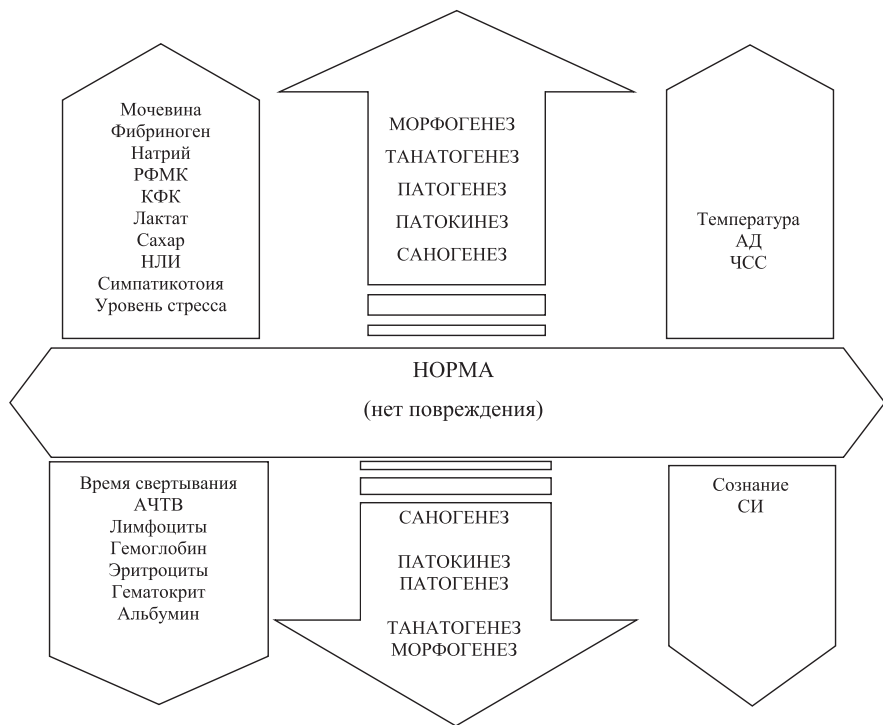


Рисунок 1. Лабораторные и физиологические феномены выпадения и раздражения в острейшем периоде мозговых повреждений.

В анестезиологии и реаниматологии в основу синдромологии положено представление о неспецифичности синдрома как клинического явления, характеризующего критические состояния. Это означает, что сходные или однотипные нарушения отдельных функций или деятельности целых систем организма (синдромы) возникают и развиваются под воздействием различных этиологических моментов. Реаниматолог борется с жизнеугрожающим проявлением сущности патологического процесса — синдромом. При этом необходимость экстренных конкретных действий отодвигает нозологический принцип на второй план.

Синдромный принцип оценки состояния больного, требует углубленных знаний патологии функции органов и систем, патологии гомеостаза в целом. Решение такой сложнейшей задачи как выделение ведущих патологических синдромов позволит построить взаимосвязанную систему, отражающую конструкцию приспособительных реакций в момент критического состояния (Медведев Ю.А., Мацко Д.Е., 1996; Рябов Г.А., 1999) и предпринять своевременные адекватные меры для его коррекции.

Очевидно, что абсолютно целесообразно и выделение синдрома острой церебральной недостаточности — симптомокомплекса различных

нарушений количественного и качественного уровня сознания, координированной активности афферентных и эфферентных систем центральной нервной системы, ведущих к временному или стойкому нарушению биологического и/или социального статуса больного (Белкин А.А. с соавт., 2004).

Таким образом, синдромный подход, позволяющий стандартизировать диагностику и лечение на этапе интенсивной терапии, является обоснованным, так как учитывает особенности патогенеза критических состояний и опирается на многолетнюю практику ведения больных в ОРИТ и действующие нормативные акты Федерального уровня (Левит А.Л. с соавт., 2003).

III. Основные повреждающие механизмы

Суть мозгового повреждения заключается в том, что вследствие различных анатомо-морфологических нарушений (стеноз, дилатация, облитерация, разрыв сосудов, повреждение эндотелия, ухудшение вискозотических свойств крови, стресс с гиперкатехоламинемией и т.д.) реализуются универсальные реакции – уменьшение мозгового кровотока ниже уровня, обеспечивающего метаболические потребности мозга. Этот механизм реализуется при всех видах повреждения мозга и касается не только острейших (Asker T., Asker H., 2004), но и хронических повреждений (Лурия А.Р., 1969; Верецагин Н.В. с соавт., 1997; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1997; Скоромец А.А., Дьяконов М.М., 2004), и протекает в рамках динамического стереотипа.

Последовательно нарастают патобиохимические расстройства, обусловленные фокальной ишемией (деструкция клеточных мембран нейронов, глиальных элементов и эндотелиоцитов, нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргов, гипоксия и ишемия мозга), определяя закономерный стадийный характер повреждения (Неговский В.А. с соавт., 1987; Семченко В.В. с соавт., 2003; Федин А.И. с соавт., 2004, 2005; Скворцова В.И., 2006).

Формирование неспецифических синдромов на нейрореанимационном этапе мозгового повреждения обуславливает и неспецифичность основных лечебных задач. Установлено, что на нейрореанимационном этапе у больных с тяжелыми ишемическими инсультами формируются следующие неспецифические синдромы:

1. Синдром тканевой гипоксии и тканевой деструкции.
2. Постагрессивный стрессорный синдром.
3. Синдром приспособительной артериальной гипертензии.
4. Синдром гемостазиологических нарушений.
5. Воспалительный синдром.
6. Катаболический синдром.
7. Синдром приспособительной гипернатриемии.

8. Синдром стрессорного угнетения гемопоэза.

Постагрессивные реакции (неспецифические синдромы) инициируются повреждением головного мозга и в момент возникновения имеют генетически детерминированную саногенную цель – восстановление нарушенного гомеостаза (Ведяев Ф.П., 1975; Крыжановский Г.И., 1997; Крыжановский Г.И. с соавт., 1997; Меерсон Ф.З., 1981, 1984; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989). Если ноцицептивное воздействие не является чрезмерным и помощь своевременна и адекватна, реализуются реакции саногенеза и возможно выздоровление. При превышении ноцицепцией физиологического порога (по выраженности или продолжительности воздействия) приспособительные реакции становятся реакциями пато-, а в дальнейшем танатогенеза; т.е. стресс трансформируется в дистресс. Разрушается иерархическая система регуляции гомеостаза, возникает функционально и морфологически обусловленное разобщение между раздражением, ответом на него и функциональным состоянием организма. Церебральная недостаточность влечет за собой полиорганную недостаточность (далее несостоятельность) и дистрофические изменения всех органов и систем. Причинно-следственная последовательность церебральных и экстрацеребральных факторов повреждения мозга становится неочевидной и не принципиальной; порочный круг замыкается.

Неспецифическим синдромам нейрореанимационного этапа присущ определенный хронологический порядок возникновения и развертывания. Распределение неспецифических синдромов по времени их формирования имеет важное методическое значение. С каждым из них связаны определенные стресс-нормы и предикторы осложнений и неблагоприятного исхода. Для формирования тактики и стратегии интенсивной терапии определяющее значение имеет своевременный (в идеале упреждающий) прогноз сценария развития постагрессивной клинической картины. Только в этом случае терапия наиболее эффективна. Отсроченный анализ более значим для последующей ретроспективной оценки эффективности предпринятых мер. Следовательно, уточнение вопросов патогенеза и патокинеза лежит в основе прогноза и адекватной интенсивной терапии.

Исходя из необходимости создать скрининговую лечебно-диагностическую модель, воспроизводимую в большинстве лечебных учреждений РФ, мы использовали наиболее доступные в практическом здравоохранении методы исследования, адекватно отражающие динамику изучаемых патологических процессов.

IV. Синдром тканевой деструкции и тканевой гипоксии

Ишемический инсульт обуславливает нарушение целостности нейронов и глии, нарушение аэробного окисления и энергетического гомеостаза. Нарушение процессов аэробного окисления в мозге закономерно сопровождается увеличением концентрации лактата в системном кровотоке. Повреждение клеточного массива мозга влечет за собой высвобождение цитоплазматического и митохондриального фермента – креатинфосфокиназы (КФК).

При изолированных повреждениях мозга повышение концентрации этих маркеров не только прямо указывает на локализацию патологического процесса, но и коррелируют со степенью мозгового повреждения. В острейшей фазе инсульта концентрации лактата и КФК в оттекающей от мозга крови превышают их уровни в периферической венозной крови. Концентрации лактата и КФК в оттекающей от мозга крови с ипсилатеральной и контралатеральной сторон достоверно не различались. Референсные значения КФК – 26-174 ед/л, норма содержания лактата в венозной крови – до 1,5 ммоль/л.

Снижение мозгового кровотока ниже ишемического порога уже в 1-е сутки приводит к значительному росту уровня лактата в венозной крови как у выживших, так и у умерших больных. Различие между выжившими и умершими больными состоит в том, что у них имеется существенная разница ($p=0,038$) в концентрации лактата в 1-е сутки после мозговой катастрофы (рис. 2).

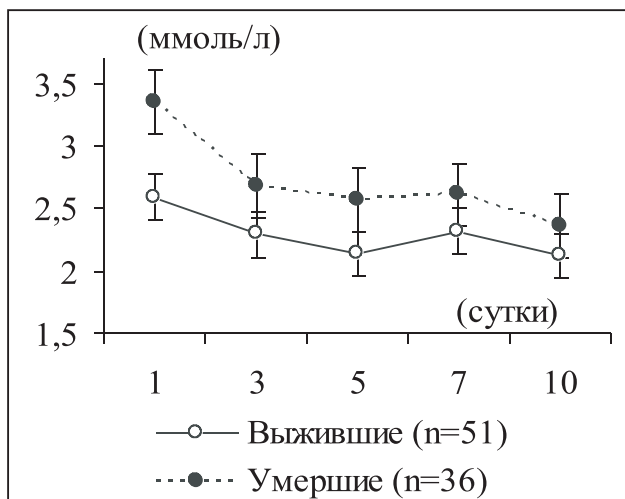


Рисунок 2. Динамика уровня лактата в крови у выживших и умерших больных с ИИ.

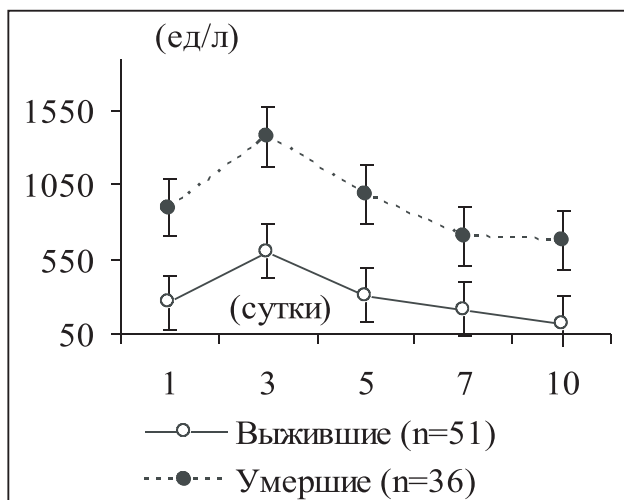


Рисунок 3. Динамика уровня КФК в крови у выживших и умерших больных с ИИ.

К 3-м суткам уровень лактата снижается у всех больных, вне зависимости от исхода, и в последующих контрольных точках у выживших и умерших больных статистически достоверно не различается. Тем не менее, сохраняется постоянная тенденция к более высокой лактатемии у умерших больных и зависимость: выше лактат → хуже исход. На протяжении всего нейрореанимационного этапа уровни лактата у всех больных превышают нормальные значения, что свидетельствует об активности гипоксических процессов и сохраняющейся тканевой гипоксии. Это является важным аргументом для назначения с 1-х суток после развития ишемического инсульта препаратов антиоксидантного и антигипоксанта-ного типа.

Мы рекомендуем использовать цитофлавин в суточной дозе до 20 мл или мексидол (мексифин) в суточной дозе до 6-8 мл. Продолжительность их внутривенного введения должна быть не менее 10 суток; на весь период времени, когда сохраняются явления тканевой гипоксии.

Учитывая достоверность различий в уровнях лактата у выживших и умерших больных, можно заключить, что прогностическое значение для больных с ишемическим инсультом имеет уровень лактата, регистрируемый в 1-е сутки после мозговой катастрофы. С неблагоприятными исходами ассоциируются его значения, превышающие в этот срок значение 3,3 ммоль/л ($r=0,72$). Стресс-нормой уровня лактата следует считать значение не более 2,6 ммоль/л в 1-е сутки наблюдения.

Разрушение ткани мозга вследствие ишемического повреждения закономерно приводит к росту плазменной концентрации КФК, являющейся биохимическим эквивалентом тканевой деструкции. Выраженность ее во всех контрольных точках наблюдения достоверно выше у умерших больных. Это логично, принимая во внимание тот факт, что чем больше объем разрушения мозга, тем хуже исход. Установлено также, что степень тканевой деструкции достоверно меньше у больных, выживших с хорошим функциональным восстановлением, чем у больных, выживших с плохим восстановлением. Имеется сильная обратная корреляционная связь между уровнем КФК и оценкой по ШКГ.

О стереотипности течения синдрома тканевой деструкции свидетельствуют однотипные, не зависящие от исхода инсульта, изменения концентрации КФК. Они строго подчиняются следующим закономерностям: повышение уровня КФК в 1-е сутки; достижение максимального уровня КФК к 3-м суткам; последующее снижение уровня КФК в течение нейрореанимационного периода. Таким образом, динамика КФК демонстрирует развитие во времени процесса мозговых повреждений.

Это обстоятельство очень важно с точки зрения формирования нейрореанимационной концепции. Оно обосновывает необходимость использования в максимально ранние сроки терапии, направленной на улучшение микроциркуляции и перфузии органов, в т.ч. головного мозга, способной остановить или уменьшить гипоксическо-деструктивные процессы. Обязательными компонентами такой терапии являются кристаллоидные растворы и растворы низкомолекулярных гидроксипроксиэтилкрахмалов. Базовыми должны быть солевые сбалансированные растворы, имеющие осмоляльность не ниже таковой в плазме крови.

С неблагоприятными исходами ишемических инсультов ассоциируются повышение уровня КФК в 1-е сутки более 900 ед/л с нарастанием ее концентрации к 3-м суткам более 1300 ед/л. Стресс-норма уровня КФК у больных с ишемическими инсультами – в 1-е сутки не более 400 ед/л с увеличением к 3-м суткам не более 600 ед/л.

Наиболее значима для прогноза не изолированная, а сочетанная оценка концентрации и динамики уровней лактата и КФК.

При изучении синдромов тканевой гипоксии и деструкции следует иметь в виду, что наблюдаемое иногда резкое увеличение уровней КФК, не коррелирующее с тяжестью состояния и уровнем сознания, как правило, бывает связано с сопутствующими повреждениями мягких тканей, развитием инфаркта миокарда. Случаи немотивированного, на первый взгляд, повышения уровня лактата крови после 3-7-х суток могут быть обусловлены критическими срывами сердечного ритма, гемодинамическими и респираторными нарушениями, кризисом микроциркуляции. Эти обстоятельства никоим образом не снижают диагностическую ценность исследования КФК и лактата, так как при повреждениях головного

мозга их динамика имеет четкие пространственно-временные и количественные характеристики.

Синдромы тканевой гипоксии и тканевой деструкции не имеют приспособительного характера, но важны для оценки степени мозгового повреждения, прогноза и эффективности проводимой интенсивной терапии.

Все последующие неспецифические синдромы носят приспособительный характер (до той поры пока адаптационное значение их не утрачивалось).

V. Стрессорный синдром

Неспецифический стрессорный синдром немедленно развивается в ответ на повреждение головного мозга и носит приспособительный компенсаторный характер. Цель его — быстрая адаптация к внезапно возникшей чрезвычайной патологической ситуации, каковой является повреждение головного мозга. Эта цель достигается напряжением стрессорных механизмов, в частности активизацией симпато-адреналовой системы, изменением метаболизма и физиологических реакций, в т.ч. нейроэндокринных и вегетативных. Известно, что симпатический отдел вегетативной нервной системы реализует процессы срочной адаптации, парасимпатический отдел ответственен за реализацию долговременной «экономной» адаптации. Динамическое равновесие между стрессорной и антистрессорной системами организма может определять исходы критического состояния, в том числе и функциональные.

Интегральными расчетными показателями стрессорного синдрома являются уровень стресса (УС) и тонус вегетативной нервной системы (ИК): $УС(ед.) = \text{масса тела} / 3 \times ЧСС \times \text{Пульс}$. АДх0,000126; $ИК(ед.) = (1 - \text{Диастол.АД} / ЧСС) \times 100$.

Объективность отражения этими показателями степени активации симпато-адреналовой системы основывается на учете прямо измеряемых параметров системной гемодинамики. Они в свою очередь формируются эффекторными механизмами в соответствии с действительным метаболическим состоянием головного мозга. Эти изменения подтверждают наблюдения патоморфологов, что «наиболее кризисная с морфологической точки зрения, ситуация развивается в центральном звене симпатической нервной системы» (Медведев Ю.А., Мацко Д.Е., 1996).

При анализе динамики уровня стресса (УС) у умерших больных установлено, что он прогрессивно нарастает до 5-х суток, достигая к этому сроку величины 3,4 ед. После этого УС у больных с неблагоприятным исходом снижается. Это демонстрирует повреждающее действие длительной активации стрессорных механизмов и отражает закономерный процесс истощения симпато-адреналовой системы (и пула эндогенных катехоламинов) после ее избыточной предшествующей активации (рис. 4).

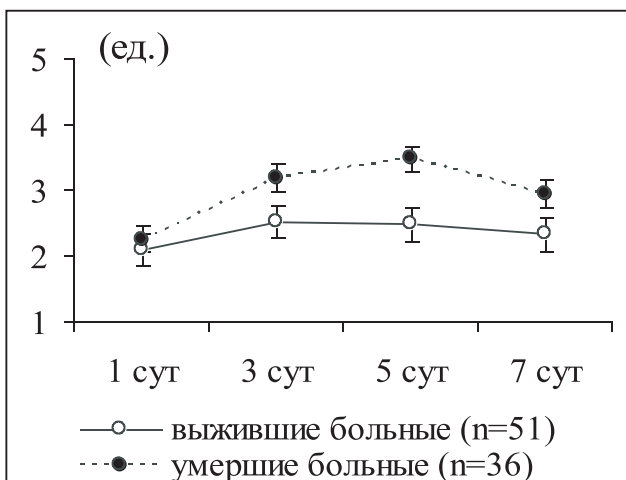


Рисунок 4. Динамика уровня стресса.

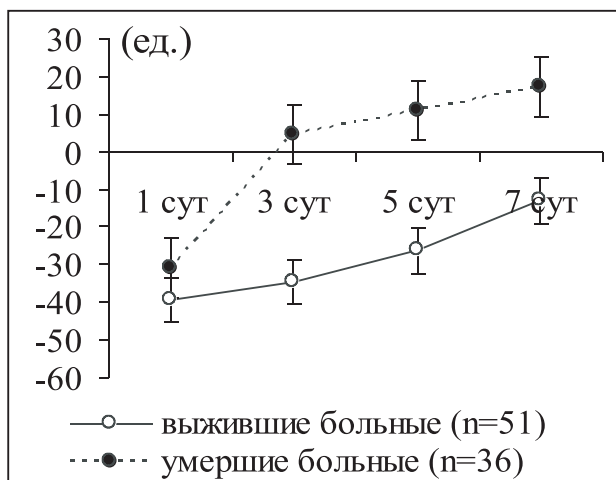


Рисунок 5. Динамика индекса Кердо.

После 5-х суток параллельно снижению УС у большинства больных отмечается артериальная гипотензия и появление потребности в инотропной поддержке. Таким образом, имеет место трансформация стресса в дистресс.

У больных с благоприятным исходом уровень стресса нарастает только до 3-х суток (не более 2,5 ед.) и далее прогрессивно снижается. Во всех контрольных точках наблюдения выраженность стресса у выживших больных достоверно меньше, и стресс у них можно охарактеризовать,

как эустресс. Стресс ограничивается в пределах физиологической дозволённости, как по выраженности, так и по длительности ноцицептивного воздействия.

При анализе изменений вегетативного тонуса, определяемого по значениям индекса Кердо (ИК), установлено, что у больных с неблагоприятным исходом уже к 3-м суткам отмечается стремительное «взрывное» нарастание ИК и трансформация парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы в симпатический (рис. 5). У умерших больных прогрессирует симпатикотония, т.е. доминирует срочная «аварийная», следовательно, истощающая регуляция гомеостаза.

У выживших больных в течение всего нейрореанимационного периода сохраняется парасимпатический тонус вегетативной нервной системы. Это означает, что при благоприятных исходах ишемических инсультов доминирует парасимпатическая регуляция гомеостаза, которая является «экономной» и долговременной.

В этой связи, очевидно, что использование в острейшем периоде повреждения мозга методов интенсивной терапии, направленных на ограничение истощающего действия стресса и симпатикотонии, является мероприятием синергичным саногенетическим механизмам, а следовательно, оправданным и целесообразным.

Меньшая выраженность УС и меньшие значения ИК при использовании подобной терапии обусловлены влиянием опиоидов и альфа-2-адреноагонистов на показатели системной гемодинамики (через активацию антиноцицептивных систем и модуляцию синтеза, секреции и метаболизма нейротрансмиттеров), участвующие в формировании значений УС и ИК.

Следует также иметь в виду, что резкое повышение плазменной концентрации катехоламинов при активации симпатической нервной системы, являющихся прокоагулянтами, вносит значимый вклад в развитие гиперкоагуляции и обусловленных ею микроперфузионных нарушений (Сидоркина А.Н. с соавт, 2005; Овечкин А.М., Романова Т.Л., 2006).

Мы являемся сторонниками направления, разрабатываемого профессором Кондратьевым А.Н. и его школой, по сочетанному применению опиоидов и $\alpha 2$ -адреноагонистов. В своей практике мы используем внутривенное микроструйное введение морфина в дозе 0,05-0,07 мг/кг/сут в сочетании с клофелином в дозе 3-4 мкг/кг/сут в течение 5-7 суток острейшего периода повреждения мозга.

VI. Синдром приспособительной артериальной гипертензии

Морфофункциональное состояние головного мозга и системная и церебральная гемодинамика находятся в неразрывной взаимосвязи и взаимовлиянии как в норме, так и при патологии.

Установлено, что длительная артериальная гипертензия инициирует основные механизмы развития хронического (нейродегенеративного) процесса в ткани мозга: эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, изменение проницаемости ГЭБ и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифическим белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, программированную клеточную смерть (апоптоз), дефицит трофических факторов (Малахов В.А. с соавт., 1999; Одинак М.М., Вознюк И.А., 2002; Скворцова В.И. с соавт., 2006; Du C. et al., 1996).

В остром периоде повреждения мозга (на нейрореанимационном этапе) артериальная гипертензия, напротив, является приспособительным механизмом (Neff T.A. et al., 2003). Назначение ее очевидно – компенсация и адаптация. Механизм их реализации сложен. Известна классическая триада Г. Кушинга (артериальная гипертензия и брадикардия с нарушением функции внешнего дыхания) инициируемая внутричерепной гипертензией (Cushing, H., 1925).

Однако целевой уровень системного АД, обеспечивающего синхронизацию возможностей микроциркуляции и перфузии поврежденного мозга, остается дискуссионным, несмотря на кажущуюся простоту известного трехчленного уравнения: ПДМ=САД-ВЧД. Между терапевтами и неврологами пока нет согласованного мнения о целевом уровне АД и до настоящего времени отмечается противопоставление «кардиологического» (гипотензивного) и «неврологического» (гипертензивного) подходов к терапии инсультов (Гусев Е.И. с соавт., 2007). Как справедливо отмечают Царенко С.В. с соавт. (2005), часто рекомендации о целевом уровне АД носят декларативный характер.

Появление дополнительного патологического объема (локальный или диффузный ишемический отек) в полости замкнутой черепной коробки внезапно и критически изменяет внутричерепные объемные взаимоотношения. В соответствии с доктриной Монро-Келли для компенсации дополнительного объема должны реципрокно уменьшиться другие составляющие: внутричерепной объем крови, ликвора. Это первая ступень компенсации. При достаточном комплайнсе пластичность мозга также способна компенсировать ограниченный дополнительный объем.

Если этих приспособительных реакций достаточно, перфузия мозга остается на удовлетворительном уровне. В этом случае у пациента имеется умеренно выраженная очаговая и общемозговая симптоматика, и он находится под наблюдением невролога.

Если дополнительный внутричерепной объем превышает возможности вышеуказанных приспособительных механизмов, происходит рост ВЧД, критически уменьшающий перфузионное давление мозга. Интегральным показателем этого процесса является снижающиеся уро-

вень сознания и оценки по ШКГ, стремительное ухудшение состояния больного. Сформировавшийся в процессе филогенеза саногенетический потенциал приводит к запуску компенсаторных реакций. К их числу относится компенсаторная артериальная гипертензия. С этого момента больной переходит в категорию нейрореанимационных больных и в его лечении, наряду с неврологом и нейрохирургом, должен участвовать анестезиолог-реаниматолог.

В наших исследованиях показано, что максимальные уровни САД регистрируются как у выживших, так и умерших больных в 1-е сутки после развития ишемического инсульта. У больных с неблагоприятным исходом уровень САД в 1-е сутки наблюдения был достоверно выше, чем у выживших больных вследствие большей степени внутричерепной гипертензии. Это подтверждалось при нейровизуализационных исследованиях и отражало процесс формирования приспособительных гемодинамических реакций (рис. 6). В последующих контрольных точках САД снижалось у всех больных вне зависимости от исхода.

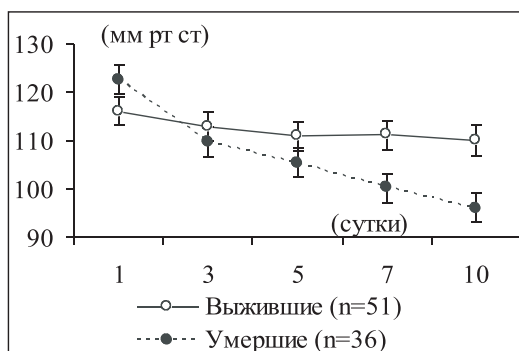


Рисунок 6. Динамика САД у выживших и умерших больных

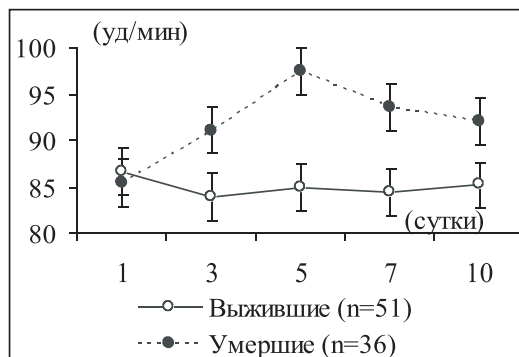


Рисунок 7. Динамика ЧСС у выживших и умерших больных

Радикальное различие между выжившими и умершими больными заключается в темпе и степени этого снижения. У выживших больных САД не снижается более чем на 10 мм рт ст и в течение нейрореанимационного периода сохраняется на уровне выше 110 мм рт ст. Исходя из классической формулы, определяющей уровень перфузионного давления ($\text{ПДМ} = \text{САД} - \text{ВЧД}$), очевидно, что даже при высокой степени ВЧГ (≥ 30 мм рт. ст.) уровень перфузии головного мозга у больных с благоприятным исходом остается выше ишемического порога в течение всего острейшего периода. Таким образом, уровень $\text{САД} \geq 110$ мм рт ст следует считать стресс-нормой для острейшего периода ишемического инсульта.

У больных с неблагоприятным исходом снижение САД происходит в более быстром темпе. Уже после 3-х суток оно становится достоверно ниже, чем у выживших больных и не способно обеспечить достаточную перфузию головного мозга. После 5-х суток темп снижения САД нарастает параллельно снижению УС и у большинства больных появляется необходимость в вазопрессорной поддержке (которая к этому времени уже малоэффективна). Этот процесс отражает истощение симпатoadrenalовой системы.

Компенсаторные механизмы, направленные на компенсацию гипоперфузии мозга, у больных с неблагоприятным исходом реализуются за счет нарастания тахикардии (при практически неизменном ударном объеме), что является наиболее неэкономичным вариантом компенсации (рис. 7). У них достигается некоторое увеличение сердечного индекса (СИ). Но такая компенсация не может быть длительной и эффективной. После 5-х суток СИ и САД снижаются и появляется рефрактерность к инотропной поддержке. Одновременно с этим нарастает индекс Кердо, отражающий симпатикотонию, сохраняются высокие концентрации лактата крови.

Снижение САД всегда сопровождается пропорциональным снижением оценки по ШКГ. Между уровнем САД и оценкой по ШКГ имеется сильная корреляционная связь ($r=0,95$). Это означает, что нижняя граница допустимого САД очень жесткая константа и поддержание системного АД выше нее — одна из наиболее важных лечебных задач на нейрореанимационном этапе.

Учитывая повреждающее действие артериальной гипотензии на морфо-функциональное состояние головного мозга, использование инотропной поддержки для обеспечения адекватной церебральной перфузии должно осуществляться в упреждающем режиме. Начало вазопрессорной терапии после снижения АД должно расцениваться как запоздалое. Аналогично существованию нейрореанимационных подходов к формированию показаний к началу ИВЛ на основании снижения уровня сознания, вазопрессорная поддержка также должна быть начата при первых признаках снижения уровня сознания. Только тогда это бу-

дет церебропротективный и упреждающий режим инотропной поддержки. Ввиду истощающего действия тахикардии на кардиальные резервы в условиях симпатического стресса, для инотропной поддержки необходимо использование средств (или их комбинация) с минимальным хронотропным эффектом.

VII. Синдром гемостазиологических нарушений

Повреждение ткани головного мозга немедленно запускает множественные патологические процессы: гипоксию-ишемию, тканевую деструкцию, перекисное окисление, протеолиз, эксайтотоксичность, реперфузионное повреждение и др. (Чурляев Ю.А. с соавт., 1996; Колесников В.В., 2005). Мишенью их становятся не только нейроны и глия, но и гематоэнцефалический барьер.

Морфологическая основа ГЭБ – капиллярный эндотелий – подвергается непрерывной агрессии. Вследствие обнажения коллагена антикоагулянтная в норме поверхность эндотелия трансформируется в прокоагулянтную и начинается перманентная активация свертывания крови. Одновременно с этим активируется и система антисвертывания. В течение всего времени до санации ГЭБ и мозговой раны эти противоположные системы находятся в активном противодействии, постепенно истощаясь в попытках поддержать динамическое равновесие. Замедление кровотока, гиперкоагуляция, диapedез, местный вазоспазм, увеличение вязкости крови вызывают блокаду микроциркуляции и способны увеличить объем вторичного мозгового повреждения (Мороз В.В. с соавт., 2006).

Учитывая, что центры системы РАСК, ответственные за активацию тромбогенного потенциала локализуются в стволовых структурах (Семченко В.В. с соавт., 2003), логично ожидать, что чем тяжелее повреждение мозга, тем более выраженным будут гемостазиологические нарушения. В последние годы установлено также, что коагулопатия тесно сопряжена со степенью напряженности стрессорных механизмов (Саввина И.А., 2006).

Установлено, что более высокие уровни фибриногена и РФМК у больных с инсультами регистрируются в оттекающей от мозга крови, чем в периферической венозной крови. Это прямо указывает, что патологическим очагом и триггером гемостазиологических расстройств в этих ситуациях является мозговая рана.

Без интенсивного терапевтического вмешательства извне факторы патогенеза могут трансформироваться в факторы танатогенеза. Непрерывающееся поступление тканевого тромбопластина в локальный и далее в системный кровоток, активация эндотелиоцитов инициируют развитие локального и далее генерализованного ДВС-синдрома, способного увеличить зону вторичного повреждения головного мозга (Семченко В.В. с

соавт., 2003). ДВС-синдром может стать самостоятельным фактором патогенеза в острейшем периоде повреждения головного мозга.

Несмотря на то, что ДВС-синдром, широко распространенный в клинической практике, осложняет течение многих критических состояний (Воробьева Н.А. с соавт., 2007) и способствует высокой летальности (Мамаев А.Н. с соавт., 2004), до сих пор имеет место представление о ДВС-синдроме только как о конечной стадии заболевания, сопровождающейся фатальным кровотечением (Заболотских И.Б. с соавт., 2007). В нейрореанимационной клинике наиболее часто приходится встречаться с гиперкоагуляционной стадией ДВС-синдрома, когда патологические изменения еще обратимы. Трансформация гиперкоагуляционной стадии в гипокоагуляционную свидетельствует о плохом прогнозе, и лечение, начатое в этой стадии, уже малоэффективно.

В острейшем периоде ишемического инсульта развивается тромбоцитопения. Причина ее — адгезия, агрегация и интенсивное потребление тромбоцитов в месте мозгового повреждения, пропорциональное его степени и объему (рис. 8). После 5-х суток заболевания у больных с благоприятным исходом отмечен рост числа тромбоцитов. Это свидетельствует о санации ГЭБ и снижении интенсивности потребления тромбоцитов. У больных с неблагоприятным исходом тромбоцитопения продолжает нарастать. Следовательно, санации мозговой раны не происходит. Более того, было высоковероятно расширение зоны вторичного повреждения мозга. Таким образом, сохраняющаяся или прогрессирующая тромбоцитопения является неблагоприятным прогностическим признаком.

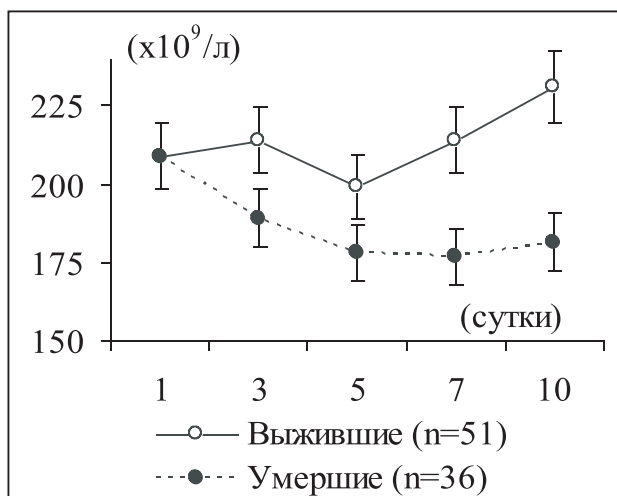


Рисунок 8. Динамика уровня тромбоцитов у выживших и умерших больных с ИИ

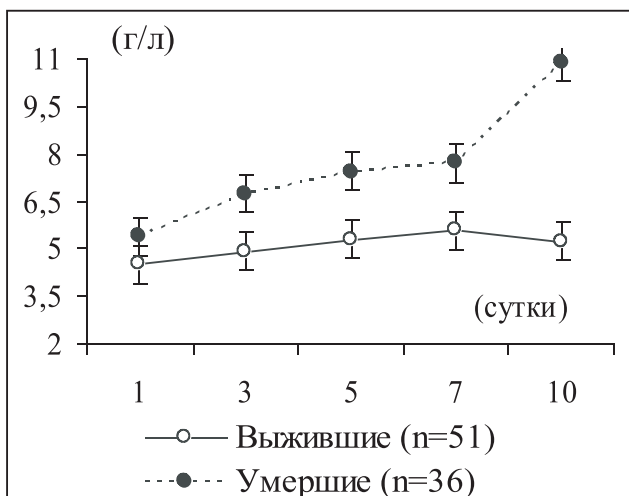


Рисунок 9. Динамика уровня фибриногена у выживших и умерших больных с ИИ

Повреждение эндотелия приводит к локальному тромбообразованию и повышению гиперкоагуляционного потенциала, степень которого прямо пропорциональна объему мозгового повреждения. Уровень фибриногена у умерших больных прогрессивно нарастает, что свидетельствует также и о прогрессировании воспаления. У больных с благоприятным исходом фибриногенемия достоверно ниже во всех контрольных точках исследования.

Повышение гиперкоагуляционного потенциала активирует противосвертывающую систему. У всех больных отмечается рост плазменной концентрации РФМК. Уровень тромбинемии у больных с неблагоприятным исходом достигает к 5-7-м суткам значений, патогномичных для ДВС-синдрома ($27,61 \pm 0,4$ мг%). У выживших больных выраженность тромбинемии меньше в течение всего острейшего периода инсульта.

Поддержание избыточного гиперкоагуляционного потенциала имеет естественные ограничения в виде истощения факторов свертывания вследствие их перманентного потребления. Гиперкоагуляционное состояние трансформируется в гипокоагуляционное, развивается коагулопатия потребления. Это находит отражение в динамике АЧТВ.

У больных с неблагоприятным исходом АЧТВ после 5-х суток прогрессивно увеличивается и к 10-м суткам превышает нормальные значения ($>43''$). О необратимости патологического процесса свидетельствует появление клинических признаков гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома.

У больных с благоприятным исходом отсутствует избыточное потребление факторов свертывания, гиперкоагуляционный потенциал не является избыточным (значит, и объем мозговой раны меньше). У них в динамике достигается состояние нормокоагуляции, которое сохраняется в течение всего нейрореанимационного периода.

У больных, выживших с плохим функциональным восстановлением, не развивается коагулопатии потребления (объем поврежденной массы мозга не критический), но нарушения микроперфузии, обусловленные гиперкоагуляцией, приносят свой негативный вклад в развитие вторичной церебральной ишемии. Для них характерно длительное гиперкоагуляционное состояние.

Такие закономерности характерны для больных с повреждением головного мозга любого генеза (рис. 10).

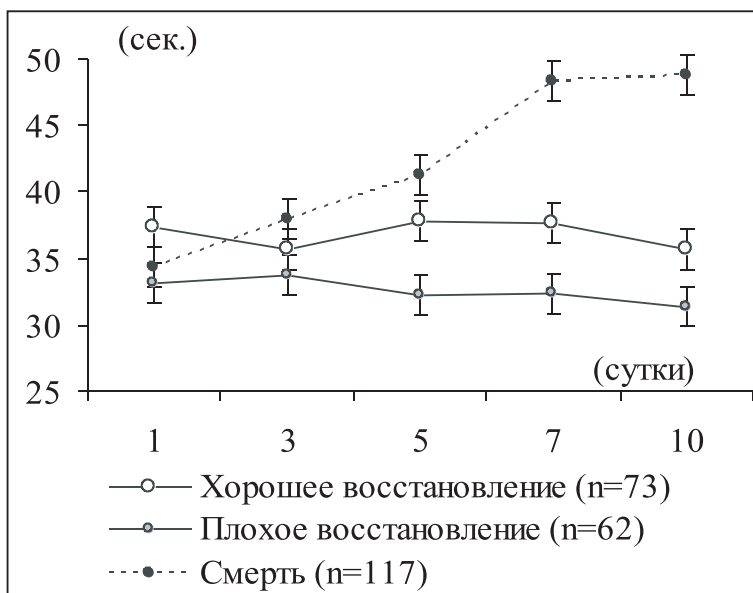


Рисунок 10. Динамика АЧТВ у умерших больных и больных, выживших с хорошим и плохим функциональным восстановлением (ЧМТ, ГИ, ИИ).

Лабораторные предикторы неблагоприятного исхода ишемического инсульта: уровень РФМК ≥ 27 мг%, уровень фибриногена ≥ 7 г/л, АЧТВ после 5-х суток > 43 сек, длительность периода тромбоцитопении ($< 180 \times 10^9$ /л) более 5-ти суток.

Лабораторные предикторы благоприятного исхода ишемического инсульта: уровень РФМК ≤ 22 мг%, уровень фибриногена ≤ 6 г/л, АЧТВ в интервале 34-37 сек, длительность периода тромбоцитопении < 5 -ти суток.

Коагулопатия у больных с поврежденным мозгом всегда носит системный, генерализованный характер, обуславливая в числе других причин не только церебральную, но и полиорганную недостаточность (Рябов Г.А., 1994; Заболотских И.Б. с соавт., 2007; Magino P.L., 1998). В первую очередь страдают органы имеющие хорошо выраженную микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники, желудочно-кишечный тракт, мозг, печень) (Жизневский Я.А., 1994). Поражение их начинается с функциональных расстройств, переходящих в некробиотические изменения и недостаточность/несостоятельность соответствующего органа/системы.

Поэтому, учитывая постоянно присутствующие при мозговых повреждениях гиперкоагуляционный потенциал, адгезию и агрегацию, инициирующие коагулопатию потребления, генерализацию локального ДВС-синдрома и декомпенсацию гемостазиологического гомеостаза, ухудшение микроперфузии головного мозга и паренхиматозных органов, использование уже с конца первых суток после мозговой катастрофы дезагрегантов и антикоагулянтов в профилактической дозе представляется патогенетически оправданным и целесообразным.

Наряду с рутинным использованием аспирина в дозе 1-1,5 мг/кг/сут, мы считаем необходимым применение с 1-х суток после развития ишемического инсульта прямых антикоагулянтов (клексан, в дозе 0,4 мл/сут, подкожно 1 раз в сутки) и антиагрегантов (пентоксифиллин, в дозе 100-200 мг/сут внутривенно капельно). В последние годы показано, что пентоксифиллин способен снижать синтез провоспалительных цитокинов, одновременно увеличивая содержание противовоспалительных медиаторов (Камчатнов П.Р. с соавт., 2008). При сохраняющемся гиперкоагуляционном состоянии, при нарастающей тромбофилии показано увеличение дозы прямых антикоагулянтов (клексан, до 80 мг/сут).

Обязательным компонентом интенсивной терапии является инфузионная терапия, направленная на уменьшение вязкости крови, снижение гематокрита, санацию ГЭБ. Препаратом, способным решить эти задачи, является волювен. Мы рекомендуем проводить его инфузию в течение 7-10 суток после развития инсульта в дозе 500 мл/сут. Объем инфузионной терапии, обеспечивающий оптимальный уровень гематокрита (30) и вязкости крови, составляет 30 мл/кг/сут.

Базовым инфузионным раствором должна быть полиионная смесь на основе физиологического раствора хлористого натрия с добавлением магния и калия хлорида. От инфузии растворов глюкозы в любой концентрации следует воздерживаться до устранения дислокационных и гипертензионных процессов и нормализации уровня лактата крови. В среднем этот период продолжается около 10-ти суток.

Учитывая, что неконтролируемый стресс приводит к неконтролируемому росту гиперкоагуляционной активности посредством повреждающего действия катехололаминов на сосудистый эндотелий, одновременная

стресс-лимитирующая терапия должна проводиться как обязательный компонент интенсивной терапии в острейшем периоде мозгового повреждения.

VIII. Воспалительный синдром

Роль системной воспалительной реакции (СВР) в патогенезе мозговых повреждений была установлена относительно недавно. Однако значимость ее оказалась столь велика, что количество работ по этой проблеме нарастает лавинообразно.

Особенностью такого гистогематического барьера как ГЭБ является его уникальное строение (Лебедев В.В., 2006). Эндотелий капилляров (ответственный за поддержание антикоагулянтного потенциала и контроль проницаемости) интимно связан с астроцитами (ответственными за формирование воспаления), создающими сплошную глиальную муфту вокруг капилляров (Улумбеков Э.Г., Чалышев Ю.А., 1997; Погорелов Ю.В., 2001; Семченко В.В. с соавт., 2003; Bradbury M., 1979).

Повреждение ткани мозга запускает ряд сложнейших патобиохимических реакций, составляющих основу патогенеза вторичного повреждения мозга. Выброс катехоламинов, активация эндотелиоцитов, моноцитов, нейтрофилов, систем коагуляции и комплемента инициируют адгезивные процессы и синтез провоспалительных факторов и свободных радикалов, и протеаз, приводят к активации тромбоцитов (Горизонтов П.Д., 1981). Антикоагулянтный потенциал эндотелия сменяется на прокоагулянтный, экспрессируются тканевые факторы, увеличивается сосудистая проницаемость, активируются тканевые макрофаги, инициируются агрегация и адгезия тромбоцитов, наступает спазм и тромбирование микроциркуляторных сосудов, инфильтрация ткани мозга макрофагами, активация глии и процессов воспаления, перекисного окисления липидов и аутоиммунного повреждения (Ромаданов А.П., 1990; Горбунов В.И. с соавт., 1996; Долгих В.Т., Разгонов Ф.И., 2004; Engelborghs K. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998; Beaumont A., 2000; Bramlett H.M., Dietrich W.D., 2002; Niess C. et al., 2002; Tong W. et al, 2002).

Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в ЦНС, микроглия участвует во всех реакциях церебральной ткани на ишемию и деструкцию и начинает каскад событий, ведущих к вторичному повреждению мозга (Верещагин Е.И. с соавт., 2003; Chao C.C., 1995). Нейротоксическое влияние микроглиальных клеток осуществляется по трем основным механизмам: с помощью продукции прямых нейротоксических факторов; продукции микроглиальных факторов, запускающих патобиохимические каскады, которые приводят к клеточной смерти; с помощью индукции местного воспаления, некроза и апоптоза (Banati R.V. et al., 1996; Love S. et al, 2000).

Таким образом реализуется неразрывная связь повреждения, стресса, энцефалитической реакции и последующего системного воспаления и коагулопатии (Holmin S., Mathiesen T., 2000), ведущих к отсроченным нейрональным потерям (Lassmann H. et al., 1991; Matsumoto K., Graf R., 1993; Winfree A. et al., 1993; De Vries H.E. et al., 1994; Kanoh Y. et al., 1997; Stalder A.K. et al., 1998; Lee, S.J. et al., 2000; Heiss W-D., 2003; Kalvach P., 2003).

Типовой реакцией при ишемическом инсульте является развитие лихорадки. Лихорадка – следствие реализации множества неспецифических механизмов ее инициации: повреждения ткани мозга, макро- и микрофагальной реакции, повышения тонуса симпатической нервной системы, увеличения концентрации адреналина и норадреналина, гипернатриемии, анаэробного гликолиза. Лихорадка у всех больных с повреждениями мозга регистрируется до развития инфекционных осложнений, что подтверждает ее центральный генез (тем более что центры терморегуляции находятся в головном мозге). В наших исследованиях во всех контрольных точках наблюдения температура тела была достоверно выше у больных с неблагоприятным исходом. Однако самостоятельное прогностическое значение имела только гиперпиретическая лихорадка.

Лейкоцитоз, как одна из наиболее древних филогенетических реакций на повреждение, возникает у всех больных. Повышение количества лейкоцитов отмечается уже в первые сутки, и оно, как и гипертермия, еще не связано с инфекционными осложнениями. У больных с неблагоприятным исходом лейкоцитоз достоверно выше, чем у выживших больных в течение 10-ти суток наблюдения. Максимальных значений он достигает у всех больных (вне зависимости от исхода) к 3-м суткам после мозговой катастрофы. Это отражает развитие инсульта во времени (как и динамика КФК, отражающая процесс тканевой деструкции). После 3-х суток лейкоцитоз снижается у всех больных. Нарастание лейкоцитоза после 5-7 суток связано с развитием инфекционных осложнений. При определении величин стресс-нормы и предиктора летального исхода следует исходить из следующего. Лейкоцитоз имеет центральный характер и отражает динамику мозгового повреждения не более 5-ти суток. После этого срока присоединяются экстрацеребральные факторы, обуславливающие лейкоцитоз. Поэтому, стресс-нормой для больных с ишемическими инсультами является величина лейкоцитоза $12 \times 10^9/\text{л}$, регистрируемая в период, когда системное воспаление имеет центральный, а не инфекционный генез (рис. 11).

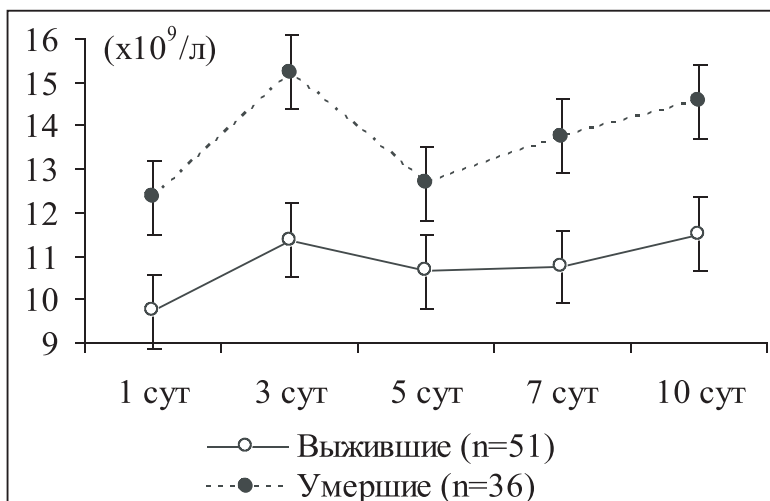


Рисунок 11. Динамика лейкоцитоза у выживших и умерших больных с ИИ.

Известно, что при любом стрессорном воздействии прежде всего уменьшается количество лимфоидных клеток в крови, селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе (Горизонтов П.Д., 1981). Лимфопеническая реакция у больных с ишемическими инсультами реализуется как общебиологическая неспецифическая закономерность (рис. 12, 13).

У больных с ишемическими инсультами регистрируют как относительную, так и абсолютную лимфопению.

Относительная лимфопения носит перераспределительный характер и пропорциональна степени и объему мозгового повреждения. Относительная лимфопения у всех больных имеется уже в 1-е сутки и прогрессирует в динамике. Разница в уровне лимфоцитов у выживших и умерших больных статистически достоверна на протяжении всего нейрореанимационного периода. Усугубление лимфопении после 5-7 суток связано с инфекционными осложнениями и вторичным иммунодефицитом. К лимфопении центрального генеза мы относим уровни лимфоцитов в первые 5 суток после мозговой катастрофы. Исходя из представленных данных, стресс-нормой относительной лимфопении в острейшем периоде ишемического инсульта является уровень относительной лимфопении более 17%. С неблагоприятными исходами мозговых повреждений ассоциируется уровень относительной лимфопении менее 12%.

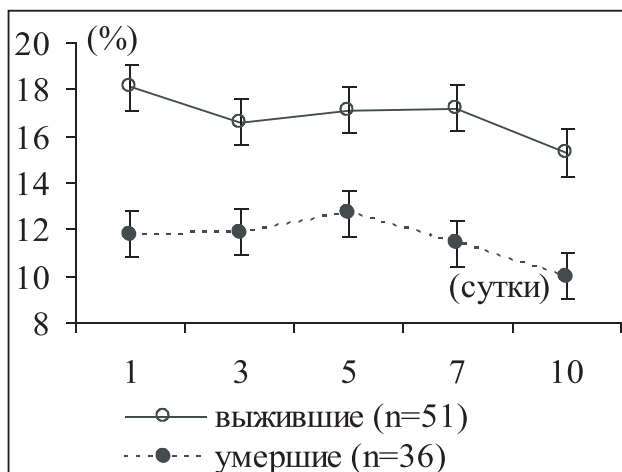


Рисунок 12. Динамика относительной лимфопении у больных с ИИ

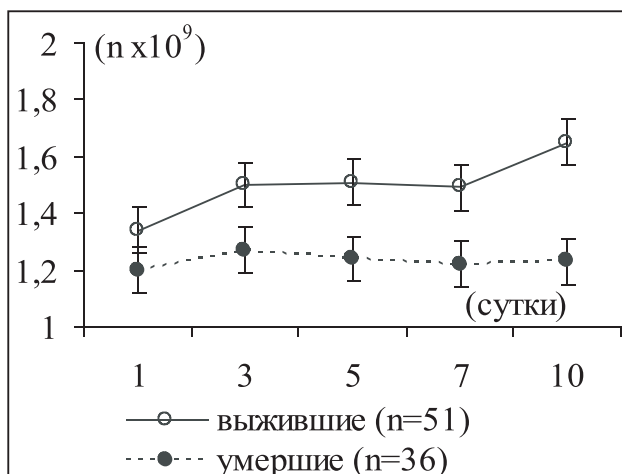


Рисунок 13. Динамика абсолютной лимфопении у больных с ИИ

Столь значимое снижение относительного количества лимфоцитов имеет не только перераспределительный характер. У всех больных формируется и абсолютная лимфопения. Она обусловлена снижением продукции лимфоцитов и их потреблением в области тканевых повреждений как у выживших, так и у умерших больных. Динамика лимфоцитов различается у выживших и умерших больных.

У выживших больных абсолютное число лимфоцитов статистически достоверно увеличивается в течение нейрореанимационного периода. Это означает, что выраженность патологических реакций уменьшается,

миграция лимфоцитов в очаги повреждения (в связи с их санацией) снижается, и продукция лимфоцитов превышает их стрессорное потребление.

В популяции больных с неблагоприятным исходом абсолютное число лимфоцитов не меняется и остается на критически низком уровне. Следовательно, сохраняется активный процесс миграции лимфоцитов в очаги повреждения, и тенденции к санации мозговой раны нет.

Исходя из этого, лимфопения должна рассматриваться, как один из основных прогностических факторов при повреждениях головного мозга. Стресс-нормой абсолютного числа лимфоцитов у больных с ишемическими инсультами является уровень более $1,5 \times 10^9/\text{л}$. С неблагоприятным исходом ассоциируется уровень абсолютного количества лимфоцитов менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, воспалительный синдром развивается на нейро-реанимационном этапе у всех больных и является приспособительным. Цель асептического воспаления — дифференцированный фагоцитоз поврежденных тканей и регуляция репарации. Умеренная выраженность воспалительного синдрома отражает его приспособительный характер: отграничение патологических очагов, лизис некротических масс, восстановление поврежденной ткани и ассоциируется с благоприятными исходами. Избыточная выраженность воспалительного синдрома оказывает повреждающее действие на головной мозг как путем развития энцефалитической реакции, так и путем формирования системной воспалительной реакции и ассоциируется с неблагоприятными исходами.

Учитывая повреждающее действие неконтролируемого воспалительного процесса на морфо-функциональное состояние головного мозга и экстрацеребральных органов, использование в острейшем периоде мозгового повреждения противовоспалительной терапии будет патогенетически оправданным и целесообразным.

Мы рекомендуем с 1-х суток после развития ишемического инсульта использовать в комплексе интенсивной терапии кеторолак в дозе 30 мг 2 раза в сутки или кетопрофен (кетонал) в дозе 100 мг 2 раза в сутки (внутримышечно или внутривенно в зависимости от фармакологической формы). Длительность использования — не менее 5-ти суток. Смысл использования этих нестероидных противовоспалительных препаратов заключается в их способности ингибировать активность циклооксигеназы, кининовой системы и перекисного окисления липидов, подавлять лихорадку. Подавление экссудативной и пролиферативной фазы воспаления снижает выраженность энцефалитической реакции. При использовании этих препаратов следует учитывать противопоказания и возможные осложнения (язвенно-эрозивное действие). Альтернативой им могут быть препараты, избирательно угнетающие ЦОГ-2 (перфалган) и лишённые этих побочных эффектов. Способность НПВС угнетать агрегацию тром-

боцитов является полезной с учетом негативной роли гиперкоагуляции у больных с ишемическими инсультами

Учитывая стрессорный характер лимфопении и лейкоцитоза, всем больным с повреждением головного мозга показана максимально ранняя стресс-ограничительная терапия.

IX. Катаболический синдром

Реализация неспецифических постагрессивных синдромов неразрывно связана с увеличением метаболических потребностей как головного мозга, так и паренхиматозных органов. Реакции пато- и саногенеза не только энерго-, но и структурнозатратны. Необходимость выработки острофазовых белков, иммуноглобулинов, необходимость реализации пластических процессов и саногенетических реакций закономерно изменяют биохимический профиль. Медиаторы критических состояний обуславливают гиперметаболизм на фоне системного воспаления и токсемии, гиперпотребность организма в субстратах для адаптации и толерантность тканей к этим субстратам. В рамках этой концепции становится понятным происхождение и роль гипергликемии. Органная дисфункция (недостаточность и далее несостоятельность/дистрофия) возникает как результат преобладания выраженности воспаления над компенсаторным противовоспалительным ответом в условиях расстройства адаптационных гомеостатических механизмов на фоне депрессии иммунной системы и закономерно развивающегося катаболического синдрома.

Он быстро приводит к истощению и потере массы тела. Усугублению катаболического синдрома способствуют нарушения эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, возникающие при прогрессировании внутричерепной гипертензии и избыточной симпатикотонии. Появление застойного отделяемого по желудочному зонду является одним из наиболее ранних и достоверных прогностических признаков прогрессирования дислокационного синдрома и внутричерепной гипертензии. Это объяснимо, так как внешний контроль функции кишечника осуществляется парасимпатической нервной системой (Пьюиг М., 2004). В этой связи блокада симпатической стимуляции снижает выраженность пареза ЖКТ (Jorgenson H. Et al., 2000).

При равных исходных значениях мочевины и креатинина у больных с неблагоприятным исходом уже после 3-х суток достоверно увеличивается уровень азотемии и прогрессирует гипоальбуминемия (рис. 14,15).

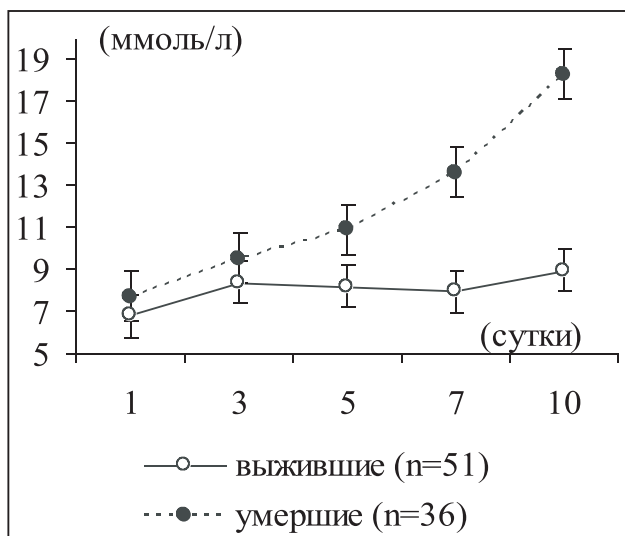


Рисунок 14. Динамика уровня мочевины у выживших и умерших с ИИ

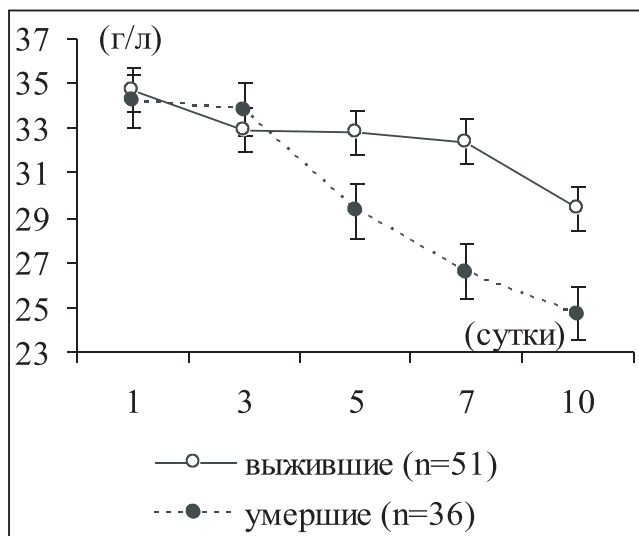


Рисунок 15. Динамика уровня альбумина у выживших и умерших с ИИ

Эти графики демонстрируют, что катаболические реакции в острейшем периоде повреждения головного мозга присутствуют у всех больных вне зависимости от исхода заболевания. Однако у больных с благоприятным исходом не было отмечено выраженного катаболизма, и уровень

азотемии у них не превышал верхних границ нормы. У больных с неблагоприятным исходом имеет место нарастающая в динамике азотемия, рефрактерная к увеличению нутритивной поддержки (как энтеральной, так и парентеральной) и сопровождающаяся потерей массы тела.

То, что азотемия имеет катаболический характер, подтверждает динамика уровня креатинина и сохраненный суточный диурез. Уровень креатинина не превышал верхних границ нормы у всех больных. До 10-х суток наблюдения он был достоверно выше у больных с неблагоприятным исходом. После этого срока уровень креатинина у умерших больных становился достоверно выше такового у выживших больных и уже превышал нормальные значения, что свидетельствовало о развитии органной недостаточности.

Гипоальбуминемия является надежным маркером тяжести состояния. Уровень альбумина всегда ниже не только у умерших больных по сравнению с выжившими. У больных, выживших с плохим функциональным восстановлением, он достоверно ниже, чем у больных, выживших с хорошим функциональным восстановлением. Темп нарастания гипоальбуминемии у больных с неблагоприятным исходом резко увеличивается после 3-х суток и к 10-м суткам концентрация альбумина достигает у больных с неблагоприятным исходом критически низкого уровня (менее 25 г/л). У выживших больных имеется умеренное снижение уровня альбумина в динамике и к 10-м суткам он, как правило, выше 29 г/л.

Прогностическая значимость гипоальбуминемии выявляется значительно позднее, чем у других показателей. Тем не менее, учет этого параметра необходим как для ретроспективной оценки, так и для планирования дальнейшей ИТ. Мы считаем гипоальбуминемию надежным маркером тяжести общего состояния, но не показателем, требующим коррекции (если его уровень не снижался менее 25 г/л).

Внутривенное введение растворов альбумина с целью коррекции его уровня в наших наблюдениях не улучшало исходы, а увеличение доставки нутриентов провоцировало явления застоя в ЖКТ. Переломить течение катаболического синдрома простым увеличением калорической и белковой нагрузки не давалось.

Напротив, раннее использование стресс-лимитирующей терапии позволяет уменьшить выраженность гиперметаболизма-гиперкатаболизма, привести в соответствие соотношение потребность/доставка нутриентов и на фоне адекватной нутритивной поддержки замедляет развитие катаболического синдрома.

У больных в острейшем периоде ишемического инсульта мы рекомендуем обеспечивать потребность в энергии в пределах 30-35 ккал/кг/сут, потребность в белке в пределах 1,2-1,5 г/кг/сут.

Всем больным со сниженным уровнем бодрствования, снижением критики (не говоря уже о больных с утраченным сознанием) необхо-

димо зондировать желудок для обеспечения гарантированной доставки нутриентов и профилактики регургитации и аспирации. Следует использовать сбалансированные питательные смеси. Оптимальным является применение готовых жидких смесей, обеспечивающих доставку заданного количества нутриентов и снижающих риск контаминации и других осложнений. Исходя из опасности гипергликемии в острейшем периоде мозгового повреждения, целесообразно использовать смеси, в которых калорическая нагрузка в большей степени обеспечивается липидами. К таким смесям относится Диазон (Nutricia). Кроме того, Диазон содержит пищевые волокна и может профилактировать развитие дисбактериоза. Важно соблюдать технологию доставки питательных смесей. Наилучшие результаты достигаются при постоянном введении питательных смесей через специальные дозирующие устройства. Необходимо делать 3 паузы в сутки по 30 мин для оценки усвоения питательных смесей и восстановления кислотности желудочного содержимого (для профилактики нозокомиальных инфекций). При удовлетворительных усвояемости и эвакуаторной функции желудка следует обеспечивать доставку нутриентов в дневное время и делать ночной перерыв в кормлении (с 24 ч до 8 ч). При снижении эвакуаторной способности ЖКТ следует назначать прокинетики в стандартных дозировках или эритромицин в дозе 250 мг/сут. Без специальных показаний мы воздерживаемся от рутинного использования назоюнальных зондов.

В случаях, когда усвоение энтерально вводимой пищи критически снижено, следует переходить на полное или частичное (в зависимости от степени нарушения) парентеральное питание. При этом, даже если осуществляется полное парентеральное питание, необходимо вводить через желудочный зонд не менее 250 мл/сут жидких питательных смесей. Это необходимо, так как пристеночное пищеварение обеспечивает функционирование и жизнеспособность слизистой ЖКТ и профилактирует явления бактериальной транслокации и системного воспаления.

При повышении уровня бодрствования, появлении способности глотать, переход от зондового к естественному приему пищи нужно проводить поэтапно. С этой целью больным дают готовые жидкие питательные смеси для самостоятельного употребления методом сиппинга (Нутри-дринк). Для тренировки акта глотания при бульбарных и псевдобульбарных расстройствах хороший эффект дают готовые смеси, имеющие густую консистенцию (Форти-крем). Особое внимание при этом необходимо уделять профилактике аспирационных осложнений (соблюдение манжеточного режима и придание вертикального положения при кормлении).

Х. Синдром приспособительной гипернатриемии

Широко известно, что периферический гистогематический барьер имеет поры 65\AA , и они свободно проницаемы для воды и ионов. Принципиальное отличие гематоэнцефалического барьера в том, что поры в нем имеют размер всего 7\AA . Это делает ГЭБ относительно непроницаемым для ионов и проницаемым для воды. Следовательно, объем мозга является зависимым от осмотических, а не онкотических градиентов.

В процессе филогенеза в организме сформировались приспособительные реакции, направленные на регуляцию объема головного мозга путем создания осмотического градиента между плазмой и тканью головного мозга.

Первичным ответом ткани мозга на повреждение является развитие деполяризации клеточных мембран, повышения осмолярности мозга с развитием цитотоксического отека мозга и последующей церебральной недостаточности.

Практически сразу же начинают формироваться системные приспособительные механизмы, уравнивающие последствия гипоксически-ишемического повреждения.

Уже в 1-е сутки после развития ишемического инсульта у всех больных вне зависимости от исхода отмечается повышение концентрации натрия в плазме крови выше нормальных значений (135-145 ммоль/л).

Биологическое значение гипернатриемии при повреждениях головного мозга заключается в следующем. Натрий – внеклеточный катион, ответственный за создание потенциала тоничности и осмолярности. При развитии отека головного мозга увеличение концентрации натрия способно обеспечить ток воды из отекающего мозга и уменьшить явления внутричерепной гипертензии.

Существует множество механизмов регуляции концентрации натрия и объема внеклеточной и клеточной жидкости, обзор которых не входит в нашу задачу. Тем не менее, в контексте настоящей работы необходимо подчеркнуть один из них. Повышение тонуса симпатической нервной системы сопровождается увеличенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек, а также вызывает сужение почечных артериол, что приводит к уменьшению почечного кровотока и повышению плазменной концентрации натрия (Морган Дж.Э., Мэгид С.М., 2001). Кроме того, именно повышение тонуса симпатической нервной системы является кардинальным признаком острого повреждения головного мозга вне зависимости от его этиологии. Это одна из причин гипернатриемии.

У выживших больных гипернатриемия сохраняется до 5-ти суток, т.е. в период, соответствующий максимальной выраженности отека головного мозга и максимальным проявлениям стрессорных реакций. После этого срока параллельно клиническому улучшению, уменьшению симпто-

адреналовой активности, купированию внутрисерепной гипертензии концентрация натрия спонтанно снижается и к 10-м суткам достигает верхней границы нормы (рис. 16). Таким образом, приспособительные реакции достигают своей цели.

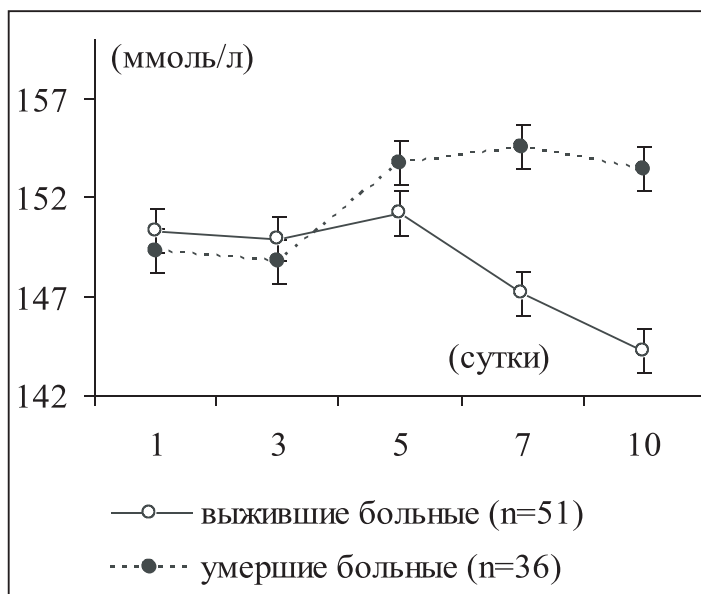


Рисунок 16. Динамика уровня натрия крови у больных с ИИ

У больных с последующим неблагоприятным исходом синдромом внутрисерепной гипертензии и отек мозга сохраняются, симпатическая активность нарастает. Ввиду этого компенсаторные механизмы в виде гипернатриемии продолжают действовать. Гипернатриемия прогрессирует. Различия в концентрации натрия у выживших и умерших больных на 7-10-е сутки достигают 9 и более ммоль/л, что является весьма значимой величиной, учитывая жесткость такой константы, как концентрация натрия.

Развивается гиперосмолярный синдром, ограничивающий возможности осмотерапии. Нарастает относительная гиповолемия. Принято считать, что каждые 3 ммоль натрия в плазме сверх 145 ммоль/л означают дефицит 1 литра внеклеточной воды (Бунятыян А.А., 1982). Легко подсчитать, что средний дефицит внеклеточной жидкости в этом случае у больных с неблагоприятным исходом достигает 3 литров и более. Все больные, способные к продуктивному контакту, предъявляют жалобы на сильную жажду. У коматозных больных регистрируют сухость кожи и слизистых, снижение тургора. Формируется порочный круг. Гиперна-

триемия утрачивает приспособительное значение. Реакции патогенеза трансформируются в реакции танатогенеза.

Исходя из полученных нами данных, повышение уровня натрия до 152 ммоль/л, сохраняющееся не более 5-ти суток, следует считать стресс-нормой нейрореанимационного периода у больных с ишемическими инсультами. Продолжающийся рост уровня натрия после 5 суток и/или превышение его значений выше 154 ммоль/л ассоциируются с неблагоприятными исходами.

Учитывая приспособительный характер гипернатриемии, коррекция уровня натрия в первые 5 суток заболевания не требуется, если он не превышает 152 ммоль/л.

В случаях, когда гипернатриемия прогрессирует выше этого уровня и не имеет тенденции к снижению, необходимо предпринять меры для снижения уровня натрия и предупреждения повреждающего действия гиперосмолярного состояния. Качественный состав инфузионной терапии должен быть изменен. Наиболее простым выходом в этой ситуации могло бы быть назначение растворов глюкозы или гипотонических солевых растворов. Однако при повреждениях головного мозга они сами по себе могут усугубить вторичное повреждение, а потому неприемлемы.

Оптимальной инфузионной средой в подобных клинических ситуациях является раствор Стерофундина изотонического. Особенности его химического состава обеспечивают: отсутствие влияния на кислотно-основной баланс (за счет нулевого потенциального избытка оснований); минимизацию дополнительного потребления кислорода в тканях для образования бикарбоната (за счет использования в качестве носителей резервной щелочности анионов ацетата и малата); отсутствие риска гиперхлоремии и гиперхлоремического ацидоза (за счет существенно более низкого содержания хлора, чем в базовом инфузионном 0,9% растворе хлористого натрия); отсутствие риска усугубления гипернатриемии (за счет концентрации натрия более низкой, чем в базовом инфузионном 0,9% растворе хлористого натрия). Имея физиологическую осмоляльность (286 ммоль/кг H₂O), стерофундин содержит 140 ммоль/л натрия, что соответствует нормальным концентрациям этого катиона в плазме крови.

Инфузия стерофундина изотонического позволяет селективно устранять избыточные повреждающие эффекты гипернатриемии и гиперосмолярности без отрицательного влияния на кислотно-основное состояние.

Доза стерофундина изотонического составляет 1000-2000 мл/сут в зависимости от степени выраженности гипернатриемии. Введение стерофундина показано при превышении концентрации натрия в плазме крови значений более 152 ммоль/л и должно продолжаться в течение всего периода критической гипернатриемии.

XI. Синдром стрессорного угнетения гемопоэза

Повреждение головного мозга, вовлекая в патологический процесс множество функциональных систем, органов и реакций, не может не затронуть такую жизненно-важную систему как кроветворение. Известно, что любое стрессорное воздействие угнетает процессы кроветворения. Один из компенсаторных механизмов при этом состоянии – миграция лимфоцитов в костный мозг для стимуляции его пролиферативной деятельности (это является одной из причин стрессорной лимфопении). Однако этот процесс требует определенного времени, в течение которого угнетение гемопоэза может проявиться клинически и/или лабораторно.

У всех больных с ишемическим инсультом, вне зависимости от исхода, в течение нейрореанимационного периода появляется и прогрессирует анемизация, не связанная с наружной и внутренней кровопотерей. Достоверные отличия в уровнях эритроцитов и гемоглобина у выживших и умерших больных появляются после 5 суток наблюдения (рис. 17, 18).

После этого срока анемизация нарастает у больных с неблагоприятным исходом в более быстром темпе, чем у выживших больных. Анемия редко достигает критически низких значений, требующих заместительной гемотрансфузии, но является клинически значимой и проявляется тахикардией.

Изменения гематокрита пропорционально отражают изменения уровней эритроцитов и гемоглобина крови и тенденцию к развитию гемодилуции. Гемодилуционные изменения возникают в результате не только анемизации, но и целенаправленной инфузионной терапии и энтеральной гидратации.

Возможно, угнетение кроветворения отчасти является компенсаторным. Уменьшение продукции лимфоцитов в период открытого ГЭБ может снизить степень аутоиммунной агрессии, а анемизация – уменьшить вязкость крови и этим улучшить микроциркуляцию. Однако эти вопросы дискуссионны и требуют дальнейшего изучения.

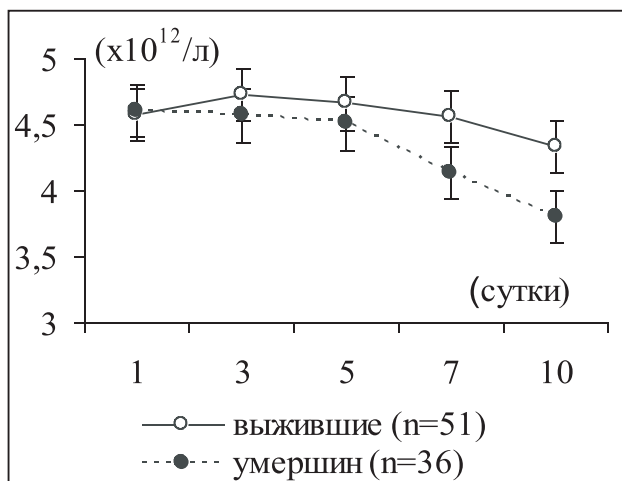


Рисунок 17. Динамика уровня эритроцитов у больных с ИИ

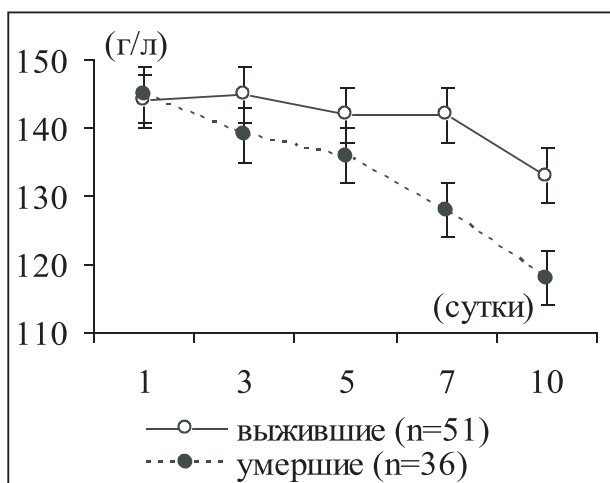


Рисунок 18. Динамика уровня гемоглобина у больных с ИИ

Посттравматические реакции (в виде стресса, гипернатриемии, нарушения усвоения воды и пищи в желудочно-кишечном тракте, катаболизма, системного воспаления), разворачивающиеся после повреждения головного мозга могут быть причиной выраженной гиповолемии и гемоконцентрации. Известно, что гиповолемия в сочетании с недостаточным уровнем АД является облигатным фактором развития полиорганной недостаточности и смерти (Regel G. et al., 1995; Sauaia A. et al., 1995).

В 2003 году мы провели сравнительное исследование влияния различных режимов гидратации на течение нейрореанимационного периода и исходы (в т.ч. функциональные) у больных с изолированными тяжелыми повреждениями головного мозга. Сравнению подвергли две группы больных. Первая группа (n=28) – больные с ограничением объема инфузионной терапии (не более 10 мл/кг/сут) и энтеральной гидратации (до 1,8-2 л/сут). Данный подход, базирующийся на ограничении водного режима, декларировался как эффективный для профилактики и лечения отека головного мозга. Вторая группа (n=32) – больные, которым проводили инфузионную терапию в объеме 30 мл/кг и энтеральную гидратацию не менее 2,5 л/сут.

Через 1,5 месяца исследование прекратили. У больных 1 группы в более быстром темпе нарастали явления церебральной и органной (почечной) недостаточности, обусловленные гипоперфузией мозга и паренхиматозных органов. Летальность в первой группе возросла до 50%, в то время как во второй группе она не превышала 29%.

Стало очевидным, что подходы, рекомендуемые ограничение режима гидратации для профилактики и лечения отека мозга, неверны. Они не только усугубляют вторичное повреждение головного мозга, но и приводят к гипоперфузии органов и их недостаточности. Необходима гидратация, обеспечивающая нормоволемический статус и достижение следующих клинических целей:

- отсутствие микроциркуляторных нарушений,
- отсутствие «симптома белого пятна» более 1,5 сек,
- наличие положительного ЦВД,
- наличие суточного диуреза более 2 литров,
- нормальный удельный вес мочи,
- отсутствие жажды у больных, находящихся в сознании и сухости слизистых у коматозных больных,
- отсутствие гемоконцентрации по данным гематокрита,
- нормальный тургор и влажность кожи.

По нашим данным средний объем инфузионной терапии, достаточный для достижения указанных целей, составляет 30 мл/кг/сут. При наличии патологических потерь (профузное потоотделение, диарея, полиурия и т.д.) объем инфузионной терапии увеличивают пропорционально этим потерям.

Показания к ограничению объема инфузии: респираторный дистресс-синдром, пневмония, кардиальная недостаточность. В этих случаях инфузию (при вынужденном ограничении объема инфузионной терапии) замещают (с учетом переносимости и возможности усвоения) энтеральной гидратацией. При этом исходят из того факта, что поступление в системный кровоток энтерально вводимой жидкости происходит через систему портальной вены и является саморегулируемым (а потому физиологичным и более безопасным) процессом.

Энтеральную гидратацию проводили в режиме 2-2,5 л/сут (приблизительно 30 -35 мл/кг/сут).

Таким образом, учитывая потенциальную опасность для компрометированного головного мозга как повышения вискозических свойств крови и гиповолемии, так и избыточной анемизации, на нейрореанимационном этапе должны предъявляться повышенные требования к профилактике циркуляторной и гемической гипоксии. Наряду с постоянным контролем волеми и адекватной гидратацией, больным с тяжелыми ишемическими инсультами необходима респираторная поддержка в виде ингаляции увлажненного кислорода, даже если сохранено спонтанное дыхание.

ХII. Нейрореанимационные подходы к обеспечению респираторной терапии

В лекции, предназначенной для специалистов анестезиологов-реаниматологов, нет необходимости характеризовать режимы вентиляции легких и респираторные технологии. Тем не менее, есть необходимость акцентировать внимание на некоторых особенностях респираторной поддержки у больных с ишемическими инсультами.

Церебральная недостаточность обуславливает у этих больных целый ряд патологических последствий, имеющих важное значение. Угнетение сознания приводит к отсутствию продуктивного контакта с медицинским персоналом. Больные не могут адекватно участвовать в лечебном процессе (лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, ингаляционная терапия). В силу угнетения сознания и наличия парезов или параличей больные малоподвижны или неподвижны. Экскурсия грудной клетки на стороне параличей снижена. Резко угнетена способность к продуктивному кашлю, нарушена эвакуаторная способность трахеобронхиального дерева. Угнетены защитные рефлексы и могут быть бульбарные или псевдобульбарные расстройства. Больные не могут глотать постоянно продуцируемую слюну и слизь. Это увеличивает вероятность аспирационных осложнений. При развитии или прогрессировании бронхитов мокрота не дренируется и не эвакуируется. В совокупности вышеуказанные факторы приводят к увеличению вероятности развития обтурационных ателектазов, пневмоний. При этом пневмонии, как правило, имеют двухсторонний полисегментарный характер.

Кроме того, часто имеющееся ожирение, физическая слабость, снижение мышечного тонуса, снижение/отсутствие волевого контроля дыхательных движений и неврологический дефицит приводят к утрате тонуса нижней челюсти и дна полости рта, снижению тонуса мягкого неба. Развивающееся механическое препятствие адекватному внешнему дыханию усугубляет гипоксические расстройства и увеличивает вероятность вторичного ишемического повреждения головного мозга.

Поэтому у больных с тяжелыми ишемическими инсультами, с угнетением сознания менее 10-11 баллов по ШКГ должна быть максимально рано (на 1-2 сутки) выполнена трахеостомия. Оптимальной является чрезкожная дилатационная трахеостомия. Обязательно использование трубок с возможностью надманжеточной аспирации. Это позволяет предотвращать проникновение инфицированного содержимого из пространства заключенного между манжетой трахеостомической трубки и голосовыми связками и недоступного для санации ни со стороны трахеобронхиального дерева, ни со стороны полости рта. Обязательна подача увлажненного кислорода с FiO_2 50%.

В отсутствие продуктивного кашля и эффективного дренажа мокроты санация ТБД через трахеостому позволяет сохранить проходимость трахеобронхиального дерева, эвакуировать мокроту. При трахеостомии устраняются препятствия внешнему дыханию, уменьшается работа дыхания. Снижается вероятность развития и распространенность пневмоний.

Нейрореанимационные показания к проведению ИВЛ известны и предусматривают начало искусственной вентиляции легких не после развития дыхательной недостаточности, а с началом снижения уровня сознания до сопора.

Деканюляция может быть выполнена только после повышения уровня сознания до оглушения, после появления продуктивного кашля, восстановления глотания и защитных рефлексов, устранения бульбарных нарушений.

ХIII. Возможности фармакологической нейропротекции

Нейропротекция – один из наиболее спорных методов воздействия на поврежденный мозг, остающийся предметом постоянных научных дискуссий и имеющий сторонников и противников. Такое противоречие имеет объективные причины. Повреждение мозга всегда гетерогенно. Биохимический маркер нейропротекции по существу неизвестен. Конечные точки исследования не определены. Следовательно, ни одно исследование не может иметь совершенного дизайна и корректных выводов. Существуют серьезные разногласия в определении самого понятия «нейропротекция». В широком смысле этого слова к нейропротективным воздействиям можно отнести мероприятия по обеспечению адекватной органной и церебральной перфузии, оксигенации, нутритивной поддержки. В таком случае к нейропротекторам следует отнести и дофамин, стабилизирующий артериальное давление; кордарон, купирующий гемодинамически значимые нарушения ритма и инсулин, устраняющий гипергликемию и т.д. Все это можно отнести к неспецифической нейропротекции.

К специфической нейропотекции, действие которой реализуется через влияние на метаболизм, структуру и функцию нейронов и глии, можно отнести большое количество групп фармакологических препаратов. Это — блокаторы детергенции и протеолиза, ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты, тормозные нейромедиаторы, актопротекторы, донаторы холина, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, блокаторы эксайтотоксичности, нейропептиды. Количество их велико, что само по себе свидетельствует о нерешенности проблемы нейропротекции.

Обзор нейропротективных препаратов и механизмов их действия не входит в нашу задачу. Тем не менее, следует остановиться на принципиальных вопросах, касающихся сроков назначения нейропротекторов.

Блокаторы протеолиза, антигипоксанты и антиоксиданты необходимо назначать с момента повреждения головного мозга, так как они воздействуют на патологические реакции, развивающиеся тотчас после развития инсульта и ответственные за прогрессирование вторичного повреждения головного мозга.

Нейропептиды, донаторы холина, ноотропы реализуют свое действие путем усиления функциональной активности структур мозга, в том числе и поврежденных. Подобное усиление требует увеличенного потребления кислорода, энергоносителей, пластического материала и протекает преимущественно в аэробной среде. В острейшем периоде это невозможно ввиду активности мозговой раны, отека мозга, наличия обширных патологических зон с ограниченным кровотоком и тканевой гипоксией. Поэтому данные препараты необходимо назначать в период, когда устранена критическая тканевая гипоксия, стабилизированы витальные функции, больной вышел из коматозного состояния (в среднем на 7-8-е сутки заболевания). Использование перечисленных препаратов относится к интенсивной фармакологической нейрореабилитации.

Они относятся к разным группам по типу действия. Эффективность препаратов рецепторного действия может быть ограничена ареалом рецепторов-мишеней, степенью их повреждения и гетерохимичностью сенсорных и эффекторных систем мозга.

Нейропептиды не относятся к препаратам рецепторного действия и их эффекты не ограничены вышеуказанными факторами. По современным представлениям головной мозг функционирует как модель пептидергической передачи информации. Единицей интегративной деятельности мозга являются функциональные системы, обеспечивающие саморегуляцию и гомеостаз. Запуск функциональных систем осуществляется нейропептидами — эволюционно созданными биохимическими пакетами программ (Кондратьев А.Н., 1996). Способность нейропептидов изменять уровень нейромедиаторов в функционально значимых структурах головного мозга может оказывать положительное воздействие на морфофункциональное состояние головного мозга и улучшать исходы

ишемических инсультов.

Блокаторы эксайтотоксичности, средства, улучшающие дофаминергическую передачу, необходимо назначать в раннем периоде мозгового повреждения, даже на фоне проводимой нейровегетативной блокады. Они не находятся в фармакологическом противоречии с другими препаратами и способны эффективно прервать ранние повреждающие каскады.

XIV. Морфологические изменения, регистрируемые в острейшем периоде ишемического инсульта

Для планирования мероприятий интенсивной терапии важно знать среднюю продолжительность жизни больных после мозговой катастрофы (в какие сроки следует максимально интенсифицировать патогенетическое воздействие, а когда для большинства больных время уже упущено). При анализе посуточного распределения летальных исходов у 275 больных, умерших от ишемических инсультов, оказалось, что среднее время до наступления летального исхода составило $5,54 \pm 0,2$ суток. Этот срок согласуется с установленными временными границами продолжительности максимальной активации приспособительных механизмов. Пятые сутки у большинства больных являются «точкой невозвращения» (необратимости патологических изменений, трансформации реакций патогенеза в реакции танатогенеза).

При анализе посуточного распределения летальных исходов установлено, что они соответствуют известному постулату — каждый нечетный день для больного с поврежденным мозгом является критическим. В наших наблюдениях частота летальных исходов увеличивалась именно в нечетные дни — 1, 3, 5, 7 (рис. 19).

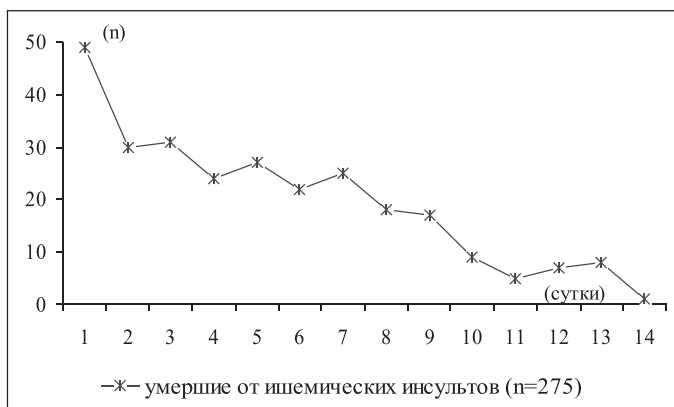


Рисунок 19. Посуточное распределение летальных исходов в группе умерших от ИИ.

Выявленные при аутопсии морфологические изменения зеркально отражают механизмы пато- и танатогенеза. Следует согласиться с Underwood J.C.E. (2004), что патолого-анатомическое исследование является ключом к пониманию прижизненных процессов, происходивших в мозге и экстрацеребральных органах.

Изучены результаты патолого-анатомических вскрытий у 104 умерших от ишемических инсультов.

Состояние головного мозга по данным аутопсии

При вскрытии черепной коробки и твердой мозговой оболочки у всех трупов больных, умерших от ишемических инсультов, обнаруживали отечный головной мозг. Кора его имела цианотичный оттенок вследствие прижизненного нарушения венозного оттока из полости черепа. Борозды были сглаженными, извилины набухшими, что являлось морфологическим эквивалентом отека-набухания мозга. Как правило, отмечалась асимметрия расположения желудочков, смещение срединных структур и выраженная венозная гиперемия (увеличен диаметр сосудов, они напряжены, кровь в них черно-темно-синего цвета).

Дислокация ствола мозга в большое затылочное отверстие, как результат неконтролируемой внутричерепной гипертензии выявлена у 77 умерших (86,51%). Факт наличия дислокации и состоявшегося ущемления ствола мозга в большом затылочном отверстии подтверждался обнаружением странгуляционной борозды на миндалинах мозжечка или отпечатка большого затылочного отверстия на нижней поверхности мозжечка.

При супратенториальном поражении количество долей мозга, вовлеченных в патологический процесс, было в среднем $3,02 \pm 0,14$ доли. Это согласуется с мнением Медведева Ю.А. и Мацко Д.Е. (1996), что инфаркты, занимающие более 1 доли полушария необходимо относить к «крупным» инфарктам. Большие полушария поражались слева и справа в равной степени. Довольно высокая частота двухстороннего поражения (13,46%) при ишемических инсультах отражала их склонность к широкому распространению.

В зависимости от бассейна и типа поражения сосудов имело место массивное размягчение мозга или сливающиеся очаги церебральной некролизации всего полушария с развитием масс-эффекта и дислокационного процесса. В 39 случаях (37,5%) при аутопсии было обнаружено геморрагическое пропитывание ишемизированных зон мозга и диапедезное кровоизлияние в прилежащих к ишемическому некрозу зонах. Кроме того, систематически выявлялось вторичное геморрагическое пропитывание на отдалении (ствол мозга). Вокруг зон вторичного кровоизлияния в свою очередь обнаруживали формирование новых зон ишемического повреждения (размягчение, исчезновение структуры). Таким образом,

через формирование порочного круга «ишемия ↔ геморрагия» расширялась зона вторичного повреждения головного мозга.

При гистологическом исследовании головного мозга у всех трупов имелся периваскулярный и перичеллюлярный отек разной степени выраженности. В сосудистом русле мозга в 52 наблюдениях (50%) были обнаружены смешанные и красные тромбы (преимущественно эритроцитарные), находящиеся в разной стадии лизиса. Помимо этого систематически выявлялись эритроцитарные сладжи в зонах, граничащих с очагами кровоизлияния, ишемии и некроза. Микротромбирование сосудов сопровождалось плазматическим пропитыванием их стенок и периваскулярным диапедезом.

Микрофагальная реакция – краевая инфильтрация вокруг зоны инфаркта сегментоядерными лейкоцитами – отмечалась в небольшом количестве случаев. В противоположность этому, зернистые шары дегенерации (макрофаги, содержащие липиды и происходящие из моноцитов, микроглии и адвентиции) по периферии ишемических некрозов выявлялись систематически – в 61 наблюдении (58,56%). Лимфоцитарная инфильтрация ткани мозга появлялась в те же сроки, что и зернистые шары, однако встречалась реже: в 11 наблюдениях (10,5%). Вероятно, лимфоцитарная реакция отражала развитие аутоиммунного конфликта (в связи с утратой мозгом вследствие разрушения ГЭБ статуса иммунопривилегированного органа) и развития энцефалитической реакции.

Вокруг зоны ишемического некроза формировались перинекротические диапедезные кровоизлияния со стазом крови и расширением зоны ишемии и появлением новых геморрагий, иногда в виде очаговых кровоизлияний вследствие аррозии церебральных сосудов. После первичного инцидента в ткани головного мозга формировалась сложнейшая система взаимовлияния и взаимоинициации процессов ишемии-гипоксии и кровоизлияния, лежащая в основе вторичного повреждения мозга. Причинно-следственная последовательность этих процессов не имела принципиального значения. Имели место два вида патологических процессов: дистрофия и некроз, которые являлись последовательными стадиями. Первичным было расстройство ауторегуляции большого массива нейронов и глиальных клеток с развитием энергетического дефицита и патологических ферментативных процессов.

Состояние экстрацеребральных органов и систем по данным аутопсии

Возникающее далее нарушение работы транспортных систем вызвало гипоксию и дисциркуляторную дистрофию на протяжении. Расстройства эндокринной и нервной регуляции обуславливали нервную или церебральную органную дистрофию. В основе ее лежало нарушение тканевого (клеточного) метаболизма, ведущее к структурным изменени-

ям. Нарушались клеточные (обеспеченные структурной организацией клетки и ее ауторегуляцией) и внеклеточные трофические механизмы и системы регуляции: транспортные (кровь, лимфа, микроциркуляторное русло) и интегративные (нейроэндокринные, нейрогуморальные). Становилось затрудненным или невозможным отправление специализированной функции клеток и органов, что находило морфологическое отражение при посмертном исследовании экстрацеребральных органов.

Выявляемая при лабораторных исследованиях гиперкоагуляция имела своим клиническим следствием развитие тромботических осложнений, возникавших в остром периоде мозгового повреждения. При макроскопическом патологоанатомическом исследовании тромботические осложнения были выявлены у 40,38% умерших от ишемических инсультов. Патологоанатомическая картина острой дистрофии паренхиматозных органов зарегистрирована в 90 случаях (86,53%). Между развитием дистрофических изменений паренхиматозных органов и наступлением летального исхода имела сильная прямая корреляционная связь ($r > 0,8$).

В клинических наблюдениях было отмечено, что наиболее ранним признаком церебральной недостаточности, возникающей вследствие нарастающей внутричерепной гипертензии и дислокационного процесса, было появление застойного отделяемого по желудочному зонду, часто с примесью «кофейной гущи» и прогрессирование эвакуаторных нарушений, рефрактерных к введению прокинетики.

При патологоанатомическом исследовании желудочно-кишечного тракта в 73 наблюдениях (70,19%) выявлены патологические изменения со стороны слизистой оболочки желудка: острые эрозии (31 случай), острые язвы (12 случаев), гиперемия и отек слизистой оболочки желудка (30 случаев). Во всех этих наблюдениях обнаруживалось застойное отделяемое в полости желудка. Это было морфологическим эквивалентом прижизненного нарушения эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. В большинстве остальных случаев слизистая желудка и 12-перстной кишки имела синюшный цвет, была прокрашена желчью, что свидетельствовало о нарушении ее кровообращения и повышенной проницаемости. Найденные изменения были стадиями развития патологического процесса: от раздражения и воспаления до изъязвления и некротизации. Одной из причин столь частого поражения слизистой желудка была гиперкатехоламинемия, присущая острому повреждению головного мозга. Ранее в литературе уже было показано, что гиперфункция *tr. sympathicus*, преобладающая над действием *n. vagus*, обуславливает уменьшение перистальтики и сужение сосудов желудка (Привес М.Г. с соавт., 1974) с нарушением их трофики и изъязвлением. Это относится к общебиологическим проявлениям стресса.

Одним из наиболее уязвимых экстрацеребральных органов были легкие, выполняющие помимо дыхательной функции, множество других (метаболическая, детоксикационная, гемостазиологическая и т.д.). Пневмония была выявлена в 69 случаях (77,52%). В 64 случаях она была двухсторонней и в 5 случаях — односторонней. Следует отметить чрезвычайно быстрое, уже с 1-х суток, появление морфологических признаков пневмонии у больных с поврежденным мозгом. При этом клинические и рентгенологические признаки пневмонии выявлялись не более чем в половине случаев, особенно в раннем периоде после мозговой катастрофы. Наиболее частой находкой был морфологический эквивалент пневмонии — лимфо-лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. При исследовании сосудистого русла легких в 47 наблюдениях (45,19%) выявлены артериальные и венозные тромбы в разной степени лизирования. Тромбы состояли преимущественно из эритроцитов. В большинстве случаев наряду с этим в тканях легких обнаружены диапедезные или микроочаговые кровоизлияния. Эти морфологические проявления ДВС-синдрома регистрировались 89,42% случаев.

Подтверждением роли стресса в появлении острой дистрофии паренхиматозных органов являлись и острые изменения надпочечников. В 31 случае (29,8%) при вскрытии умерших от ишемического инсульта имелись изменения надпочечников: аутолиз или резкая дистрофия с кровоизлияниями. Изменениям подвергались как корковый, так и мозговой слои надпочечников. При сопоставлении морфологических данных с клинической картиной установлено, что при жизни у больных с острой дистрофией надпочечников регистрировали высокий уровень симпатoadреналовой активности с последующей нестабильностью гемодинамики и потребностью в высоких дозах вазопрессоров.

Выраженные изменения были выявлены при исследовании почек. Макроскопически обнаружено, что у 22 трупов (21,15%) больных, умерших от ишемического инсульта, на поверхности почек имелись втянутые старые рубцы. Это был морфологический эквивалент перенесенного ранее тромботического инфаркта почек (как и постнекротическая киста мозга — свидетельство перенесенного ранее инсульта). Наиболее характерными были такие проявления, как дистрофия извитых канальцев (75%), доходящая до степени некроза в половине случаев. Также как и при исследовании легких, в почечных сосудах каждого третьего умершего были обнаружены тромбы (преимущественно эритроцитарные) в разной степени лизирования. Постоянной находкой были диапедезные кровоизлияния в паренхиму почек и/или плазматическое пропитывание стенок сосудов (12,5%). Этим феноменам сопутствовала очаговая и/или диффузная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация стромы.

При гистологическом исследовании миокарда как ведущее проявление постагрессивного синдрома выявлялись отек стромы и острая дистрофия кардиомиоцитов (84,61%), достигающая в значительном числе случаев степени фрагментации и некроза (41,34%). Встречаемость в миокарде внутрисосудистых тромбозов и диапедезных кровоизлияний была наименьшей среди исследуемых органов. Возможно, это объяснялось большей устойчивостью миокарда и эндотелия сосудов сердца к экстремальным воздействиям. Наименьшей была и частота обнаружения лимфо-лейкоцитарной инфильтрации миокарда.

Поджелудочная железа, будучи одним из шокогенных органов, реагировала выраженными изменениями на стресс, обусловленный повреждением головного мозга. Острая дистрофия поджелудочной железы была обнаружена у 39 умерших (37,5%) от ишемического инсульта. Дистрофия поджелудочной железы сопровождалась аутолизом у 34 (32,69%) умерших. Тромбы в сосудистом русле железы имелись в 12 наблюдениях. В 8-ми случаях оно сочеталось с кровоизлиянием в паренхиму поджелудочной железы. В 5-ти исследованиях обнаружена лимфоидная инфильтрация стромы с диапедезным кровоизлиянием и отеком. Преимущественными патологическими признаками, выявляемыми при патологоанатомическом исследовании, были острая дистрофия поджелудочной железы с явлениями некроза и аутолиза.

Изменения в селезенке заключались в наличии застойного полнокровия (50%), внутрисосудистого тромбирования (14,42%) и диапедезного кровоизлияния (39,42%), свидетельствующих о прижизненном наличии острой недостаточности кровообращения, ДВС-синдрома, воспалительного синдрома.

При гистологическом исследовании печени наиболее часто выявляли застойное центроlobулярное полнокровие (28,84%) (недостаточность кровообращения), в части случаев сочетающееся с развитием центроlobулярных некрозов, лимфоидной инфильтрацией (51,92%) (воспалительный, некробиотический синдром). Имела место высокая частота острой дистрофии гепатоцитов (65,38%) и лимфоидная инфильтрация перипортальных трактов (56%). Как и в других паренхиматозных органах, имели место тромбирование микрососудов и диапедезные кровоизлияния, выявляемые почти с одинаковой частотой.

Таким образом, патолого-анатомическое исследование трупов больных, умерших от ишемических инсультов показало, что постагрессивные реакции в острейшем периоде мозгового повреждения инициировали стереотипные морфологические изменения не только в головном мозге, но и во внутренних органах. Наиболее часто встречались следующие морфологические признаки:

1. диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
2. тромботический синдром;

3. воспалительная реакция, в т.ч. энцефалитическая;
4. органная дистрофия, лежащая в основе катаболического синдрома;
5. тканевая деструкция;
6. стрессорное поражение органов.

Последовательность органных поражений с формированием их функциональной недостаточности была следующей: острая церебральная недостаточность (1) → желудочно-кишечный тракт (2) → легкие (3) → почки (4).

Данные аутопсий, выполненных в разные сроки наступления смерти, свидетельствовали о немедленном начале и перманентном течении ДВС-синдрома в течение острейшего периода повреждения. Основой тромба практически во всех случаях были сладжированные и агрегированные эритроциты. Учитывая этот факт, а также то, что эритроциты составляют наибольшую часть глобулярного объема, использование в комплексе интенсивной терапии препаратов, блокирующих агрегацию эритроцитов, является патогенетически оправданным уже с первых суток. Венозное полнокровие, лимфо-лейкоцитарная диффузная или очаговая инфильтрация паренхимы органов и плазматическое пропитывание стенок сосудов, появление макрофагов лежали в основе морфогенетических механизмов дистрофии/некроза, воспаления и аутоиммунных реакций.

Таким образом, все прижизненно активные постагрессивные реакции находили то или иное морфологическое отражение. Реализация общебиологических последовательностей при сосудистых повреждениях мозга приводит к формированию неспецифических стереотипных морфологических проявлений острого мозгового повреждения на нейрореанимационном этапе. Выявляемые типовые морфологические признаки (внутрисосудистое свертывание, эритроцитарные сладжи, воспаление, дистрофия и некрозы) являются основанием для использования терапии, профилактирующей эти изменения (ограничение стресса, дезагрегация, оптимизация перфузии, противовоспалительная терапия и т.д.).

XV. Заключение

Таким образом, развитие тяжелого ишемического инсульта обуславливает развитие на нейрореанимационном этапе постагрессивных неспецифических синдромов. Именно они определяют тяжесть состояния и прогноз, и здесь нельзя не согласиться с тем, что «чем тяжелее течение инсульта, тем более необходимой в комплексе интенсивной терапии становится базисная терапия» (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2000).

Период, когда интенсивная терапия наиболее эффективна – первые 3-5 суток после мозговой катастрофы. В этот период постагрессивные реакции еще несут адаптационный потенциал. И в этот временной промежуток мероприятия интенсивной терапии будут синергичны саногенным

генетически детерминированным программам, т.е. будут максимально эффективными.

Коррекция критических величин и патогенетическое воздействие на неспецифические синдромы, реализующиеся на нейрореанимационном этапе, является необходимым условием выживания больных и минимизации неврологического дефицита.

Установленные стресс-нормы и предикторы неблагоприятного исхода могут быть полезными в формировании тактики интенсивной терапии и определении прогноза (табл. 1). Предлагаемые критерии направлены на возможность их скринингового использования. Внедрение их позволит унифицировать оказание помощи, сделать ее патогенетически целесообразной, экономически оправданной и своевременной. Кроме того, подобный подход позволит в значительной мере нивелировать разницу в инструментальном оснащении и квалификации кадров и в совокупности позволит улучшить результаты лечения больных с ишемическими инсультами.

Таблица 1

Благоприятные и неблагоприятные признаки исхода ишемического инсульта

Параметр (единицы измерения)	Благоприятные прогностические признаки	Неблагоприятные прогностические признаки
РАСЧЕТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ		
Оценка по ШКГ (баллы)	>10	<7
УС (ед.)	<3	≥3,3
ИК (ед.)	<5	≥10
НЛИ (ед.)	<5	>7
СИ (л/мин/м ²) (1 сутки)	≥1,9	≤1,7
Длительность стрессорных механизмов (сут.)	≤3	>5
ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ		
САД (мм рт ст)	≥110	<100
ЧСС (уд/мин)	<90	>95
Тип кровообращения	Нормодинамический	Гиподинамический
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ		
Сахар крови (ммоль/л)	<6,05	>7,5
КФК в 1 сутки (ед/л)	<400	>1100
КФК на 3 сутки (ед/л)	<600	>1700

Продолжительность некробиотического периода (сут.)	<5	>7
Лактат крови (ммоль/л)	<2,6	≥3,4
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	>185	<165
Продолжительность тромбоцитопении (сут.)	≤3	>5
РФМК (мг%)	<22	>27
Фибриноген (г/л)	<6,5	>8,5
АЧТВ (сек.)	34-37	>45
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	<12	>14,5
Лимфоциты (%)	>17	<12
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	>1,5	<1,2
Температура тела (°С)	<37	>37,5
Мочевина (ммоль/л)	<7	>10
Альбумин (г/л)	>29	<25
Натрий (ммоль/л)	<152	>154
Продолжительность гипернатриемии (сут.)	≤5	>5
Объем инфузионной терапии (мл/кг/сут)	30	<20
Количество пораженных долей мозга	≤1	>2,5

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Вознюк И.А.

**Клиника нервных болезней, Военно-медицинская
академия, Санкт-Петербург**

Введение.

История диагностики инсульта тесно связана с историей поиска причин его возникновения, а также изучением характерных морфологических проявлений острого поражения мозга. За период более ста лет накоплен колоссальный опыт, однако оценка проблемы не стала рутинной. Известно, что при общих видимых причинах масштабы повреждений мозга, варианты клинического течения, лечебная тактика и исходы имеют существенные различия. Фундаментальным выводом, объясняющим разнообразие проявлений, основанным на детализации факторов риска и этиологии, учитывающим знания об остром ишемическом заболевании нейронов и глии, о церебральной ангиоархитектонике при атеросклерозе и артериопатиях иного генеза, стало учение «о гетерогенности инсульта» и прогрессиентности его течения (Дойников Б.С, 1945; Шмидт Е.В. с соавт, 1975; Боголепов Н.Н., 1979; Акимов Г.А., 1983, 1990; Верещагин Н.В. с соавт, 1997, 2001, 2002, Одинак М.М. с соавт., 1999, 2000, 2002, 2005-2008, Суслина З.А. с соавт, 2002, 2004-2006, 2008; Пирадов М.А. с соавт, 1998, 2005, 2008).

Сложившиеся представления о механизмах развития церебральной ишемии подразумевают возникновение несоответствия между имеющимся кровоснабжением и потребностями мозговой ткани в режиме форсированных нагрузок или, в последующем, фонового функционирования. Популяционные исследования демонстрируют, что такое несоответствие возникает на фоне заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего артериальной гипертензии или атеросклерозе. Наивысшая степень риска развития ишемического повреждения мозгового вещества сопутствует их сочетанию с сахарным диабетом. Реже к недостаточности кровоснабжения головного мозга могут приводить системная васкулопатия (васкулит), антифосфолипидный синдром, тромбофилия, дисфункция межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана, фибромускулярная дисплазия артерий и др.

Клиническим эквивалентом прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения в развернутую стадию заболевания становится дисциркуляторная энцефалопатия, а наиболее тяжелой формой – инсульт. Усовершенствование методов нейровизуализации, ультразвуковой

диагностики позволяет уточнять патогенетический подтип инсульта, степень перфузионных и метаболических изменений в ядерной зоне повреждения и в области ишемической полутени, оценивать эффективность лечения.

Клиническая диагностика.

Диагностика острой церебральной патологии сосудистого генеза опирается на три составляющие.

I. Обнаружение остро возникших симптомов поражения головного мозга: очаговых, общемозговых, оболочечных или их сочетания.

II. Обнаружение причинно-следственной связи острого события с имеющимися факторами риска (этиологии/патогенеза) недостаточности кровоснабжения головного мозга:

1. декомпенсация системной гемодинамики (гипер-/гипотонический криз, острый инфаркт миокарда, пароксизмальное расстройство сердечного ритма);
2. поражение цереброваскулярной системы (окклюзия/стеноз артерий, атеротромбоз, коллатерализация кровотока и обкрадывание, эмболия, диапедез, разрыв артерии, аневризмы);
3. изменение реологического состояния крови (тромбоз, гиперкоагуляционный синдром, гемоконцентрация, декомпенсация сахарного диабета).

III. Подтверждение факта поражения мозговой ткани и уточнение патогенетического подтипа (данные безконтрастной и контрастной лучевой диагностики).

Обнаружение симптомов.

При инсульте — внезапно развившемся, остром расстройстве мозгового кровообращения, возникают общемозговые и очаговые симптомы, длительность проявления которых превышает 24 часа, или степень их выраженности такова, что приводит к смерти больного в более короткий срок. Основные формы инсультов — **геморрагический инсульт**, **ишемический инсульт**. Выделяют **транзиторные ишемические атаки, преходящие нарушения мозгового кровообращения** (ТИА, ПНМК) — общемозговые и/или очаговые симптомы полностью регрессируют в течение 24 часов. **Малые инсульты** (обратимый неврологический дефицит), прогностически благоприятные и характеризующиеся полным регрессом нарушенных функций в течение 3-х недель от начала заболевания.

Клиническими признаками инсульта могут служить неожиданное появление потери чувствительности, движений на одной стороне тела или в лице и руке; «перекос» лица; трудности в произнесении слов или понимании обращенной речи, утрата части полей зрения или появление слепоты на один или оба глаза; расстройство координации и походки;

внезапная головная боль. Предположительная постановка диагноза в момент первого контакта с больным крайне важна, и в связи с этим гипердиагностика на догоспитальном этапе не является ошибкой. В ряде европейских стационаров в приемном покое ургентных клиник действует принцип – «все поступившие с острой церебральной симптоматикой имеют инсульт». Для экспресс-оценки удобен функциональный подход, объединяющий ведущие симптомы и синдромы (таб. 1)

Таблица 1.

Совокупность клинических признаков, указывающих на высокую вероятность наличия у больного острого нарушения мозгового кровообращения.

№	Симптомы	Наиболее типичные варианты их проявлений
1	Нарушение сознания (памяти)	- нарушение ориентации (в месте, времени, собственной личности) - оглушение; сопор; кома; - эпилептический припадок.
2	Нарушение речи	- нарушено восприятие обращенной речи и отсутствует своя речевая продукция, но сознание сохранено; - нарушено понимание обращенной речи; - речь бессвязная по смыслу, с множеством ошибок в словах; - нарушена артикуляция*; - нарушение фонации*.
3	Нарушения движений	- слабость мимической мускулатуры с одной стороны в сочетании с мышечной слабостью в одной конечности; - слабость или отсутствие движений в правых (левых) конечностях; - слабость или отсутствие движений во всех конечностях*; - нарушена координация при ходьбе и/или при выполнении точных движений*; - нарушение глотания*.
4	Нарушение чувствительности	- нарушение болевой и/или температурной чувствительности на половине лица и в одной конечности. - нарушение болевой и/или температурной чувствительности на половине лица и туловища.

5	Нарушение зрения.	<ul style="list-style-type: none"> - слепота на один глаз; - выпадение боковых или центральных полей зрения*; - диплопия (расходящаяся / сходящаяся /)*; - ограничение движений глазных яблок (и век) при вертикальном или горизонтальном взоре, при конвергенции *.
6	Нарушение контроля за функциями тазовых органов.	<ul style="list-style-type: none"> - задержка мочеиспускания и/или дефекации; - недержание мочи и/или кала.

Примечания к таблице:

- при инсульте указанные симптомы развиваются остро (в течение минут – часов), последовательно или одновременно, им может сопутствовать головная боль;
- диагноз инсульт крайне вероятен при наличии **первого** симптома или сочетании любых **2 из 5** (со 2 по 6) симптомов;
- * - эти симптомы в совокупности или по отдельности могут указывать на поражение мозга в бассейне вертебрально-базилярной системы, остальные вероятнее всего свойственны поражениям мозга в бассейне сонных артерий.

Оценка клинических признаков, выполняемая на стационарном этапе должна дать предположительную оценку подтипа инсульта, так как она существенно повлияет на тактику лечебного процесса. В мировой практике предполагается использование классификации TOAST (“Stroke Subtype Classification Sistem”, Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kapelle L.J. et al., 1993).

Наиболее часто встречающимися подтипами являются:

- атеротромбоз крупной артерии (частота 30-50%);
- кардиоэмболия (частота 20-30%);
- сосуд малого диаметра – лакунарный (частота до 25%).

Остальные подтипы инсультов встречаются с частотой менее 5%:

- ОНМК другой этиологии;
- ОНМК по неизвестной причине (неполное обследование);
- ОНМК по неизвестной причине (невозможно установить этиологию, несмотря на полное обследование);
- ОНМК по неизвестной причине (много причин, но не была определена единственная и наиболее подходящая).

Вероятность инфаркта области сосудов крупного диаметра.

1. Выраженные общемозговые или корковые симптомы.
2. Неврологические симптомы располагаются в бассейне одного сосуда.
3. Формирование глубокого неврологического дефекта на стороне атероматозно-измененной (окклюзивной, стенозированной) артерии.
4. Наличие предшествующих повторных ТИА в этой же сосудистой области.

Вероятность инфаркта области сосудов малого диаметра.

Наличие лакунарной симптоматики (координаторные, моторные или сенсорные симптомы выражены не ярко и часто флюктуируют в течение суток).

В анамнезе гипертония, диабет, нарушения ритма, коллагенозы, наркотические вещества.

Вероятность инфаркта в бассейне сонных артерий.

1. Артерия офтальмика (глазная): односторонняя слепота — амврозиз фугакс.

2. Средняя мозговая артерия: чувствительно-двигательный дефект по геми- типу (более всего — лицо, верхняя конечность; в меньшей степени нижняя конечность), расстройство речи (левая СМА для правой) и/или диспраксия, частичная утрата полей зрения, поворот головы и глаз в сторону обширных поражений.

3. Передняя мозговая артерия: чувствительно-двигательный дефект по геми- типу (в меньшей степени лицо, верхняя конечность; более всего нижняя конечность), хватательные феномены, поворот головы и глаз в сторону обширных поражений.

Вероятность инфаркта в вертебрально-базилярном бассейне.

1. Задняя мозговая артерия: неглубокий чувствительно-двигательный дефект по геми- типу, значительная утрата полей зрения, негрубое расстройство координации движений.

2. Бассейн позвоночных и основной артерий: альтернирующие (билатеральные или перекрещивающиеся) чувствительные-двигательные нарушения, глазодвигательные нарушения (двоение, нистагм, отсутствие конвергенции, реакции зрачков на свет, синдром Горнера), дизартрия дисфагия, нарушение равновесия и походки, головокружение.

Вероятность инфаркта вследствие кардиогенной эмболии

Внезапное начало, быстрое развитие нарушения сознания и максимального очагового дефекта.

Быстрое сокращение неврологического дефицита в течение первых часов заболевания.

Наличие предшествующей физической нагрузки, натуживания или перемены положения.

Наличие внезапно появляющихся изолированных симптомов – афазии, утраты полей зрения или преходящей слабости в конечностях.

Отягощение состояния – свидетельство геморрагического инфаркта (трансформации).

Наличие признаков эмболического поражения внецеребральной локализации.

Наличие недавно перенесенного острого инфаркта миокарда или кардиологической операции, нарушений ритма, признаки гипокинезии или аневризмы межжелудочковой перегородки, дилатирующей кардиомиопатии, наличие искусственных клапанов сердца, диагностированные миксому предсердия или эндокардит.

Обнаружение причинно-следственной связи острого события с имеющимися факторами риска. Постановка диагноза инсульта чаще всего предполагает наличие в анамнезе большого характерных жалоб, “сосудистого” анамнеза и клинической картины хронической недостаточности мозгового кровообращения. Лабораторное подтверждение нарушения липидного обмена, нарушений реологических свойств крови, изменений аутоиммунного или воспалительного характера в плазме крови (в т.ч. определение антинуклеарного фактора антител к кардиолипинам, фосфолипидам, поиск LE-клеток, α -1-антитрипсин и др). Предшествующие инструментальные исследования могут подтверждать стенозирующие поражения церебральных артерий и изменение диапазона цереброваскулярной реактивности. (Верещагин Н.В., 1982, 1998, 2002; Вознюк И.А. с соавт., 1994, 1997, 1998, 2000-2008; Михайленко А.А. с соавт., 1994, 1997, 2001, Одинак М.М. с соавт., 1999-2008). Чаще единичные стенозы выявляются во внутренней сонной артерии (степень стенозирования 30-70%). Региональные (эшелонированные) или диффузные нарушения кровообращения при множественных стенозирующих или тромботических поражениях церебральных сосудов сопровождаются, как правило, снижением скорости кровотока в артериях пораженного бассейна. Наиболее часто (до 80%) активное и устойчивое окольное кровообращение отмечается при вовлечении соединительных артерий основания мозга (ЗСА, ПСА), реже периорбитального комплекса артерий (до 15%). При отсутствии локальных стенозов магистральных артерий превышавших 50%, наблюдается диффузное изменение кровотока во всех бассейнах – “ригидная волна”. Допплеровский спектр зависит от типа центральной гемодинамики, и особенно ярко меняется его характер при нарушениях сердечного ритма и церебральной эмболии.

Подтверждение факта поражения мозговой ткани и уточнение патогенетического подтипа. Независимо от этиологического фактора, основным патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта является локальное снижение мозгового кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций участвующих в процессе повреждения мозга. В течение некоторого времени после острого эпизода нарушения кровообращения в бассейне нарушенного кровообращения формируются фокус повреждения и область обратимых изменений. Размеры этой области стремительно сокращаются с увеличением времени от момента развития инсульта (по экспериментальным данным – от 3 до 6 часов). Длительность этого периода легла в основу концепции «терапевтического окна».

Во всех случаях необходимо выполнить ряд исследований в ургентном режиме.

1. Компьютерную томографию головного мозга (с целью выявления среди пациентов кандидатов для проведения тромболизиса в течение 4 ч 30 мин. от начала появления первых признаков острого заболевания, а также с целью обнаружения интракраниальных гематом у пациентов находящихся без сознания и нуждающихся в нейрохирургическом пособии).

2. ЭКГ (для уточнения наличия стенокардии, мерцательной аритмии, гипертрофии левого желудочка).

3. Клинический и биохимический анализ крови (электролитные нарушения, гипергликемия, полицитемия, анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гематокрит, протромбиновый индекс, фибриноген).

4. При возможности необходимо выполнить: УЗДГ сосудов головы и шеи, рентгенографию грудной клетки.

В случае необходимости уточнения характера ишемического повреждения мозгового вещества, при наличии оснащения, диагностика может быть расширена.

Современные инструментальные возможности определения области обратимой ишемии.

Современная оценка состояния ишемизированной ткани требует дорогостоящего оборудования и сложных диагностических процедур:

- определение регионального мозгового кровотока (СКТ, МРА, ПКТ, ПВИ МРТ, СМРТ, ПЭТ);
- определение области молекулярного повреждения (ДВИ МРТ, T2 МРТ);
- определение регионального усвоения кислорода (КТ, ПЭТ);
- определение региональной фракции экстрагируемого кислорода (КТ, ПЭТ);

- определение регионального метаболизма глюкозы (ПЭТ).

Сопоставление данных КТ/МРТ существенно помогает в оценке объема обратимо поврежденной ткани. Внедрение их в клиническую практику позволило дифференцировать ишемические и геморрагические инсульты. Обнаружение различия объемов по данным перфузионно-взвешенной и диффузионно-взвешенной МРТ, которое приблизительно соответствует области «пенумбры», также может быть использовано для оценки размеров обратимо поврежденной ткани. После тромболитической терапии нормализация картины перфузионно-взвешенной МРТ и увеличение среднего коэффициента диффузии достаточно тесно связаны с признаками реперфузии, что может быть использовано для контроля за эффективностью терапии (Вордлоу Д., 2000; Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н., 2005; Труфанов Г.Е. с соавт., 2005; Hakim A.M. et al., 1983; Baird A.E., Warach S., 1998; Hunter G.J. et al., 1998; Rofsky N.M., Adelman M.A., 1998; Rordorf G. et al., 1998; Schlaug G. et al., 1999; Gonzalez R.G. et al., 1999; Sorensen A.G. et al., 1999; Baron, J.-C., 1999, 2001; Heiss W.-D., 2001, 2003; Kidwell C.S. et al., 2001, 2003; Lev M.H. et al., 2001; Wintermark M. et al., 2001, 2002; Michel P., Bogousslavsky J., 2003).

КТ. Рентгеновская компьютерная томография является основным скрининговым методом обследования больных с клинической картиной ОНМК. По мнению большинства авторов в настоящее время возможности КТ в ранних сроках (менее 72 часов) выявления ишемического поражения мозга ограничены. Результаты исследований, обобщенных Американской ассоциацией неврологов, свидетельствуют о возможности обнаруживать признаки крупного инфаркта при проведении КТ в первые 6-12 часов с момента развития ишемического инсульта, а также исключить геморрагию. Косвенные признаки крупного церебрального инфаркта методом КТ можно выявить даже через 3-6 часов после начала заболевания (Вордлоу Д., 2000; Grotta J.C., 1999). К ранним КТ-признакам ишемии головного мозга относятся:

- невозможность дифференциации на томограммах серого и белого вещества, сглаженность корковых извилин,
- утрата возможности визуализации островка и исчезновение нормальных очертаний лентиккулярного ядра,
- ухудшение визуализации щелей субарахноидального пространства вследствие их сдавления,
- наличие тромбоза в сосуде (преимущественно в СМА), как сигнала с повышенной плотностью на томограммах (симптом повышения плотности артерий или симптом «точки») (Ананьева Н.И., 2001; Gholkar A. et al., 1998; Laughlin S., Montanera W., 1998).

КТ-семиотика ишемических инсультов за пределами «терапевтического окна» разработана достаточно хорошо. В период от 10-20 ч до 7-8 суток на компьютерных томограммах становится возможным выявление отчет-

ливых признаков инфаркта мозга — снижение плотности (гиподенсивная стадия) (Lannehoa Y. et al., 1999). Острая фокальная ишемия приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитию отека, что соответственно затрудняет выявление истинных границ некроза. По данным многих авторов практически всегда наблюдается увеличение объема пораженного полушария большого мозга или мозжечка, степень которого находится в прямой зависимости от величины инфаркта и определяет на компьютерных томограммах выраженность такого осложнения в течение ишемического инсульта, как «масс-эффект» (Беличенко О.И. с соавт., 1998; Mull M., 1997; Laughlin S., Montanera W., 1998; Krieger D.W. et al., 1999). Основой этого феномена при инфаркте мозга является только отек, в отличие от геморрагии, при которой «масс-эффект» зависит и от объема гематомы, и от сопутствующего отека. В период от 9-х до 21-х суток на компьютерных томограммах сформировавшийся инфаркт мозга определяется сначала как изоденсная, а затем — гиподенсивная зона, что связано с эволюцией отека (Besker H. et al., 1979). Исходом ишемического инсульта, по данным КТ, является зона со стабильно низкими показателями плотности — позднее гиподенсивное состояние, морфологически соответствующее глиомезодермальному рубцу с псевдокистой.

КТ признаки ранних геморрагических осложнений. Наличие внутримозговой гематомы (ВГ) или геморрагии по типу пропитывания (ГП) можно предполагать по факту повышения (любой степени) сигнала в зоне инфаркта (Paciaroni M. et al., 2008). При этом существенными являются детали:

- петехии на границе ишемизированной зоны (по периметру очага инфаркта);
- петехии сливного характера в зоне инфаркта без «объемного» эффекта;
- гематомы первого типа (геморрагическая трансформация, занимающая до 30% зоны инфаркта с незначительным «объемным» эффектом внутримозговой);
- внутримозговые гематомы второго типа (геморрагическая трансформация, занимающая более 30% зоны инфаркта с выраженным «объемным» эффектом или образование гематом вне зоны инфаркта).

По данным М. Paciaroni с соавторами (2008г.) частота трансформаций достигает 9%, а по совместным клиническим данными и результатам КТ наблюдения предложены предикторы геморрагической трансформации ишемического очага:

- к 3-му месяцу заболевания неблагоприятный исход связан с только с внутримозговой гематомой;
- внутримозговые гематомы развивались у пациентов с обширными очагами, при кардиоэмболическом происхождении инсульта, после тромболитической терапии, при гипергликемическом состоянии.

Большие трудности при проведении КТ представляет диагностика малых инфарктов (Laughlin S., Montanera W., 1998; Bruckmann H., Mayer T., 1999). Это связано с техническими ограничениями КТ и в большой степени определяется локализацией инфаркта. Малые инфаркты в глубинных отделах полушарий большого мозга выявляются раньше и четче визуализируются, чем в коре. Небольшие инфаркты ствола и мозжечка особенно трудно обнаружить при КТ из-за артефактов, возникающих от пирамид височных костей. Современные технологии КТ и возможность сканирования более тонкими срезами частично решают эту проблему (Верещагин Н.В. с соавт., 1986; Труфанов Г.Е., 2001; Gholkar A. et al., 1998; Schriger D.L. et al., 1998).

Неоспоримыми преимуществами рентгеновской компьютерной томографии являются краткость обследования, высокая специфичность в выявлении геморрагического характера инсульта, а также геморрагической трансформации инфаркта мозга.

В настоящее время выявление ранних признаков церебральной ишемии возможно с помощью перфузионной компьютерной томографии (Hunter G.J., 1998; Latchaw R.E. et al., 2003; Bogousslavsky J. et al., 2003). Многие авторы признают, что с помощью ПКТ можно рассчитать объем локального мозгового кровотока и его скорость, а также путем определения пороговых величин этих показателей дифференцировать обратимую и необратимую ишемию в острейшем периоде инсульта (Губская Н.В. с соавт., 1998; Кармазановский Г.Г. с соавт., 1998; Wintermark M. et al., 2001, 2002). По информативности ПКТ не уступает методу перфузионно-взвешенной-МРТ (Koenig M. et al., 1998; Wintermark M. et al., 2002). Однако существенным недостатком является малая зона сканирования, трудность в визуализации лакунарных очагов или очагов в задней черепной ямке, а также значительная лучевая нагрузка на пациента (Витько Н.К., Зубанов А.Г., 1998; Bogousslavsky J. et al., 2003).

ОФЭКТ. С помощью метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии возможно определение параметров регионарного мозгового кровотока уже с первых часов ишемического инсульта (De Roo M. et al., 1995; Rango M. et al., 1997; Alavi A., Hirsch L.J., 1993). При этом кровоток в ядре инфаркта выявляется в виде дефекта перфузии, а в перинумбре отмечается нормальное накопление радиофармпрепарата на отсроченных скинтиграммах (Rango M. et al., 1997). В течение нескольких дней после инсульта по данным ОФЭКТ относительный кровоток в зоне инфаркта может быть нарастающим или убывающим в связи с избыточной перфузией или сохраняющейся гипоперфузией (Moretti J.L. et al., 1995). Чувствительность данного метода резко снижается при лакунарных инфарктах (Holman B.L., Devous M.D., 1992). Кроме того, в литературе описываются ложноотрицательные результаты при синдроме «избыточной», не соответствующей метаболизму мозга перфузии (Moretti J.L.

et al., 1995). Несмотря на высокую диагностическую ценность ОФЭКТ в выявлении перфузионных расстройств при острой церебральной ишемии, данный метод не вошел в повседневную рутинную практику и используется, в основном, в исследовательских целях.

ПЭТ. Позитронно-эмиссионная томография позволяет количественно оценивать основные параметры церебральной гемодинамики и метаболизма мозга: регионарный мозговой кровоток, регионарное усвоение кислорода, регионарная фракция экстрагируемого кислорода и регионарный метаболизм глюкозы (Вордлоу Д., 2000; Baron J.-С., 1999; Heiss W.-D., 2003). Область ишемической полутени характеризуется резким снижением мозгового кровотока, выраженным увеличением фракции экстрагируемого кислорода, а также умеренным снижением усвоения кислорода (Мунис М., Фишер М., 2000; Baron J.-С., 1999). О развитии необратимых изменений в перифокальной области свидетельствуют резкое снижение регионарного усвоения кислорода при сохранном мозговом кровотоке, а также быстрое прогрессирующее уменьшение фракция экстрагируемого кислорода с высоких значений до минимальных (Витько Н.К., 2001). По данным М. Wintermark (2001), раннее развитие гиперперфузии, свидетельствующее о реканализации окклюзированной артерии и возобновлении кровотока по ней, отмечается у 1/3 больных, обследованных с помощью ПЭТ между 5 и 18 часами после начала ишемического инсульта.

Однако, использование короткоживущих изотопов и, следовательно, необходимость иметь циклотрон для их производства, дороговизна исследования ограничивают широкое применение данного метода в клинической практике (Виленский Б.С., 2005).

МРТ. МРТ и другие методы диагностики на основе эффекта ядерного магнитного резонанса используются с начала 80-х годов прошлого столетия. Неоспоримыми преимуществами МРТ перед КТ являются отсутствие лучевой нагрузки, возможность получения томограмм в любых заданных плоскостях, отсутствие артефактов от костей. С помощью МРТ имеется возможность более точно распознать мелкие (лакунарные) инфаркты и ишемические очаги в задней черепной ямке (Bryan R.N. et al., 1991; Hoeffner E.G., 1997; Laughlin S., 1998). Кроме того, МРТ дает более детальную информацию относительно объема инфаркта, распространенности отека и состояния структур, прилежащих к ишемическому очагу (Powers W., Zivin J., 1998; Prichard J.W, Grossman R.I., 1999). В остром периоде ишемического инсульта изменения, выявляемые при МРТ, обусловлены сочетанием признаков:

- нарушение кровотока;
- изменения в веществе головного мозга.

Сосудистые изменения отражают изменения кровотока и состояние просвета сосуда и могут выявляться уже через несколько минут после ок-

кклюзии артерии (Холин А.В., 2000; van der Grond J., Mali W.P. 1998; Geijer V. et al., 1999; Merten C.L. et al., 1999). При этом на спих-эхо томограммах исчезает МР-сигнал, характерный для быстрого кровотока в сосуде. Однако этот симптом выявляется лишь у некоторых больных, являясь ненадежным, а иногда даже и ложным.

Наиболее надежным критерием в диагностике инсульта в острой стадии является изменение интенсивности МР-сигнала от вещества мозга (Верещагин Н.В. с соавт., 2002). Изменения паренхимы головного мозга более точно характеризуют распространенность и динамику инфаркта мозга, однако обнаруживаются МРТ (T1, T2) позднее терапевтического окна (через 14 и более часов после возникновения ишемии), в виде:

- гиперинтенсивного МР-сигнала на T2- и протон-взвешенных изображениях (8-16 часов);
- гипointенсивного МР-сигнала на T1-ВИ (16-20 часов).

В 20-30% наблюдений у больных с ишемическим инсультом в первые сутки на T1-ВИ могут определяться участки повышенного МР-сигнала в очаге ишемии, косвенно отражающие диapedезное кровоизлияние в область инфаркта. (Холин А.В., 2000; Salerno S.M. et al, 1996; Motto C. et al., 1999). Кровоизлияние отчетливее визуализируется примерно с 5-х суток заболевания (Дубенко О.Е., 2000; Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н., 2005; Merten C.L. et al., 1999). Контрастное усиление может вносить дополнительную информацию. Отсутствие паренхиматозного усиления на постконтрастных изображениях обычно свидетельствовало об отсутствии перфузии в зоне инфаркта мозга. Наличие раннего паренхиматозного усиления при введении контрастного вещества можно рассматривать как признак повреждения гемато-энцефалического барьера и как один из критериев для отказа от применения тромболизиса (Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н., 2005; Virapongse C. et al., 1986).

Для визуализации сосудов головного мозга используется методика магнитно-резонансной ангиографии (Свиридов Н.К., 2000; Труфанов Г.Е., 2001; Atlas S.W, 1994; Hoeffner E.G., 1997). В ряде случаев вносится значимая дополнительная информация об уровне поражения сосудистой системы и анатомических особенностях кровоснабжения головного мозга, оценить возможность коллатерального кровоснабжения. (Тютин Л.А., Яковлева Е.К, 1998; Morgan V.L. et al., 1996; Vanninen R.L. et al., 1996; Barboriak D.P., Provenzale J.M., 1998).

При проведении бесконтрастной МРА интенсивность сигнала от тока крови зависит от скорости кровотока, плоскости среза и хода сосуда. Она может снижаться вследствие эффектов «насыщения» МР-сигнала и турбулентности в местах стенозов, что может приводить к ошибочным заключениям (Morgan V.L. et al., 1996; Stringaris K. et al., 1996). Основной трудностью МРА является сложность разграничения субокклюзии и полной окклюзии сонной артерии. Нередко проходимый сосуд оценивается

как окклюзированный (Беличенко О.И. с соавт., 1998; Vanninen R.L. et al., 1996; Hoeffner E.G., 1997).

Возможность изучения метаболизма в зоне ишемии проводится с помощью МР-спектроскопии (Тютин Л.А. с соавт., 1999; Поздняков А.В., 2001; Coats R.A. et al., 1995; Lai M.L. et al., 1995; Wardlaw J.M. et al., 1998). МР-спектроскопия основана на явлении «химического сдвига» резонансных частот различных химических соединений и является методом нейрохимического анализа изменений метаболизма мозга на субмолекулярном уровне. В немногочисленных клинических исследованиях в острую стадию инсульта отмечено повышение N-ацетиласпартата и появление лактата. Регистрация показателей лактата и тенденция изменения содержания холина дает возможность высказать предположение о глубине и распространенности повреждения ткани мозга, необратимости ишемических изменений. Диссоциация, оцениваемая в динамике, между уровнем лактата и уровнем N-ацетиласпартата в подострую фазу может характеризовать состояние ишемической полутени (Фокин В.А. с соавт., 2007, 2008, Одинак М.М., соавт., 2007, 2008; Поздняков А.В., 2001; Coats R.A., 1995).

Наибольшими диагностическими преимуществами в раннем выявлении микроциркуляторных расстройств и первых метаболических изменений обладают режимы магнитно-резонансной томографии: диффузионно-взвешенная МРТ и перфузионно-взвешенная МРТ (Мунис М., Фишер М., 2000; Tong D.S., 1998; Baron J-C., 1999; Lecouvet F., 1999).

Диффузия – это проникновение молекул одного вещества между молекулами другого вследствие хаотичного микроскопического их движения, известного как броуновское. Цитотоксический отек снижает диффузию воды, в результате в зоне инфаркта наблюдается гиперинтенсивный сигнал на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и снижается коэффициент диффузии (ИКД) на картах измеряемого коэффициента диффузии по сравнению с нормальной тканью, где сохраняется нормальное броуновское движение и паренхима выглядит темной (Kalvach P., 2003; Albers G.W., 1998). Изображения оцениваются как визуально, так и количественно, путем расчета коэффициента диффузии. МР-изображения, основанные на измерении диффузии, позволяют диагностировать церебральную ишемию уже в первые минуты, что имеет огромное значение в принятии решения о проведении тромболитической терапии (Одинак М.М. с соавт., 2005, 2008; Скворцова В.И., с соавт, 2006; Heiss, W.-D, 2003, Karl-Olof L. et al. 1998).

Первые признаки ишемического инсульта на ДВИ – снижение ИКД и изменение интенсивности МР-сигнала на ДВИ, характеризующие острую церебральную ишемию, выявляются в 1-3 час от дебюта заболевания (Rovira A. et al., 2002). Изменения, определяемые на ДВИ часто расценивают как необратимые, т.е., в последующем они отчетливо будут

выявляться на (T1, T2) МР-томограммах (Ueda T. et al., 1999). Однако, существуют мнения, что при проведении тромболиза часть выявляемых на ДВИ изменений может быть обратима, особенно в белом веществе (Gonzalez R.G. et al, 2006). В большинстве случаев в динамике объем необратимой ишемии по данным ДВ-МРТ увеличивается на 20% от исходного (пик увеличения на 2-3 день) (Rordorf G. et al., 1998; Sorensen A.G. et al., 1999; Tong D.C. et al., 1998; Beaulieu C. et. al., 1999). Прогностическое значение степени снижения ИКД для риска геморрагической трансформации инфаркта – чем ниже ИКД, тем выше риск геморрагии (Tong D.C. et al, 2001). Недостатком ДВ-МРТ являются артефакты в виде зон повышения интенсивности МР-сигнала, возникающие вблизи костных структур и воздуходержащих полостей.

Перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография и возможность построения перфузионных карт появились с возникновением быстрых импульсных последовательностей, позволяющих проводить динамическое сканирование (Rofsky N.M. Adelman M.A., 1998; Kim J.H. et al., 1999; Merten C.L. et al., 1999). Методика перфузии основана на феномене магнитной чувствительности. После введения парамагнитного контрастного вещества, еще до выхода из сосудов в межклеточное пространство, сокращается релаксационное время T2, вызывая повышение сигнала (Berry I. et al., 1998; Rordorf G. et al., 1998; Merten C.L. et al., 1999). Снижение интенсивности сигнала на градиентных T2-ВИ пропорционально объемной скорости кровотока. При выполнении перфузионно-взвешенной томографии оценивают основные показатели церебральной перфузии:

- объем мозгового кровотока (cerebral blood volume – CBV),
- мозговой кровоток (cerebral blood flow – CBF),
- среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time – МТТ),
- время до прибытия контрастного вещества (time to peak – ТТР) (Rofsky N.M., Adelman M.A., 1998).

Показатель объема мозгового кровотока (CBV) характеризует объем проходящей через мозговую ткань крови в единицу времени. В ишемизированной ткани CBV обычно сохранен во всех случаях, за исключением тяжелой ишемии. При уменьшении CBV можно говорить о неблагоприятном прогнозе вне зависимости от проводимой терапии. Мозговой кровоток (CBF) отражает скоростные параметры микроциркуляции и является более чувствительным индикатором тканевой ишемии. Снижение CBF отмечается даже при умеренной ишемии. Среднее время прохождения контрастного вещества (МТТ) характеризует время циркуляции крови в мозговой ткани. В ишемизированной ткани этот показатель, как правило, увеличивается по сравнению с непораженной областью мозга, т.е. контрастное вещество приходит позднее в область нарушенного кро-

вообращения. Более простым показателем является время до прибытия контрастного вещества (ТТР), отражающее задержку поступления крови в ишемизированную ткань по сравнению со здоровой тканью. Первые изменения нарушения перфузии на МР-томограммах появляются уже в первые минуты от начала клинических проявлений (Baird A.E. et al., 1997; Neumann-Haefelin T. et al., 1999). На ПВИ могут не визуализироваться изменения перфузии из-за низкого разрешения изображения либо ввиду ранней реперфузии. Большинство трудностей по данным ряда авторов связано с диагностикой лакунарных и корковых инфарктов (Karl-Olof L. et al., 1998).

Разницу между объемами изменений, выявляемых при проведении ДВ-МРТ и ПВ-МРТ, описывают как зону ишемической полутени, что отображает разницу между зоной уже необратимых ишемических изменений и зоной перфузионных расстройств (Sorensen A.G. et al., 2000; Gonzalez R.G. et al., 2006). Эти данные позволяют проанализировать в динамике размеры зоны инфаркта и адекватность проводимой терапии.

УЗДГ. ДС. К методам, позволяющим производить оценку параметров кровоснабжения головного мозга, относятся дуплексное сканирование (ДС) и ультразвуковая доплерография мозговых артерий (УЗДГ) (Гайдар Б.В. с соавт., 1994; Михайленко А.А. с соавт., 1994; Вознюк И.А. с соавт., 1998; Бень А.В., 1999; Пронин И.Н., Корниенко В.Н., 1999; Свистов Д.В., 2002; Рамешвили Т.Е. с соавт., 2003; Aaslid R., 1986; Alexandrov A.V., 1995; Anzola G.P., 1995; Martin P.J. et al., 1995; Demchuk A.M. et al., 2005).

Ультразвуковые методы исследования позволяют визуализировать брахиоцефальные артерии, определить степень стенозирования и характер интравазальных изменений, а также оценить параметры церебральной гемодинамики (Никитин Ю.М., Труханов А.И., 1998; 2004; Свистов Д.В., 2002; Гайдар Б.В. с соавт., 2008, Aaslid R., 1986; Kessler C. et al., 1995; Hood D.V. et al., 1996; Garbin L. et al., 1997; Alexandrov A.V., 2004).

В настоящее время наиболее эффективным методом диагностики поражений магистральных артерий головного мозга является дуплексное сканирование, сочетающее в себе ультразвуковое сканирование и доплерографический анализ параметров кровотока (Hennerici M.G., Meairs S.P., 1999). Двухмерное ультразвуковое сканирование позволяет получить изображение стенок и просвета артерий, в то время как помещенный в пределах кровотока курсор позволяет производить регистрацию доплеровского сигнала с последующим его качественным и количественным анализом. Дуплексное сканирование способствует выявлению атеросклеротических бляшек в экстракраниальном отделе каротидного и вертебрально-базиллярного бассейна, аномалий развития сосудов шеи, позволяет получить важные характеристики недавно образованных пристеночных тромботических масс. Чувствительность этого метода в выявлении стеноокклюзирующих поражений сонных артерий составляет

около 90% (Свистов Д.В., 2002). Этот неинвазивный метод отличается высокой информативностью и открывает широкие перспективы в диагностике и мониторинге сосудистых заболеваний мозга (Никитин Ю.М., Труханов А.И., 1998; Moneta G.L. et al., 1995; Hood D.V. et al., 1996; Hennerici M.G., Meairs S.P., 1999).

УЗДГ позволяет верифицировать признаки локального, регионального и диффузного поражения магистральных и церебральных артерий, связанного с наличием стенозирующего (окклюзирующего) процесса, нарушением (истощением) регуляторной функции системы кровоснабжения мозга, а также наличие врожденного или приобретенного аномального строения артериальных образований мозга (патологическая извитость сосудов, артериовенозные мальформации). Кроме того, УЗДГ при некоторых патологических состояниях (церебральная эмболия, церебральный вазоспазм, шунтирующие поражения, смерть мозга) имеет самую высокую степень чувствительности и специфичности. Снижение линейных параметров кровотока, а также отсутствие реакции на функциональные нагрузочные тесты косвенно свидетельствуют о снижении величины перфузионного давления (Гайдар Б.В. с соавт., 1994; Михайленко А.А. с соавт., 1994; Кузнецов А.Н., 1995; Верещагин Н.В. с соавт., 1997; Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 1999; Aaslid R., 1986). При помощи УЗДГ возможно определение гемодинамической значимости стенозирующих и окклюзирующих поражений экстракраниальных артерий головного мозга, маркерами которой являются снижение линейной скорости кровотока, снижение уровня цереброваскулярной реактивности на функциональные нагрузочные тесты, повышение коэффициента асимметрии линейных скоростей кровотока выше порогового уровня и включение коллатеральных путей кровоснабжения (Кузнецов А.Н., 1997; Гайдар Б.В. с соавт., 1998; Вознюк И.А. с соавт., 1998). Существенным недостатком УЗДГ является то, что метод измеряет линейную скорость кровотока, которая может только косвенно свидетельствовать о параметрах кровоснабжения мозга.

Собственный опыт исследований признаков острой церебральной ишемии с использованием различных методов позволил сделать ряд выводов:

1. Традиционная МРТ имеет низкую информативность в выявлении ишемического очага в первые часы заболевания, высокую информативность в выявлении ранних признаков церебральной ишемии имеют методы ДВ-МРТ и ПВ-МРТ.

2. Очаг ишемии по данным ДВ-МРТ в острейшем периоде ишемического инсульта соответствует зоне необратимых ишемических изменений, прогрессивно увеличивается во времени, распространяясь на область с «нишей» перфузией.

3. Очаг ишемии по данным ПВ-МРТ отражает нарушение микроциркуляции, т.е. соответствует области с «нищей» перфузией. Разница в объемных аномалиях при ПВИ и ДВИ соответствует «ишемической полутени».

4. Неспецифическими ранними признаками перфузионных нарушений в острейший период ишемического инсульта по данным УЗДГ являются: изменения цереброваскулярной реактивности в бассейне поражения, изменения параметров периферического сопротивления и тонуса артерий, значимая асимметрия кровотока в пораженном и контралатеральном бассейнах.

5. При динамическом наблюдении, по данным ПВ-МРТ и УЗДГ, выделено три варианта разрешения перфузионных нарушений: гипоперфузия с формированием асимметрии кровотока по контралатеральным артериям, нормоперфузия с сопоставимыми показателями кровотока по контралатеральным артериям, и гиперперфузия.

6. МРТ дает возможность раннего выявления признаков повреждения гематоэнцефалического барьера, как грозного предвестника геморрагических осложнений и противопоказания к тромболитической терапии.

7. Отмечен гетерогенный характер перфузионных расстройств в области ишемической полутени, при этом для ранних этапов ишемического повреждения мозга характерен феномен гипоперфузии, сменяющийся затем этапом постишемической гиперемии.

8. Доказано достаточно длительное существование области ишемической полутени с тенденцией к уменьшению соотношению объемов обратимо и необратимо поврежденной ткани.

9. Верифицирована специфичность и соответствие клинической и рентгенологической картины при лакунарном инсульте.

10. Оценка расстройств перфузии при дебютном МРТ исследовании может быть ошибочной, т.к. существует сложность в интерпретации результатов бесконтрастной МРА при дифференциации остро развившегося тромбоза и давно существующего окклюзионного поражения магистральной артерии мозга;

11. Методика МРА должна дополняться ультразвуковой диагностики для уточнения характера и давности поражения магистральных артерий шеи и головного мозга.

По данным повторной ПВ-МРТ (на протяжении острого периода) перфузионные расстройства в области сформировавшегося инфаркта мозга характеризуются сниженным или частично восстановленным кровотоком, а разнообразие обнаруженных изменений в перифокальной области позволяют выделить 5 вариантов динамических изменений перфузионных расстройств:

I вариант – отсутствие перфузионных расстройств – полная реставрация кровотока. Клинически у данных пациентов отмечается значитель-

ное улучшения общего состояния и достоверный регресс неврологической симптоматики. При УЗДГ определяется симметричный кровоток по контрлатеральным артериям, сходные показатели тонуса артерий и периферического сопротивления, однако сохраняется тенденция к сужению диапазона цереброваскулярной реактивности в пораженном бассейне. Такой вариант обозначен, как «нормоперфузионный».

II вариант — признаки постишемической гиперемии с увеличением показателей СВУ, ТТР и МТТ. При этом перфузионные изменения по интенсивности и объему по сравнению с острейшим периодом менее выражены. Клинически у данных пациентов отмечается положительная динамика в виде быстрой стабилизации соматического состояния, достоверного регресса неврологической симптоматики к концу острейшего периода. При УЗДГ у данных пациентов выявляется тенденция к увеличению ЛСК с высокими значениями периферического сопротивления и тонуса артерий в бассейне поражения. Такой вариант динамики перфузионных изменений обозначен, как «постишемическая (реактивная) гиперемия».

III вариант — сохранение перфузионных нарушений с увеличением ТТР и МТТ, а в некоторых случаях и СВУ, без изменения скоростных параметров (СВФ), причем перфузионные расстройства по объему соответствуют размерам обратимой ишемии в дебюте инсульта. По данным МРА у пациентов этой группы сохраняется «стоп-поток» в ВСА пораженного бассейна. Отсутствие проходимости сосуда по данным МРА, сохраняющиеся перфузионные расстройства по данным ПВ-МРТ, а также структурные изменения сосудов по данным ДС БЦА свидетельствуют о хронической полушарной ишемии. Допплерографическая картина характеризуется признаками остаточного кровотока в пораженном бассейне и сформировавшимся коллатеральным перетоком. Вариант «персистирующей (хронической) гипоперфузии».

IV вариант — восстановление кровообращения в перифокальной зоне формированием гиперперфузионного феномена с увеличением скоростных и объемных параметров кровотока — СВФ и СВУ, а также удлинение временных параметров МТТ и ТТР. Среди пациентов с таким вариантом динамики перфузионных расстройств большую часть составляют больные с геморрагическими осложнениями, имевшие в дебюте заболевания признаки грубого поражения гематоэнцефалического барьера. Все пациенты с внутримозговыми гематомами имеют признаки клинического ухудшения, преимущественно связанного с нарастанием общемозговой симптоматики. При УЗДГ выявляется увеличение ЛСК с низкими значениями периферического сопротивления и тонуса пораженной артерии. Вариант обозначен, как «острая патологическая гиперперфузия».

V вариант — сохраняется снижение скоростных и объемных параметров кровотока — СВФ и СВУ, а также удлинение временных параметров

МТГ и ТТР (n=6), отсутствие восстановления параметров кровотока и стремительное нарастание объема необратимой ишемии с приближением ее к объемам перфузионных расстройств. У таких больных отмечается развитие перифокального отека и дислокационного синдрома. Пациенты тяжелее переносят острейший период заболевания, с быстрым формированием грубого неврологического дефицита уже с первых часов инсульта. По данным УЗДГ отмечаются достоверные признаки значительного повышения периферического сопротивления и тонуса лоцируемых артерий, регистрируются низкие значения ЛСК. Вариант обозначен, как «феномен невосстановленной перфузии».

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Вознюк И.А.

**Кафедра нервных болезней, Военно-медицинская
академия, Санкт-Петербург**

Введение.

Тактика лечения ишемического инсульта должна учитывать особенности течения патологического процесса (с обязательным определением основной причины возникновения и механизма развития), а также временные параметры (Верещагин Н.В., 2003; Гусев Е.И., 2003). В последние десятилетия для ишемического инсульта установлены универсальные закономерности реагирования ткани головного мозга в момент дискретного снижения мозговой перфузии, и введены понятия “ядерной” зоны ишемии и “ишемической полутени” – смежной области, характеризующейся субкритическими микроциркуляторными расстройствами и обратимыми повреждениями ткани мозга (Гусев Е.И., 2003; Одинак М.М. с соавт., 2005; Zivin J.A., 1998; Heiss W.-D., 2003). Длительность существования “ишемической полутени” индивидуальна у каждого больного и определяет границы “терапевтического окна” – временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия. “Терапевтическое окно” наиболее кратковременно для “ядра” инфаркта и достигает нескольких часов для “ишемической полутени” (Ганнушкина И.В., 1997; Fisher M. et al., 1995; Heiss W.-D., 2003).

Поэтому приоритетной задачей интенсивной терапии является максимально быстрая реставрация адекватной церебральной перфузии с целью сохранения обратимо поврежденной ткани мозга (Гусев Е.И., 2003; Скворцова В.И., 2004; Heiss W.-D., 2003; Michel P. et al., 2003).

Особенности тромбообразования в артериальной системе головного мозга.

Острое нарушение мозговой перфузии при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсульте в большинстве случаев связывают с закупоркой ветвей внутренних сонных артерий или артерий бассейна позвоночных артерий. Причиной тромбоза служат как внечерепные тромбогенные источники (камеры и клапанный аппарат сердца, ветви дуги аорты), так и непосредственная артериопатия сосудов мозга. В формировании церебрального тромбоза доказано воздействие комплекса взаимодействующих факторов — эндотелиальных и гематогенных (эритроцитарных, тромбоцитарных, плазменных и др.). Почти у всех больных, имеющих риск ишемического повреждения головного мозга, регистрируется значительное повышение прокоагулянтной активности крови, депрессия антикоагулянтной и фибринолитической систем, уменьшение антитромбогенного резерва сосудистой стенки. Однонаправленность и взаимное индуцирование изменений морфофункциональных свойств клеток крови при снижении мозгового кровотока приводит к углублению гемостатических и гемореологических расстройств, которые более выражены на уровне микроциркуляции. Длительная агрегация клеток крови (сладж-синдром) в зоне микроциркуляции приводит к развитию множественного микротромбирования.

Важную роль в тромбообразовании играет изменение локальных гемодинамических параметров. При развитии атеротромботических изменений или экстравазальных воздействий, нарушающих конфигурацию просвета сосуда, нормальный скоростной профиль кровотока разрушается, образуя участки с высоким и низким значениями сдвигового напряжения (shear stress) в потоке. Снижение сдвига влечет за собой увеличение вязкости за счет активации межэритроцитарного взаимодействия и обратимой активации тромбоцитов с вовлечением в этот процесс фибриногена и прямой активации клеточного звена гемостаза с последующим развитием процесса тромбообразования. Проблемы гемостаза и микроциркуляции тесно связаны с концепцией гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Современный уровень знаний значительно расширил представления о функциональной значимости гематоэнцефалического барьера, уточнена экспрессия эндотелием антигенов основного комплекса гистосовместимости, молекул клеточной адгезии (тромбин, окисленные ЛПП, гистамин, ФАТ и др.), а также продуцирование тромбомодулина (мембранного атеротромботического фактора).

Ряд особенностей в патогенез тромботического поражения церебральных артерий вносит тромбоемболия (в т. ч. кардиальная) вызывающая циркуляторный стаз, эндотелиальное повреждение и гиперкоагуляцию (триада Р.Вирхова, 1847). Фиксированный в сосуде эмбол или

организованный (свежий или старый) пристеночный тромб сам является причиной высокой тромбогенности, приводя к появлению участков турбулентного кровотока, в котором происходит повреждение поверхности форменных элементов крови (прежде всего тромбоцитов) и фиксации их на измененной поверхности. Активацию тромбоцитов и развитие коагуляционного каскада стимулирует фибринсвязанный тромбин, покрывающий поверхность организованного тромба.

Опыт использования тромболитиков в клинической практике.

Наиболее эффективное на сегодняшний день терапевтическое воздействие при ишемическом инсульте, позволяющее восстановить кровоток и сохранить жизнеспособность обратимо поврежденной нервной ткани, – тромболитическая терапия (Wardlaw J.M., 2003; Schellinger P.D. et al., 2004; Lindley R.I., 2005).

Клиническое применение тромболитиков (урокиназы) началось в 1960-х гг. (Meyer J.S. et al., 1963). В дальнейшем изучалась возможность терапии малыми дозами урокиназы при остром ишемическом инсульте, однако исследования потерпели неудачу. Первые рандомизированные исследования по применению тромболитиков (стрептокиназы) при остром ишемическом инсульте (ASK, MAST-E, MAST-I) были проведены на малом количестве пациентов в Японии в начале 1990-х гг. Была установлена эффективность применения стрептокиназы при условии проведения тромболитической терапии в сроки до трех часов от начала инсульта, однако в настоящее время стрептокиназа не используется вследствие высокого риска геморрагии и чрезмерной смертности (Mogi E., 1992; Donnan G.A., 1995).

Однако, не смотря на то, что тромболитизис применяется более 40 лет, к 2007 году описано около 13000 наблюдений. Кроме того, в относительно короткий период времени произошла стремительная смена «поколений» в этой группе лекарственных средств, что, прежде всего, связано с неудовлетворенностью специалистов безопасностью применения и сложностью организации контроля за возможными геморрагическими осложнениями.

Тромболитик актилизе (rt-PA, актелизе), широко используемый в кардиологии, в России разрешен к применению при ишемическом инсульте в остром периоде с 2005 г. Актилизе – аналог синтезирующегося в эндотелии человека активатора тканевого плазминогена, получаемый с помощью рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты. В основе механизма его действия лежит способность к активации превращения плазминогена в плазмин в присутствии фибрина. При этом актилизе оказывает преимущественно местное и ограниченное системное действие (после применения 100 мг актилизе уровень фибриногена снижается на

16-36%) (Hoylaerts M. et al., 1982; Zamarron C. et al., 1984; Mueller H.S. et al., 1987; Tanswell P. et al., 1992).

В 1990-х гг. в большом количестве рандомизированных исследований (NINDS, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS) на примере актилизе была показана эффективность тромболитиков при использовании в первые 3 часа от начала ишемического инсульта (National Institute of Neurological Disorders, 1995; Hacke W. et al., 1998; Clark W.M. et al., 1999). Установлено, что хороший клинический исход при применении актилизе в дозе 0,9 мг/кг отмечается в 11-13% случаев (дополнительно 130 пациентов из 1000 независимы после инсульта). В то же время, при тромболитической терапии на 30% возрастает риск внутримозговых кровоизлияний, но последние не увеличивают смертность. Определены основные факторы, прогнозирующие внутригоспитальную смертность после тромболиза – большой возраст (на каждые 10 лет риск осложнений вырастает в 1,6 раз), нарушенный уровень сознания в острейшем периоде инсульта (Heuschmann P.U. et al., 2004). Применяемые, в соответствии с показаниями в период терапевтического окна, препараты с тромболитической активностью способны создать условия для реканализации закупоренной артерии в очень короткий срок (десятки минут – часы) и восстановить гемоперфузию в очаге ишемии. Эффективность такой терапии тем выше, чем раньше проведена операция тромболиза.

В настоящее время “терапевтическое окно” для проведения системной тромболитической терапии при инсульте составляет 4 часа 30 минут (ECASS III European Cooperative Acute Stroke Study) от развития первых симптомов инсульта. Для подтверждения безопасности и эффективности тромболиза в эти сроки в рутинной клинической практике создан самый большой мировой регистр инсульта – SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study – Безопасное внедрение тромболиза при инсульте: наблюдательное исследование)

Проведение тромболитической терапии в течение 4,5 часов с момента развития церебральной ишемии приводит к достоверному улучшению функционального исхода заболевания. Однако на практике тромболизис при ишемическом инсульте выполняется в 1-10 из 100 возможных случаев, что в большинстве случаев связано с временным фактором, играющим важную роль как на догоспитальном, так и на стационарном, преимущественно диагностическом, этапах.

К настоящему времени детализированы основные правила по применению rt-PA при острой церебральной ишемии:

- Системный внутривенный тромболизис может быть выполнен в первые 4,5 часа от начала инсульта после проведения КТ головного мозга для исключения церебральной геморрагии, а также мультилобулярного инфаркта мозга.

- Системный внутривенный тромболизис также может быть выполнен в первые 6 часов от начала инсульта после проведения КТ- или МР-ангиографии для подтверждения обтурации эмболом артерий основания мозга, а также перфузионной КТ (или диффузионно-перфузионной МРТ) для выявления несоответствия между необратимо поврежденной зоной мозга и территорией перфузионных нарушений.
- Локальный внутриартериальный тромболизис может быть выполнен в первые 6 часов, а при обтурации основной артерии — в первые 9 часов, после проведения вышеназванных диагностических процедур.

Применение rt-PA затруднено в связи с рядом противопоказаний, которые представлены 28 пунктами, основные из них связаны с риском геморрагического осложнения (почти у 6% пациентов).

Тромболизис в Санкт-Петербурге.

Расчетное количество больных для тромболизиса. Заболеваемость инсультом в г. Санкт-Петербурге несколько выше, чем в среднем по России (3,8-5,2 случая на 1000 населения в год). Очевидно, частая, внезапная смена погоды, высокая влажность, преимущественно низкие температуры повышают риск возникновения инсульта у метеочувствительных пациентов. По официальным данным Департамента здравоохранения в черте города проживает 2,3 млн. человек в возрасте от 40 до 90 лет (2007 г.), а ежегодно в Санкт-Петербурге возникает до 26000 новых случаев инсульта.

По аналитической информации дистанционно-консультативного поста городской скорой помощи среднее количество обращений с подозрением на инсульт (в течение года, без учета сезона) — 65 в сутки, из них госпитализируются 54-62% пациентов, при этом инсульт не подтверждается в 6-35% случаев. Таким образом, расчетное среднее количество больных с инсультом, выявляемых врачами скорой помощи в первый час заболевания — десять человек в сутки, два из них будут соответствовать критериям включения и исключения для проведения тромболитической терапии.

Информация о больном. Как правило, источниками первичной информации о больном являются его родственники. Недостаточная санитарная образованность и плохая осведомленность населения о возможных клинических проявлениях инсульта и о необходимости срочной госпитализации данной категории больных исключает факт своевременного обращения за помощью. Реальные случаи состоявшегося тромболитического лечения в настоящее время более чем в 70% случаев проведены по инициативе медицинских работников «знакомых» с семьей больного или при развитии инсульта в стационаре/поликлинике.

Транспортировка и оповещение. Госпитализация пациентов осуществляется преимущественно по территориальному принципу, что уменьшает время доставки пациента в стационар ввиду отсутствия зависимости от разведения мостов и сопутствующих транспортных проблем. С учетом особенностей деятельности, уровня информированности и образованности городских жителей ожидаемый диапазон времени доставки в стационар пациентов с инсультом наиболее вероятен с 19.00 до 24.00, поэтому нейровизуализация (компьютерная либо магнитно-резонансная томография) и лабораторная диагностика должны осуществляться круглосуточно.

Создание дистанционного консультативного поста неврологов при бюро госпитализации городской скорой помощи делает возможным круглосуточное консультирование медицинского персонала бригад скорой и неотложной помощи. Получение предварительного подтверждения врача-невролога о возможности проведения тромболитической терапии позволяет не только уточнить направление госпитализации пациента, но и обоснованно начать подготовку к проведению тромболитической терапии. Учитывая ограниченное количество времени, госпитализация данной группы пациентов должна проводиться, минуя приемный покой с транспортировкой непосредственно к отделению нейровизуализации с организацией лабораторной диагностики.

Трудности организации. К факторам, затрудняющим возможность проведения тромболитической терапии, относятся организационно-административные недостатки и климато-географические особенности:

- недостаточная информированность населения о первых признаках инсульта;
- несвоевременное обращение за медицинской помощью;
- отсутствие круглосуточного комплексного клинического, лабораторного, инструментального обследования пациента в многопрофильных стационарах;
- все еще небольшой опыт организации и обеспечения проведения тромболитической терапии;
- длительная транспортировка пациентов (сложная схема движения санитарного транспорта, большое количество разводных мостов, разобщенность районов, что значительно увеличивает время транспортировки).

Место проведения операции системного тромболизиса. Для проведения тромболизиса в лечебном учреждении на базе нейрососудистого отделения с блоком интенсивной терапии, либо отделения реанимации и интенсивной терапии, либо нейрореанимации должна быть сформирована мультидисциплинарная врачебная бригада (врач-невролог, врач-радиолог, анестезиолог-реаниматолог, медицинская сестра). Они должны иметь опыт ведения пациентов с инсультом в остром периоде и

наблюдения за правильностью выполнения тромболитической терапии. Отделение должно быть оснащено системами мониторинга гемодинамических параметров (артериальное давление, электрокардиограмма, насыщение крови кислородом), а также обеспечено препаратом актилизе (потенциально – два флакона на пациента). Помимо круглосуточного медицинского наблюдения и ухода, необходима возможность проведения лечебной физической культуры, физиотерапевтического лечения, работы над восстановлением речи и профессиональных навыков, социальной адаптации. Специальная подготовка должна осуществляться для всех врачей, участвующих в лечебно-диагностическом процессе начиная с момента обращения за медицинской помощью. Она может включать в себя обучение врачей-неврологов службы скорой помощи и лечебного учреждения, общие научно-практические совещания для неврологов и радиологов многопрофильных и специализированных стационаров города, выездные совещания и семинары, проводимые в рамках российских, международных конференций и конгрессов.

Силы и средства. Из более чем 150 городских многопрофильных стационаров в г. Санкт-Петербурге 15 лечебных учреждений подготовлены к проведению тромболитической терапии, а 10 имеют опыт ее проведения. К настоящему времени более чем два тромболизиса выполнено в 6 стационарах. Общее число больных с инсультом, получивших лечение актилизой, составило 51. Из общего числа 17 случаев проведены в клинике нервных болезней ВМедА.

Особенности проведения ТЛТ в ВМедА. В клинике нервных болезней Военно-медицинской академии на базе отделения реанимации и интенсивной терапии первая операция системного тромболизиса с использованием актилизе была проведена 11 декабря 2005 г. Выполненные операции системного тромболизиса 17 пациентам зарегистрированы в SITS. Неврологическое восстановление к тридцатому дню заболевания зарегистрировано у 15-ти пациентов, формирование гематомы (максимальный объем гематомы не превышал $<27,5 \text{ см}^3$) – у 3-х пациентов. Летальный исход среди пациентов, получавших ТЛТ, зарегистрирован в 4-х случаях. Из них два – в остром периоде инсульта. Более чем через месяц после выписки – у 2-х пациентов: по причине ОПН на фоне опухоли почки у одного пациента, и ТЭЛа на фоне системного заболевания, предположительно АФЛС – у второго.

В состав мультидисциплинарной бригады, обеспечивающей проведение тромболитической терапии в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии, входят три врача-невролога постоянного состава (владеющие методом ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и головного мозга), два клинических ординатора, врач-реаниматолог, два врача-радиолога, две медицинских сестры.

Оповещение медицинского персонала бригады осуществляет первый из врачей-неврологов, получивший информацию о больном и оценивший возможность проведения тромболитической терапии. Лабораторная диагностика, необходимая для принятия решения о проведении тромболитической терапии, осуществляется в центральной клинικο-диагностической лаборатории академии.

В клинике рентгенологии и радиологии обеспечена возможность круглосуточного выполнения компьютерной томографии, а также магнитно-резонансной томографии головного мозга (T1-, T2-, диффузионно-, перфузионно-взвешенные изображения с возможностью расчета объемов перфузионных нарушений, магнитно-резонансная ангиография). Такой объем нейровизуализационного исследования позволяет уточнить локализацию и степень тромбоза, размеры необратимого повреждения и “ишемической полутени”, выраженность перифокального отека, т.е. факторы, указывающие на перспективность тромболитической и риск геморрагической трансформации.

Отделение реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней оснащено системами мониторинга гемодинамических параметров, а также обеспечено препаратом активизации (минимальное количество – 4 флакона). Учитывая необходимость достаточно быстрого принятия итогового решения о целесообразности проведения тромболитической терапии, длительного клинического и инструментального мониторинга состояния пациента, проведения процедуры ультразвуковой транскраниальной инсонации тромба, в проведении тромболитической терапии могут участвовать три врача-невролога. Контроль реставрации кровотока осуществляется методом ультразвуковой доплерографии у постели больного в момент выполнения системного тромболитического комплекса лечебно-восстановительных мероприятий инсульта.

Для первого пациента время “от двери до иглы” составило 1 час 45 минут (от прибытия в стационар до начала нейровизуализации – 15 минут, от начала нейровизуализации до введения тромболитического препарата – 1 час 30 минут). В дальнейшем оптимизация проведения тромболитической терапии была направлена на улучшение организации лечебно-диагностического процесса, в первую очередь, за счет слаженности действий, а также быстроты внутригоспитальной транспортировки пациента, осуществления нейровизуализации и лабораторной диагностики. Средние значения для последующих пациентов составили: время “от двери до иглы” – 1 час 28 минут, от прибытия в стационар до начала нейровизуализации – 16 минут, от начала нейровизуализации до введения тромболитического препарата – 1 час 12 минут.

Таким образом, к особенностям организации и проведения тромболитической терапии в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии можно отнести:

- использование полноценного набора методик нейровизуализации как в остром периоде инсульта, так и в динамике;
- сочетанное применение тромболитика и ультразвуковой доплерографии в целях повышения эффективности проводимой терапии;
- контроль реставрации кровотока методами ультразвуковой доплерографии, компьютерной томографической либо магнитно-резонансной ангиографии.

Среди 13-ти пациентов с ишемическим инсультом, которым была проведена тромболитическая терапия в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии, к тридцатому дню заболевания у 9-ти пациентов отмечался значительный и быстрый регресс симптоматики (по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения США (NIHSS) менее 6 баллов, по модифицированной шкале Rankin (mRs) – 0-1 балл), у 6-ти пациентов – хорошее и удовлетворительное неврологическое восстановление (mRs – 2-3 балла). Летальный исход отмечен в двух случаях, однако в обоих случаях смерть наступила вне острого периода инсульта по причине интеркуррентных заболеваний (рак почки, антифосфолипидный синдром).

Фибринолитическая и антикоагулянтная терапия за пределами терапевтического окна. Расширение временного окна для использования тромболитической терапии rt-PA принципиально возможно, но только при проведении дополнительных диагностических тестов – проведении углубленного МРТ/КТ обследования, включающего специальные режимы картирования (диффузионно-взвешенного, перфузионно-взвешенного изображения мозгового вещества), а также контрастного изображения мозговых артерий. Такое обследование позволяет уточнить место и степень тромбоза, размеры и область необратимого повреждения и пенумбры, выраженность перифокального отека, т.е. факторы, указывающие на перспективность тромболитизиса и риск геморрагической трансформации.

В целом известно, что тромболитизис эффективен, если зона перфузионных нарушений более чем на 1/3 превышает по размеру зону необратимо поврежденной ткани мозга (эффективнее, чем плацебо на 13-15%, снижает смертность на 17%). Активизации не применим при обширных инфарктах мозга, при быстро нарастающем отеке, у больных в коме. В некоторых последних публикациях, рассматривающих эффективность активизации, освещается достаточно большое число случаев сохранения артериальной окклюзии, подтвержденной при транскраниальной доплерографии. В общей сложности, по данным S.Maher с соавторами (2006),

из 374 пациентов, получивших внутривенный тромболитический препарат с rt-PA на 142±60 минуте (неврологический дефицит в среднем по NIHSS 16 баллов) реканализация наступила у 101 пациента (27%), повторный тромбоз развился у 54 пациентов (14%). У 49 пациентов с сохранившейся окклюзией отмечалось ухудшение состояния.

Таким образом, эти факты подтверждают необходимость более детальной диагностики эпизода острого тромбообразования перед проведением тромболитической терапии rt-PA, подчеркивают настоятельную необходимость поиска альтернативных безопасных путей воздействия на процесс тромбоза и сочетания тромболитической терапии с пролонгированной антикоагулянтной на протяжении всего острейшего периода инсульта.

История антикоагулянтной терапии при церебральной ишемии значительно больше тромболитической, но также имеет значительное число сторонников и противников. Важно, что точкой приложения для антикоагулянтов (прежде всего фракционированных) является не только процесс острого тромбогенеза, но и многие ступени тромбогенного каскада, связанные с усугублением гемостатических процессов, появлением факторов индуцируемых непосредственно тромбом и повышающих толерантность тромбоза к лечению.

Фибринсвязанный тромбин, как правило, недоступен воздействию больших молекулярных комплексов гепарин-антитромбин II. Полимер фибрин II, образующийся при участии активированного тромбина, является натуральным ингибитором гепарина, а также активированные пластинки освобождают тромбоцитарный фактор 4, другой натуральный ингибитор гепарина. Эти факторы существенно ограничивают эффективность гепарина в профилактике дальнейшего тромбообразования.

Низкомолекулярные гепарины и гепариноиды являются удачной альтернативой гепарину при тромбозе «в ходу» в связи с их низкомолекулярной массой и отсутствием естественных эндогенных ингибиторов. В широкой международной практике среди низкомолекулярных гепаринов (4000-6000 Д), имеющих немедленное и длительное антитромботическое действие (подавление активности Ха фактора) наиболее часто используются:

- надропарин (фраксипарин),
- дальтепарин (фрагмин),
- ревивипарин (кливарин),
- эноксипарин (клексан, ловенокс);,
- парнапарин (флуксум).

В странах Европы некоторые из них, например, эноксипарин, применяются совместно с нефракционированным гепарином и включены в стандарт раннего (с 6-ти часов) лечения ишемического инсульта (с учетом критериев Raschke, 1993). Появление низкомолекулярных гепаринов и гепариноидов значительно уменьшило количество геморрагиче-

ских осложнений и тромбоцитарных дисфункций, которые усложняли применение гепарина. В отличие от нефракционированного гепарина, низкомолекулярные гепарины и гепариноиды метаболизируются путем почечной экскреции. Благодаря этим свойствам не нужен постоянный лабораторный мониторинг, исключение составляют лишь больные с почечной недостаточностью. Препараты не вызывают повышения кровоточивости, благодаря низкой способности к ингибированию тромбоцитарной функции и уменьшению проницаемости сосудистой стенки. Низкомолекулярные гепарины и гепариноиды имеют большую биодоступность, чем нефракционированный гепарин благодаря тому, что имеют меньшую способность связываться с белками крови и эндотелием, и поэтому имеют большее время жизни, более стабильную концентрацию в крови, а, следовательно, предсказуемый антикоагулянтный ответ. Тромбоцитопения, некротическое поражение кожи и синдром белого тромбообразования гепариноидам и низкомолекулярным гепаринам не свойственны.

«Гепариноиды» — сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но не идентичные им по многим особенностям действия. Гепариноиды представлены, главным образом, гликозаминогликанами (ГАГ) и пентасахаридами. В организме человека натуральные ГАГ, подобно гиалуроновой кислоте, являются составной частью межклеточной соединительной ткани, содержащиеся в большем количестве в субмукозе, хрящах, в базальной мембране и в среднем слое кровеносных сосудов, фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость ко многим повреждающим факторам, в том числе — к воздействию протеаз, экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов и др. Они регулируют проницаемость стенок капилляров, а также микроциркуляцию крови в органах и тканях.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) является гликозаминогликаном высокой степени очистки, который появился в 1974 г. и с тех пор применяется как антитромботический препарат. Присутствие в его составе гепариноподобной фракции и дерматан сульфата (ДС) обеспечивает синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал сулодексида в сравнении с гепарином при меньшем риске кровотечения. Препарат на 80% состоит из высокоподвижной гепариноподобной фракции (идуронилгликозаминогликан сульфат) и на 20% из дерматан сульфата. В отличие от низко-подвижной фракции гепарина и нефракционированного гепарина, высокоподвижная гепариноподобная фракция сулодексида имеет средне-низкую молекулярную массу (7000 Д), более низкую степень сульфатирования, а также проявляет пониженную антикоагулянтную активность. Дерматан сульфат представляет собой полидисперсный полисахарид. Специфические особенности химического состава ДС обуславливают антикоагулянтную, антитромбиновую и антиромботи-

ческую активность препарата. Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) обладает широким спектром биологической активности: препарат оказывает липосемическое, антикоагулянтное действие, а также проявляет активность анти-Ха.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) потенцирует антипротеазную активность антитромбина III (АТIII) и кофактора гепарина II (КГII). При оценке эффективности сулодексида исследователями анализировались такие показатели, как протромбиновое время, время образования и активности тромбопластина (ВОАТ), тромбиновое время, значения гепаринового теста, результаты хромогенного анализа антитромбина и антифактора-Ха, подавление образования тромбина и фактора Ха в нормальной плазме человека. Сулодексид приводит к увеличению тромбинового времени и ВОАТ, что свидетельствует о его активизирующем действии на реакцию тромбина с АТIII и КГII одновременно.

После введения сулодексида в повышенных дозах, в эксперименте, наблюдалось существенное уменьшение размера тромба, образовавшегося в течение 6 часов. Изучения фибринолитической активности сулодексида в отношении уже сформировавшегося тромба позволило доказать уменьшение размера тромба под действием сулодексида на 40%. На примере случая острого тромбоза, индуцированного электрической стимуляцией сонной артерии, было доказано, что сулодексид при внутривенном болюсном введении значительно увеличивает время максимального снижения микроциркуляторных нарушений, причем этот эффект носил дозозависимый. Кроме того, в ходе клинических и экспериментальных исследований была продемонстрирована возможность эффективного применения его пероральной формы.

Существенные положительные эффекты сулодексида связаны с его угнетающим воздействием на лейкоцитарную эластазу, препятствием агрегации тромбоцитов, индуцированную тромбином.

Таким образом, сулодексид выделяется из всей группы препаратов для реопозитивной терапии, так как обладает целым рядом специфических эффектов:

- антитромботический, вследствие активации антитромбина III, кофактора гепарина II и снижения уровня фибриногена, адгезии и агрегации тромбоцитов;
- фибринолитический эффект – активация образования эндогенного тканевого активатора плазминогена, снижение активности ингибитора активатора плазминогена;
- реологический эффект – снижение уровня фибриногена и ЛПОНП антипролиферативный эффект;
- эффект поддержания селективной проницаемости мембран.

Собственные наблюдения. Нами обобщен опыт восстановления перфузии у 23-х пациентов с признаками острого тромбоза церебральных

артерий препаратом сулодексид (весел-дуэ-ф). Все обследованные больные находилось на стационарном лечении в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии. Возраст пациентов от 49 до 80 лет, с клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, классифицируемого по критериям TOAST как атеротромботический или кардиоэмболический инсульт, продолжительностью заболевания от 3 до 12 часов. Всем больным при поступлении в стационар (в начале острейшего периода инсульта) и в динамике (в конце острейшего периода инсульта, при стабилизации соматического состояния и завершении «флюктуации» неврологической симптоматики – на 3–8 сутки заболевания) проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование, включающее магнитно-резонансную томографию (МРТ), диффузионно-взвешенную (ДВ) МРТ, перфузионно-взвешенную (ПВ) МРТ, магнитно-резонансную ангиографию (МРА), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), оценку неврологического дефицита по шкале NIH (13 оцениваемых неврологических функций).

Острое окклюзирующее поражение магистральной артерии головного мозга – «стоп-поток» – выявляли по данным МРА, подтверждали при помощи транскраниальной УЗДГ. Оценка цереброваскулярной реактивности производили с учетом состояния больного. Особое внимание уделяли бассейну поражения, основные параметры кровотока сравнивали с контралатеральным сосудом. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось с целью выявления патологии магистральных артерий шеи. Неврологический дефицит оценивали по шкале NIH, Тромболитическая терапия rt-PA данным пациентам не могла быть проведена из-за несоответствия временным критериям.

Всем больным назначался сулодексид (вessel дуэ ф) – при поступлении больного однократное болюсное внутривенное введение в дозе 1200 LSU, затем внутривенно по 600 LSU дважды в сутки с интервалом в 12 часов, затем с 10-х суток по 250 LSU по две капсулы ежедневно до 21 дня заболевания. Сопутствующая терапия носила симптоматический характер и была направлена на поддержание стабильной гемодинамики и профилактику осложнений.

При выполнении бесконтрастной трехмерной время-пролетной МР-ангиографии (3D TOF), используемой для визуализации экстра- и интракраниальных артерий в дебюте заболевания, у всех обследованных пациентов было выявлено отсутствие МР-сигнала от тока крови в магистральной артерии пораженного бассейна – «стоп-поток» (у 15 пациентов признаки поражения СМА – I группа, у 8 пациентов – признаки поражения ВСА – II группа), что вместе с клинической картиной и данными МРТ, подтверждающими развитие инфаркта мозга, позволяло предположить тромботический характер церебральной ишемии. Однако,

при проведении дуплексного сканирования у пациентов с предполагаемым тромбозом устья внутренней сонной артерии (II группа, n=8), в области каротидной бифуркации были выявлены атероматозные бляшки, стенозирующие просвет ВСА на 70-100%. При проведении транскраниальной УЗДГ таким пациентам выявлялась значимая асимметрия кровотока по СМА с большими скоростями кровотока по непораженной артерии. Таким образом, сниженный кровоток в СМА бассейне поражения являлся остаточным, поддерживаемым из ВСА своего бассейна и по путям перетока из ипсилатеральной НСА и/или по соединительным артериям Виллизиева круга. По нашему мнению, ишемический инсульт у таких больных мог развиваться по двум механизмам: на фоне декомпенсации коллатерального кровотока, а также вследствие нарушения целостности атеросклеротической бляшки или связанного с ней образования тромботических конгломератов (артерио-артериальная эмболия).

Перед началом терапии неврологический дефицит по шкале NIH составил 12 ± 3 балла в I группе больных и 13 ± 4 балла во II. На фоне проводимого лечения сулодексидом нами не было отмечено ухудшения состояния больных, а регресс неврологической симптоматики по NIHSS к концу острейшего периода инсульта составил 6-9 баллов в I группе больных (неврологический дефицит составил 5 ± 2 балла) и 5-7 баллов во II группе (неврологический дефицит составил 7 ± 3 балла).

При повторном МР-исследовании изменение интенсивности МР-сигнала, свидетельствующее о сформировавшемся инфаркте мозга, на T1-, T2-ВИ, ДВИ определялось у всех больных (n=23). При этом не было выявлено геморрагических осложнений – геморрагического пропитывания ишемического очага или внутримозговой гематомы – встречающихся при тромболитической терапии и антикоагулянтной терапии высокими дозами гепарина. Объем конечного инфаркта мозга (по данным T2-ВИ, ДВИ) у всех пациентов превышал объем выявленной в дебюте заболевания по данным ДВ-МРТ необратимой ишемии (средний прирост объема инфаркта 17%), однако никогда не достигал размеров перфузионных расстройств острейшего периода.

Оцененные в динамике по данным ПВ-МРТ перфузионные расстройства у пациентов I группы характеризовались феноменом «обеднения кровотока» в области сформировавшегося инфаркта мозга, при этом в перифокальной области либо наблюдались сохраняющиеся явления постишемической гиперемии (менее выраженные по интенсивности и объему по сравнению с острейшим периодом), либо изменения перфузии отсутствовали. По данным МРА кровотоков в пораженной артерии был восстановлен к концу 1-х суток, что подтверждалось данными транскраниальной УЗДГ, при этом асимметрия кровотока к концу первой недели по СМА не носила достоверной значимости.

Оцененные в конце острейшего периода перфузионные расстройства у пациентов II группы также характеризовались феноменом «обеднения кровотока» в области сформировавшегося инфаркта мозга, а в перифокальной области выявлялись изменения временных параметров прохождения контрастного вещества — увеличение ТТР и МТТ по сравнению с неизменным кровотоком противоположного полушария, без достоверного изменения объемных и скоростных параметров кровотока (CBV, CBF), причем перфузионные расстройства по объему соответствовали размерам обратимой ишемии в дебюте инсульта. По данным МРА сохранялся «стоп-поток» дистальнее устья ВСА пораженного бассейна. Отсутствие положительной динамики в отношении проходимости сосуда по данным МРА, сохраняющиеся перфузионные расстройства по данным ПВ-МРТ, а также выявленные структурные изменения сосудов по данным дуплексного сканирования БЦА подтверждали первоначальные представления о механизмах развития инсульта у данной группы пациентов и свидетельствовали о сохраняющейся полушарной ишемии, обозначенной нами в острейшем периоде как перифокальная область микроциркуляторных расстройств или «ишемическая полутьнь».

Таким образом, несмотря на выявленные различия в механизмах развития церебральной ишемии, нами был отмечен сопоставимый регресс неврологической симптоматики у обследованных пациентов I и II групп на фоне применения сулодексида. Причем особого внимания заслуживает тот факт, что высокая эффективность препарата для пациентов I группы (тромбоз ствола СМА), на наш взгляд была связана с ярким фибринолитическим эффектом препарата (было доказано восстановление кровотока по тромбированной артерии, снижение фибриногена в плазме крови). Для пациентов II группы (окклюзионно-стенотическое поражение экстракраниального сегмента ВСА) высокая эффективность препарата объяснялась антитромботическим и реопозитивным эффектами и проявлялась снижением тромбогенных показателей плазмы крови и обогащением путей коллатерального кровообращения у пациентов с существующей хронической ишемией головного мозга в зоне максимально обедненного и субкомпенсированного кровотока.

Главным следствием терапии сулодексидом (вессел-дуэ-ф) явилось ограничение объема потенциально формирующегося инфаркта мозга и значимый регресс нарушенных функций уже к концу острейшего периода. Кроме того, при применении сулодексида не наблюдалось каких-либо геморрагических осложнений, выявляемых на основании клинических данных и при повторной нейровизуализации.

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

« _____ » _____ 200__ г. _____ час _____ мин.

ФИО больного, пол	_____ М Ж
Дата рождения, возраст	« _____ » _____ 19__ г. _____ лет
Время начала заболевания (астрономическое)	_____ час _____ мин.
Статус	_____
Домашний адрес, телефон	_____
ИБ № / Patient ID	_____ / _____
Родственники	_____
Жалобы на момент поступления	_____
Анамнез заболевания (вероятный патогенез)	_____
Диагноз при поступлении (основное заболевание)	_____
Данные МРТ/КТ	_____
Сопутствующая патология	_____
Проводимая интенсивная терапия по основному заболеванию	_____
Симптоматическая терапия	_____
АД	_____ мм.рт.ст.
Коагулограмма	АЧТВ _____ МНО _____ Протр.вр. _____ Фибр. _____ ВСК _____
Данные ОАК	Эр. _____ Лейк. _____ Тр. _____ Ггк. _____ СОЭ _____
БХ крови	Гл. _____ ОБ _____ Моч. _____ Кр. _____ КФК _____ ШФ _____ К ⁺ _____ Na ⁺ _____ Ca ⁺⁺ _____ Cl ⁻ _____
Данные ЭКГ	Ритм _____ Данные за ОИМ _____

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ / ИСКЛЮЧЕНИЯ

« _____ » _____ 200 ____ г. _____ час _____ мин. ФИО _____ ИБ № _____
--

№ п/п	Критерии включения / исключения	Да	Нет
	Возраст менее 18 или более 80 лет		
	Время более 3 часов от начала заболевания до начала ТЛТ		
	Значимое клиническое улучшения перед началом ТЛТ		
	Наличие признаков внутричерепного кровоизлияния по данным КТ/МРТ		
	Точное время начала заболевания неизвестно (в т.ч. инсульт во время сна)		
	Малый неврологический дефицит или тяжелый инсульт (>25 баллов по шкале NIHSS)		
	Судорожный припадок в дебюте заболевания		
	Клинические признаки САК, даже если нет данных за него при КТ/МРТ		
	Применение гепарина в предшествующие инсульту 48 часов		
	Повышение выше нормы значения тромбопластинового времени		
	Любой инсульт в анамнезе и сопутствующий сахарный диабет		
	Перенесенный инсульт в течение последних 3-х месяцев		
	Количество тромбоцитов менее 100000/мм ³		
	САД > 185 мм.рт.ст., ДАД > 105 мм.рт.ст.		
	Необходимость ↓ АД до этих цифр с применением в/в введения препаратов		
	Гликемия менее 2,8 или более 22,5 ммоль/л		
	Известный геморрагический диатез		
	Применение оральных антикоагулянтов (варфарин, фенилин)		

	Недавнее или проявляющееся выраженное кровотечение		
	Подозрение на САК или состояние после САК вследствие разрыва аневризмы		
	Болезни ЦНС в анамнезе: опухоль, аневризма, операции на ГМ или СМ		
	Геморрагическая ретинопатия, например при сахарном диабете		
	Недавние (< 10 дней) наружный массаж сердца, родовспоможение, пункция центральных вен		
	Бактериальный эндокардит, перикардит, острый панкреатит		
	Подтвержденные язвенная болезнь желудка в течение последних 3-х месяцев, эрозии пищевода		
	Артериальные аневризмы, АВМ		
	Опухоли с высоким риском кровотечения		
	Цирроз печени, печеночная недостаточность, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, активный гепатит		
	Серьезное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 3-х месяцев		
	Подозрение на расслоение аорты		
	Беременность		

любой из ответов «да» означает противопоказание для проведения тромболитической терапии и исключение пациента из протокола тромболизиса

По критериям включения/исключения пациент подходит для проведения тромболитической терапии, противопоказаний не выявлено

Врач: _____
 (подпись) (фамилия, имя, отчество полностью)

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

Введение rt-PA начато в _____ час _____ мин. (_____ мин. от начала инсульта) « _____ » _____ 200__ г. ФИО пациента _____ ИБ № _____
--

ШКАЛА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА NIHSS (страница 1 – 00мин-10час)

№ п/п	Клинический признак	Балл	00'	15'	30'	45'	1ч	2ч	3ч	4ч	5ч	6ч	7ч	8ч	9ч	10ч
I УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ																
1.	В сознании, активно реагирует	0														
2.	Сомноленция, разбудим при минимальном раздражении	1														
3.	Сопор, требуется повторная стимуляция	2														
4.	Кома, реакции на уровне рефлексов или нет вообще	3														
II ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ (афазия или сопор – «2»)																
1.	На оба вопроса правильный ответ	0														
2.	На один вопрос правильный ответ	1														
3.	Ни на один вопрос не дан правильный ответ	2														
III ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД																
1.	Обе команды выполнены правильно	0														
2.	Одна команда выполнена правильно	1														
3.	Ни одна команда не выполнена правильно	2														
IV ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК																
1.	Норма	0														
2.	Частичный паралич взора	1														
3.	Тоническое отведение глаз или полный паралич взора	2														
V ПОЛЯ ЗРЕНИЯ																
1.	Норма	0														
2.	Частичная гемианопсия	1														
3.	Полная гемианопсия	2														
VI ПАРЕЗ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ																
1.	Норма	0														
2.	Минимальный паралич (асимметрия)	1														
3.	Частичный паралич (нижняя группа мышц)	2														

4.	Полный паралич (верхняя и нижняя группа мышц)	3																	
VII ДВИЖЕНИЯ В РУКЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)																			
1.	Нет опускания поднятой руки в течение 10 сек.	0																	
2.	Опускает руку после короткого держания (< 10 сек.)	1																	
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки	2																	
4.	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3																	
5.	Нет активных движений	4																	
VIII ДВИЖЕНИЯ В НОГЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)																			
1.	Нет опускания поднятой ноги в течение 5 сек.	0																	
2.	Опускает ногу после короткого держания (< 5 сек.)	1																	
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги	2																	
4.	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3																	
5.	Нет активных движений	4																	
IX АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ (если не из-за слабости!)																			
1.	Нет	0																	
2.	В одной конечности	1																	
3.	В двух конечностях	2																	
X ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (учитывается только по гемитипу)																			
1.	Норма	0																	
2.	Мягкие или средние нарушения	1																	
3.	Значительное или полное нарушение чувствительности	2																	
XI АФАЗИЯ																			
1.	Нет афазии	0																	
2.	Мягкая афазия	1																	
3.	Сильная афазия	2																	
4.	Полная афазия	3																	
XII ДИЗАРТРИЯ (интубация или другой физический барьер – «9»)																			
1.	Нормальная артикуляция	0																	
2.	Мягкая или средняя, не выговаривает некоторые слова	1																	
3.	Сильная дизартрия	2																	
XIII АГНОЗИЯ (игнорирование)																			
1.	Нет агнозии	0																	
2.	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1																	

3.	Выраженная гемиагнозия или > чем в одной модальности	2																
СУММАРНАЯ ОЦЕНКА																		

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

Введение rt-PA начато в _____ час _____ мин. (_____ мин. от начала инсульта)
« _____ » _____ 200__ г.
ФИО пациента _____ ИБ № _____

ШКАЛА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА NIHSS (страница 2 – 11 час-24 час)

№ п/п	Клинический признак	Балл	11ч	12ч	13ч	14ч	15ч	16ч	17ч	18ч	19ч	20ч	21ч	22ч	23ч	24ч
I УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ																
1.	В сознании, активно реагирует	0														
2.	Сомноленция, разбудим при минимальном раздражении	1														
3.	Сопор, требуется повторная стимуляция	2														
4.	Кома, реакции на уровне рефлексов или нет вообще	3														
II ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ (афазия или сопор – «2»)																
1.	На оба вопроса правильный ответ	0														
2.	На один вопрос правильный ответ	1														
3.	Ни на один вопрос не дан правильный ответ	2														
III ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД																
1.	Обе команды выполнены правильно	0														
2.	Одна команда выполнена правильно	1														

3.	Ни одна команда не выполнена правильно	2																
IV ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК																		
1.	Норма	0																
2.	Частичный паралич зора	1																
3.	Тоническое отведение глаз или полный паралич зора	2																
V ПОЛЯ ЗРЕНИЯ																		
1.	Норма	0																
2.	Частичная гемианопсия	1																
3.	Полная гемианопсия	2																
VI ПЕРЕЗ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ																		
1.	Норма	0																
2.	Минимальный паралич (асимметрия)	1																
3.	Частичный паралич (нижняя группа мышц)	2																
4.	Полный паралич (верхняя и нижняя группа мышц)	3																
VII ДВИЖЕНИЯ В РУКЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)																		
1.	Нет опускания поднятой руки в течение 10 сек.	0																
2.	Опускает руку после короткого держания (< 10 сек.)	1																
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки	2																
4.	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3																
5.	Нет активных движений	4																
VIII ДВИЖЕНИЯ В НОГЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)																		
1.	Нет опускания поднятой ноги в течение 5 сек.	0																

2.	Опускает ногу после короткого держания (< 5 сек.)	1																		
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги	2																		
4.	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3																		
5.	Нет активных движений	4																		
IX АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ (если не из-за слабости!)																				
1.	Нет	0																		
2.	В одной конечности	1																		
3.	В двух конечностях	2																		
X	Ч У В С Т В И - Т Е Л Ь Н О С Т Ь (учитывается только по гемитипу)																			
1.	Норма	0																		
2.	Мягкие или средние нарушения	1																		
3.	Значительное или полное нарушение чувствительности	2																		
XI АФАЗИЯ																				
1.	Нет афазии	0																		
2.	Мягкая афазия	1																		
3.	Сильная афазия	2																		
4.	Полная афазия	3																		
XII ДИЗАРТРИЯ (ингубация или другой физический барьер – «9»)																				
1.	Нормальная артикуляция	0																		
2.	Мягкая или средняя, не выговаривает некоторые слова	1																		
3.	Сильная дизартрия	2																		
XIII АГНОЗИЯ (игнорирование)																				
1.	Нет агнозии	0																		

2.	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1																		
3.	Выраженная гемиагнозия или > чем в одной модальности	2																		
СУММАРНАЯ ОЦЕНКА																				

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

Введение rt-PA начато в _____ час _____ мин. (_____ мин. от начала инсульта) « _____ » _____ 200__ г. ФИО пациента _____ ИБ № _____
--

ШКАЛА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА NIHSS (страница 3 – 2сут-15сут)

№ п/п	Клинический признак	Балл	2с	3с	4с	5с	6с	7с	8с	9с	10с	11с	12с	13с	14с	15с	
I УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ																	
1.	В сознании, активно реагирует	0															
2.	Сомноленция, разбудим при минимальном раздражении	1															
3.	Сопор, требуется повторная стимуляция	2															
4.	Кома, реакции на уровне рефлексов или нет вообще	3															
II ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ (афазия или сопор – «2»)																	
1.	На оба вопроса правильный ответ	0															
2.	На один вопрос правильный ответ	1															
3.	Ни на один вопрос не дан правильный ответ	2															
III ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД																	
1.	Обе команды выполнены правильно	0															
2.	Одна команда выполнена правильно	1															
3.	Ни одна команда не выполнена правильно	2															
IV ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК																	
1.	Норма	0															

2.	Частичный паралич зрения	1												
3.	Тоническое отведение глаз или полный паралич зрения	2												
V ПОЛЯ ЗРЕНИЯ														
1.	Норма	0												
2.	Частичная гемианопсия	1												
3.	Полная гемианопсия	2												
VI ПАРЕЗ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ														
1.	Норма	0												
2.	Минимальный паралич (асимметрия)	1												
3.	Частичный паралич (нижняя группа мышц)	2												
4.	Полный паралич (верхняя и нижняя группа мышц)	3												
VII ДВИЖЕНИЯ В РУКЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)														
1.	Нет опускания поднятой руки в течение 10 сек.	0												
2.	Опускает руку после короткого держания (< 10 сек.)	1												
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки	2												
4.	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3												
5.	Нет активных движений	4												
VIII ДВИЖЕНИЯ В НОГЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)														
1.	Нет опускания поднятой ноги в течение 5 сек.	0												
2.	Опускает ногу после короткого держания (< 5 сек.)	1												
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги	2												
4.	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3												
5.	Нет активных движений	4												
IX АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ (если не из-за слабости!)														
1.	Нет	0												
2.	В одной конечности	1												
3.	В двух конечностях	2												
X ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (учитывается только по гемитипу)														
1.	Норма	0												
2.	Мягкие или средние нарушения	1												
3.	Значительное или полное нарушение чувствительности	2												

XI АФАЗИЯ												
1.	Нет афазии	0										
2.	Мягкая афазия	1										
3.	Сильная афазия	2										
4.	Полная афазия	3										
XII ДИЗАРТРИЯ (интубация или другой физический барьер – «9»)												
1.	Нормальная артикуляция	0										
2.	Мягкая или средняя, не выговаривает некоторые слова	1										
3.	Сильная дизартрия	2										
XIII АГНОЗИЯ (игнорирование)												
1.	Нет агнозии	0										
2.	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1										
3.	Выраженная гемиагнозия или > чем в одной модальности	2										
СУММАРНАЯ ОЦЕНКА												

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

Введение rt-PA начато в _____ час _____ мин. (_____ мин. от начала инсульта) « _____ » _____ 200__ г. ФИО пациента _____ ИБ № _____
--

ШКАЛА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА NIHSS (страница 4 – 16сут-9мес)

№ п/п	Клинический признак	Балл	16с	17с	18с	19с	20с	21с	25с	30с	2м	3м	4м	5м	6м	9м
I УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ																
1.	В сознании, активно реагирует	0														
2.	Сомноленция, разбудим при минимальном раздражении	1														
3.	Сопор, требуется повторная стимуляция	2														
4.	Кома, реакции на уровне рефлексов или нет вообще	3														
II ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ (афазия или сопор – «2»)																
1.	На оба вопроса правильный ответ	0														
2.	На один вопрос правильный ответ	1														

3.	Ни на один вопрос не дан правильный ответ	2																		
III ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД																				
1.	Обе команды выполнены правильно	0																		
2.	Одна команда выполнена правильно	1																		
3.	Ни одна команда не выполнена правильно	2																		
IV ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК																				
1.	Норма	0																		
2.	Частичный паралич зрения	1																		
3.	Тоническое отведение глаз или полный паралич зрения	2																		
V ПОЛЯ ЗРЕНИЯ																				
1.	Норма	0																		
2.	Частичная гемианопсия	1																		
3.	Полная гемианопсия	2																		
VI ПАРЕЗ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ																				
1.	Норма	0																		
2.	Минимальный паралич (асимметрия)	1																		
3.	Частичный паралич (нижняя группа мышц)	2																		
4.	Полный паралич (верхняя и нижняя группа мышц)	3																		
VII ДВИЖЕНИЯ В РУКЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)																				
1.	Нет опускания поднятой руки в течение 10 сек.	0																		
2.	Опускает руку после короткого держания (< 10 сек.)	1																		
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки	2																		
4.	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3																		
5.	Нет активных движений	4																		

VIII ДВИЖЕНИЯ В НОГЕ (ампутация или искусственный сустав – «9»)										
1.	Нет опускания поднятой ноги в течение 5 сек.	0								
2.	Опускает ногу после короткого держания (< 5 сек.)	1								
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги	2								
4.	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3								
5.	Нет активных движений	4								
IX АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ (если не из-за слабости!)										
1.	Нет	0								
2.	В одной конечности	1								
3.	В двух конечностях	2								
X ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (учитывается только по гемитипу)										
1.	Норма	0								
2.	Мягкие или средние нарушения	1								
3.	Значительное или полное нарушение чувствительности	2								
XI АФАЗИЯ										
1.	Нет афазии	0								
2.	Мягкая афазия	1								
3.	Сильная афазия	2								
4.	Полная афазия	3								
XII ДИЗАРТРИЯ (интубация или другой физический барьер – «9»)										
1.	Нормальная артикуляция	0								
2.	Мягкая или средняя, не выговаривает некоторые слова	1								
3.	Сильная дизартрия	2								
XIII АГНОЗИЯ (игнорирование)										
1.	Нет агнозии	0								
2.	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1								
3.	Выраженная гемиагнозия или > чем в одной модальности	2								
СУММАРНАЯ ОЦЕНКА										

ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ № _____

« ____ »	_____ 200__ г.	__ час	__ мин.	ФИО _____
ИБ № _____				

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА И МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

№ п/п	Проводимые мероприятия	Примечание
I ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ БОЛЬНОГО		
1.	Осмотр неврологом и сбор анамнеза, оценка неврологического статуса по шкале NIHSS	Паспортная часть, NIHSS
2.	Проведение МРТ/КТ головного мозга	Паспортная часть
3.	Измерение уровня АД на обеих руках, АД = _____ / _____ мм.рт.ст.	Паспортная часть
4.	Установка кубитального периферического венозного катетера	
5.	Измерение уровня глюкозы в сыворотке крови, глюкоза = _____ ммоль/л	Паспортная часть
6.	Забор крови и выполнение лабораторных анализов: количество тромбоцитов, = _____ АЧТВ, = _____ МНО, = _____	Паспортная часть
7.	Оценка критериев включения/исключения (заполнение таблицы)	Табл. вкл/искл
8.	При соответствии критериям включения после осмотра неврологом и выполнения МРТ/КТ головного мозга помещение больного в отделение интенсивной терапии и проведение системной тромболитической терапии	
II В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ		
	Мониторинг:	
	АД	Карта интенсивной терапии
	ЧСС	
	ЧД	
	Т тела °	
	SatO2	
III ВВЕДЕНИЕ АЛТЕПЛАЗЫ		
	начато в _____ час _____ мин. (_____ мин. от начала инсульта) « ____ » _____ 200__ г.	
	Рекомендуемая доза – 0,9 мг/кг массы тела (максимально 90 мг), для пациента (_____ кг) – _____	
	10% (_____ мг) введено в/в струйно в течение 1-ой минуты	
	90% (_____ мг) введено в/в капельно в течение 1-го часа	
IV ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРОМБОЛИЗИСА		
	Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS	
	Во время проведения ТЛТ – каждые 15 минут	NIHSS
	До 24 часов – каждый час	NIHSS
	Контроль АД	

	2 часа от начала ТЛТ – каждые 15 минут	Карта интенсивной терапии
	6 часов – каждые 30 минут	
	До 24 часов – каждые 60 минут	
	МРТ/КТ	
	В конце 1-х суток (22-36 часов)	
	На 7-е сутки	
	В случае клинического ухудшения	

Рекомендуемая литература.

1. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. М., 1983. -224с.
2. Акимов Г.А., Гайдар Б.В., Хилько В.А. Ранние формы сосудистых заболеваний головного мозга: диагностика, клиника, лечение, профилактика. 9-я сессия Общего собрания академии медицинских наук СССР, 1990. — С.72-76.
3. Белкин, А.А. Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография как метод диагностики и мониторинга церебральной недостаточности при критических состояниях. Материалы 5-го международного симпозиума «Повреждения мозга: Минимально-инвазивные способы диагностики и лечения». СПб.: 1999. — С. 15-19.
4. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста. Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт») 2003; 9; 8-9.
5. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Принципы ведения и лечения больных в острейшем периоде инсульта. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. Орел, 1997, С. 3-11.
6. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: «Фолиант», 2002. -397 с.
7. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. — СПб.: Фолиант, 2005. — 288 с.
8. Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., Фокин В.А., и др. Нарушения церебрального кровотока и перфузионные расстройства в остром периоде ишемического инсульта. Инсульт (приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). — 2007. — Спец. выпуск. — С. 242-243.
9. Ворлоу Ч., Деннис М, Гейн Ж. с соавт. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с. с ил.
10. Гайдар Б.В.. Свистов Д.В., Парфенов В.Е., и др. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2008. — 280 с.
11. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт») 2003; 9; 3-5.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга . М., Медицина, 2001, 327с.
13. Дифференциальная диагностика нервных болезней. Под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинака, СПб.: Гиппократ, 2004. — 744 с.
14. Дойников Б.С. Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. —М., 1945. —234с.

15. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: «МЕДпресс-информ», 2008.- 283 с.
16. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А. Справочник по церебральной доплерографии. М.:Спектрмед, 2006 — 83 с.
17. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. «Укрмед», 2001, 164 с.
18. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультами в Санкт-Петербурге. Под ред. Скоромца А.А. СПб.: Человек, 2002. 47 с.
19. Михайленко А. А., Иванов Ю. С., Семин Г. Ф., и др. Клинико-инструментальная оценка церебральной гемодинамики у больных с окклюзирующими поражениями сонных артерий (диагностическое и прогностическое значение). Журн. неврол. и психиатр. —1994. -№2. —С.5-8.
20. Одинак М. М., Дыскин, Д.Е. Емельянов А.Ю., и др. Частная неврология. СПб.: Лань, 2002. — 448 с.
21. Одинак М.М., Вознюк И.А. Ишемия мозга — преювентивность в решении проблемы. Мед. акад. журн. — 2006. — Т.6, №3. — С. 88-94.
22. Одинак М.М., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., и др. Мониторинг перфузионных нарушений в острой стадии ишемического инсульта. Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2005. — №2. — С. 25-30.
23. Одинак М.М., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., и др. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Ж. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — №1 [21]. — С. 113-114.
24. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. и др. Острый церебральный тромбоз — реканализация за пределами окна тромболитической терапии. В кн. «Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции» под ред. Н.Н.Петрищева, СПб.: ВМА, 2007. — С. 121 — 139.
25. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза. Алгоритмы диагностики и терапии. СПб.: ВМЕДА, 2005. — 192 с.
26. Скворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, №8. — С. 610-614.
27. Труфанов Г.Е., Одинак М.М., Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2008. — 271с.
28. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., И.В. Пьянов, и др. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. — 192 с.

29. Шахнович В.А. Ишемия мозга. Нейросонология. М.: «АСТ», 2002. – 300 с.
30. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиоогенный и ангиогенный эмболический инсульт. М.: «ГЭОТАР-Медицина», 2008. – 270 с.
31. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова – М.: Видар, 1998. – 177 с.
32. Bogousslavsky J., Freitas G., Heiss W-D., Hennerici M. Imaging in stroke // Editor: Michael G. Hennerici // Remrdica Publishing Limited, 2003, 216 p.
33. Cerebrovascular ultrasound in Stroke prevention and treatment // Editor: A.V. Alexandrov. “Blackwell Publishing” 2003. 267 p.
34. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // JAMA. – 1999. – Vol. 282, N21. – P. 2019-2026.
35. Donnan G.A., Davis S.M., Chambers B.R. et al. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke // Lancet. – 1995. – Vol. 345, N8949. – P. 578-579.
36. Fisher M., Takano K. The penumbra, therapeutic time window and acute ischemic stroke // Baillieres Clin. Neurol. – 1995. – Vol. 4, N2. – P. 279-295.
37. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N9136. – P. 1245-1251.
38. Heuschmann P.U., Kolominsky-Rabas P.L., Roether J. et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N15. – P. 1831-1838.
39. Hoylaerts M., Rijken D.C., Lijnen H.R., Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin // J. Biol. Chem. – 1982. – Vol. 257. – P. 2912-2919.
40. Heiss W-D. Detection of the penumbra as a rationale for therapy of ischemic stroke // Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт») 2003; 9; 13-15.
41. Kalvach. P. Ischemic tissue deterioration: neuroimaging correlated with histology // Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт») 2003; 9; 26.

42. Lindley R.I., Wardlaw J.M., Sandercock P.A. Alteplase and ischaemic stroke: have new reviews of old data helped? // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4, N4. – P. 249-253.
43. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson F.J. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: Double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion // *Neurology.* – 1963. – Vol. 13. – P. 927.
44. Michel P., Bogousslavsky J. Perfusion-CT guided acute stroke treatment // *Журн. неврол. и психиат. (приложение «Инсульт»)* 2003; 9; 18-19.
45. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42, N5. – P. 976-982.
46. Mueller H.S., Rao A.K., Forman S.A. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1987. – Vol. 10, N3. – P. 479-490.
47. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1581-1587.
48. R. von Kummer Imaging of acute ischemic brain tissue with CT and MRI. Prediction of irreversible damage and tissue survival // *Mat. 6th Congress of European Federation of Neurological Societies, Vienna, october 26-29; 2002; 26p.*
49. Sandage Jr. et al. Reduction of infarct volume using citicoline // *United States Patient Number 5,872,108.* – Feb. 16, 1999.
50. Schellinger P.D., Kaste M., Hacke W. An update on thrombolytic therapy for acute stroke // *Curr. Opin. Neurol.* – 2004. – Vol. 17, N1. – P. 69-77.
51. Sorensen A.G., Reimer P. *Cerebral MR Perfusion Imaging* // Stuttgart – New York; Thieme; 2000; 152p.
52. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Vol. 3. – CD000213.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кондратьев А.Н., Назаров Р.В.

РНХИ им. Проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

При анализе причин летальности у больных с нарушениями мозгового кровообращения установлено, что именно инфекционные осложнения нередко определяют исход заболевания. У оперированных больных наиболее часто возникают регионарные инфекционные осложнения, развитие которых резко утяжеляет состояние пациента и ухудшает прогноз на его восстановление. Вместе с тем, как у оперированных пациентов, так и у не оперированных больных высоким риском неблагоприятного исхода сопровождаются системные осложнения, в том числе и инфекционные, которые возникают значительно реже и, как правило, на фоне отягощенного течения заболевания. Инфекционные осложнения у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения возникают, когда микроорганизмы преодолевают сложные защитные механизмы в организме больного.

Усовершенствование методов ранней диагностики, терапии и хирургической техники, улучшение анестезиологического пособия и послеоперационного ухода, использование новых лекарственных препаратов предоставляют возможность существенно снизить количество осложнений и уменьшить летальность у больных с геморрагическими и ишемическими инсультами. Однако частота инфекционных осложнений, которые возникают реже и, как правило, на фоне отягощенного течения заболевания остается практически постоянной и сопровождается высоким риском неблагоприятного исхода. Инфекционные послеоперационные осложнения у оперированных больных представлены регионарными (менингитами, менингоэнцефалитами, вентикулитами, нагноениями послеоперационных ран, остеомиелитами костных лоскутов) и системными (инфекции дыхательной и мочевыводящей систем, сепсис и др.) осложнениями. У не оперированных пациентов встречаются в основном системные инфекционные осложнения. Основным предрасполагающим фактором к развитию гнойно-воспалительных осложнений является вторичный иммунодефицит вследствие оперативного вмешательства и медикаментозной (антибактериальной, глюкокортикоидной) терапии. Иммуносупрессия достигает максимума ко 2-3 дню после возникновения нарушения мозгового кровообращения с постепенной нормализацией показателей начиная с 8-10 суток (1, 4, 5).

Регионарные гнойно-воспалительные осложнения у оперированных больных.

Частота регионарных гнойно-воспалительных осложнений после нейрохирургических операций по данным разных авторов колеблется от 1% до 10%. Наиболее распространенным является менингит – 81% регионарных осложнений, раневая инфекция и венитрикулит встречаются примерно в 10%. Случаи таких осложнений как энцефалит и абсцесс мозга – единичны (12).

Развитие регионарных гнойно-воспалительных осложнений зависит от зоны оперативного вмешательства, предшествующей комплексной терапии и интраоперационных факторов (вскрытие желудочков мозга на операции, длительность операции). У больных с субтенториальной локализацией процесса гнойно-воспалительные осложнения имеют место в 3 раза чаще – 11,5%, чем при полушарном расположении очагов инсульта – 3,5%. Причем венитрикулит развивается в основном у больных, которым проводится вскрытие желудочков головного мозга. Вскрытие желудочков мозга во время оперативного вмешательства и продолжительные оперативные вмешательства увеличивают риск развития менингита или венитрикулита в несколько раз. В первом случае с 1,6%, если желудочки не были вскрыты, до 11,8% – при их вскрытии, во втором – с 1% при длительности операции менее 60 минут, до 10,3% при длительности вмешательства более 120 минут.

При повторных операциях регионарные гнойно-воспалительные осложнения возникают в два раза чаще, чем при первичных – 6,7% и 3,7% случаев соответственно.

Менингиты.

Бактериальный менингит – гнойная инфекция субарахноидального пространства. Развитие менингита происходит быстро и характеризуется лихорадкой, головной болью, тошнотой, рвотой, и ригидностью затылочных мышц. Кома при менингите возникает приблизительно в 5-10% случаев, и ее развитие свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Судороги происходят приблизительно у 20% пациентов, парезы и параличи черепных нервов встречаются в 5%.

“Золотым” стандартом диагностики менингита является люмбальная пункция. Многими исследователями доказано, что чем раньше производится диагностическая люмбальная пункция от момента появления первых симптомов менингита, тем быстрее удастся купировать его признаки. При люмбальной пункции выявляется лейкоцитоз, повышенный уровень белка и снижение уровня глюкозы. Посев ликвора позволяет выявить микроорганизмы, а также их антибиотикочувствительность в 90% случаев. Для уточнения диагноза у пациентов, которые получали

антибиотики, может быть полезно выполнение других анализов цереброспинальной жидкости — окраска по Грамму, тест быстрой латексной агглютинации, полимеразная цепная реакция (PCR) (27). Снижение уровня сознания, особенно сочетающееся с отеком на глазном дне или наличием очаговой неврологической симптоматикой, является показанием к выполнению КТ до люмбальной пункции для исключения масс-эффекта или напряженной гидроцефалии. Диффузная внутричерепная гипертензия в отсутствии масс-эффекта не является противопоказанием к люмбальной пункции.

Основы антибактериальной терапии менингита представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, эмпирическая терапия менингита проводится в зависимости от первичного источника инфекции, возраста пациента, типа микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Терапия должна быть направлена как на купирование инфекции в ЦНС, так и на устранение первичного источника инфекции, если он находится за пределами мозговых оболочек, например в ротоглотке, или пазухах.

В настоящее время нет единой точки зрения о целесообразности применения глюкокортикоидов при лечении менингита (16, 24, 28). Однако многие специалисты считают целесообразным использовать дексаметазон у взрослых пациентов при обнаружении Грамм+ бактерий при наличии симптомов повышенного внутричерепного давления. Предлагаемые дозы — 0,15 мг/кг, внутривенно, каждые 6 часов в течение 2-4 суток (29, 30).

Таким образом, основными пунктами профилактики возникновения регионарных инфекционных осложнений в нейрохирургии являются:

1. сокращение сроков ожидания больным операции;
2. интраоперационная антибиотико-профилактика антибактериальными препаратами широкого спектра действия в течение 24 часов после операции;
3. продолжение антибиотико-профилактики до 48-72 часов при операции на ЗЧЯ, вскрытии желудочков мозга и наличии пневмоцефалии;
4. ранний перевод из ОРИТ в профильное отделение;
5. при выявлении менингеальных симптомов — ранняя диагностическая люмбальная пункция.

Системные инфекционные осложнения.

Более часто встречаемыми и более грозно протекающими инфекционными осложнениями у всех категорий неврологических и нейрохирургических больных являются системные инфекционные осложнения. Системные инфекционные осложнения в большинстве случаев развиваются на фоне регионарных, значительно отягощают течение послеоперационного периода и в 10% наблюдений приводят к летальному исходу.

Так по данным некоторых авторов, летальность в ОРИТ общего профиля у пациентов без признаков инфекции составляет 16,9%, а с признаками инфекционного процесса — 53,6% (2). У больных, которым выполняются нейрохирургические операции риск развития инфекционных осложнений в три раза больше, чем у пациентов общехирургического профиля (12).

В нейрохирургическом стационаре гнойно-воспалительные системные осложнения имеют место примерно у 5-20% больных. Среди них наиболее часто встречаются: гнойно-воспалительные осложнения дыхательной системы, инфекция мочеполового тракта и сепсис (15). У больных с гнойно-воспалительными осложнениями дыхательной системы их развитию способствуют следующие факторы: длительная иммобилизация до и/или после операции, проведение ИВЛ, грубые бульбарные или псевдобульбарные нарушения.

Среди больных, которые до операции ведут активный образ жизни, гнойно-воспалительные осложнения дыхательных путей отмечены в 9,3% случаев, среди тех которые иммобилизованы — в 40%. Чем позже больной активизируется после ОНМК, тем чаще возникают гнойно-воспалительные осложнения.

Наличие вышеперечисленных факторов обусловлено декомпенсацией основного заболевания, развитием регионарных осложнений, наличием грубых неврологических (двигательных и бульбарных) нарушений до операции или появлением их после вследствие операционной травмы. При выраженной и полной декомпенсации основного заболевания частота системных гнойно-воспалительных осложнений является наибольшей.

Исходя из вышеперечисленного, факторами риска возникновения системных гнойно-воспалительных осложнений являются: 1) локализация ишемического или геморрагического очага в подкорковых узлах и мозолистом теле, отличающегося нередкой клинической декомпенсацией основного заболевания, что сопровождается высокой частотой регионарных осложнений; 2) ОНМК в стволе головного мозга, когда существует опасность появления бульбарных нарушений и аспирации; 3) пожилой возраст, когда снижена реактивность организма, трофика тканей, и больных сложнее активизировать; 4) длительность иммобилизации пациентов; 5) стадия клинического течения заболевания до операции.

На современном этапе условно «чистых» операций, в нейрохирургии причиной развития гнойно-воспалительных осложнений является нозокомиальная инфекция, около 85% которой представлено условно-патогенной флорой. Рост числа госпитального инфицирования можно объяснить развитием медицины, которое позволяет оперировать больных, ранее считавшихся неоперабельными, формированием больничной экологии микроорганизмов, которые на фоне широкого и зачастую бес-

контрольного использования антибиотиков обладают множественной антибиотикорезистентностью, использованием сложной диагностической и операционной техники, требующей сложных методов стерилизации (3).

В связи с этим основные направления профилактики гнойно-воспалительных осложнений в неврологии и нейрохирургии: бактериологическое исследование (персонала операционной, ОРИТ и др.); антибактериальная профилактика; интраоперационное соблюдение правил асептики; минимальное время пребывания в ОРИТ и ранняя активизация больного; минимально необходимая медикаментозная и гормональная терапия, по-прежнему, не потеряли свою актуальность (2).

Пневмония.

Наиболее часто возникающим системным инфекционным осложнением, которое приводит к наибольшей летальности у больных с ОНМК, является пневмония (17).

Золотым стандартом диагностики пневмонии является гистологическое исследование легочной ткани. Однако данный метод редко применяется на практике. Наиболее часто диагностика пневмонии проводится с помощью рентгенографии либо исследования эндотрахеального аспирата (22).

Факторами риска, способствующими развитию пневмонии, являются аспирация ротоглоточного и желудочно-кишечного содержимого и интубация трахеи. Использование всех современных методов профилактики развития пневмонии (использование манжеты низкого давления и большого объема, надманжеточной аспирации, положение пациента в кровати, ранняя трахеотомия, раннее энтеральное питание и т.д.) в настоящее время не позволяет достоверно утверждать о снижении количества инфекционных осложнений при их применении (21).

Лечение пневмонии основывается на микробиологическом определении патогенных микроорганизмов с последующей антибактериальной терапией с учетом их чувствительности. В качестве эмпирической антибактериальной терапии у больных находящихся на ИВЛ и/или поставленным диагнозом — пневмония, Американским Обществом Торакальных Хирургов рекомендуется аминогликозиды (нетромицин) или ципрофлоксацин в сочетании с антибиотиком эффективным против MRSA (6).

Инфекции мочеполовой системы.

Вторыми по частоте встречаемости системными инфекционными осложнениями в нейрохирургии являются инфекции мочеполовой системы. Они развиваются примерно в 40% случаев среди всех системных инфекций (23).

Основным фактором риска развития инфекций мочеполовой системы является катетеризация мочевого пузыря, также выделяют дополнительные факторы риска: антибактериальная терапия, женский пол, сахарный диабет, наличие открытых дренажных систем.

Диагностика инфекций мочеполового тракта основывается на сочетании бактериурии (наличие в моче более чем 105/мл колоний образующих единиц (КОЕ)), лихорадки, дизурических расстройств, пиурии, гематурии, что встречается примерно у 2-6% катетеризированных пациентов (94%).

Лечение инфекций мочеполового тракта проводится в зависимости от чувствительности обнаруженных микроорганизмов.

Первичная бактериемия.

Первичная бактериемия выявляется примерно в 13% случаев системных инфекционных осложнений. Первичная бактериемия выявляется в 90% случаев у больных с центральными венозными катетерами (19). Повышают риск развития бактериемии постановка катетера в бедренную вену и использование центральных катетеров для парэнтерального питания (13, 14).

Профилактика развития первичной бактериемии является как возможно редкое использование центральных венозных катетеров и замена их на периферические катетеры (13).

Лечение проводится после удаления инфицированного катетера в зависимости от чувствительности обнаруженных микроорганизмов (14). Многие исследователи указывают, что продолжительность антибактериальной терапии при неосложненной бактериемии должна составлять 7-14 дней со времени удаления катетера (7).

Синуситы.

Наиболее часто синуситы встречаются у больных с ОНМК, которым проводится ИВЛ через интубационную трубку (при оро- или назо-трахеальной интубации) и при длительном стоянии желудочного зонда. Наиболее частая симптоматика при развитии синусита – необъяснимая лихорадка и слизисто-гнойные выделения из носа. Для диагностики синуситов целесообразно выполнить микробиологический посев выделений из носа и провести КТ и/или УЗИ синусов. Для лечения используются антибиотики, к которым чувствительны выделенные микроорганизмы. Также необходимо удалить инородные тела из носа (зонд, интубационная трубка) как можно быстрее (9).

Использование прокальцитонинового теста в нейрохирургии.

По нашему мнению, отсутствие четких критериев назначения и отмены антибиотикотерапии, встречающуюся сложность выявления источ-

ника инфекции, отсутствие в большинстве случаев быстрого определения типа микроорганизмов у больных с инфекционными осложнениями приводит к бесконтрольному назначению мощных и современных антибактериальных средств. Одним из методов дифференциальной диагностики наличия инфекционного осложнения у больных после удаления интракраниальных опухолей головного мозга без четко выявленного очага инфекции, а также надежным критерием назначения и отмены антибиотиков является тест для определения прокальцитонина в сыворотке крови пациентов (8, 10).

Определение уровня PCT в сыворотке и плазме крови, по нашему мнению и по данным разных авторов (10,11), может быть полезным у нейрохирургических пациентов в следующих ситуациях. Во-первых, для диагностики сепсиса, септического шока и тяжелых бактериальных инфекций, а также для дифференциального диагноза инфекционной и неинфекционной этиологии лихорадки неясного генеза. Во-вторых, для мониторинга состояния больных с сепсисом, шоком; оценки эффективности проводимого лечения и оценки прогноза для данного больного. В-третьих, уровень прокальцитонина может являться надежным критерием назначения и отмены антибактериальной терапии.

Заключение.

Сложность лечения уже развившегося гнойно-воспалительного процесса у нейрохирургических больных обусловлена локализацией микрофлоры за пределами гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) или в ячейках диплоэтического пространства костного лоскута, лишенного адекватного кровоснабжения, и наличием вторичного иммунодефицита. В связи с этим, лечение должно быть комплексным и включать комбинированное введение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности возбудителя (парентеральное, интратекальное, интракаротидное, через приточно-отливную систему), дезинтоксикацию, полноценное питание, обязательное использование прокальцитонинового теста, если не определен очаг инфекции.

В таблице 2 показаны рекомендуемые дозировки и частота введения антибиотиков лучше всего проникающих через ГЭБ (20, 26, 27).

Таблица 1

Менингиты: эмпирическая терапия в зависимости от возраста и встречающихся микроорганизмов

Возраст пациента	Обнаруженные микроорганизмы	Эмпирическая терапия
БЕЗ ОПЕРАЦИИ		
новорожденные	<i>E. coli, group B streptococci, L. monocytogenes, S. agalactiae, K. pneumoniae</i>	Ampicillin + third-generation cephalosporin or ampicillin + aminoglycoside
1-3 месяца	<i>E. coli, group B streptococci, L. monocytogenes, H. influenzae, S. pneumoniae, S. agalactiae, N. meningitidis</i>	Ampicillin + third-generation cephalosporin or Trimethoprim/sulfamethoxazole + chloramphenicol or vancomycin + third-generation cephalosporin
3 месяца-18 лет	<i>H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin or vancomycin or ampicillin + chloramphenicol
18-50 лет	<i>S. pneumoniae, N meningitidis</i>	Third-generation cephalosporin or vancomycin or ampicillin + chloramphenicol
старше 50 лет	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, gram-negative bacilli</i>	Ampicillin + third-generation cephalosporin or vancomycin
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ	<i>S. aureus, S. epidermidis, Gram-negative bacilli</i>	Vancomycin + third-generation cephalosporin

Таблица 2

Дозы антибиотиков лучше всего проникающих через ГЭБ и частота их введения

Антибиотик	Суточная доза	Интервал введения (час)
Penicillin C	20-40 million units	4
Ampicillin	128	4
Nafcillin, oxacillin	9-12g	4
Vancomycin	2-4 g	12
Piperacillin	300 mg/kg body weight	4
Ceftriaxone	50 mg/kg body weight or 4 g	12
Cefotaxime	8-12 g	4-6
Ceftizoxime	6-9 g	8
Ceftazidime	6-12g	8
Centiimicin, tobramycin	5 mg/kg body weight	8

Amikacin	14 mg/kg body weight	12
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	10 mg (Tmp)/kg body weight	12
Chloramphenicol	4-6 g	6
Rifampin	0.6-1.2 g	12-24
Metronidazole	30 mg/kg body weight	6

Литература:

1. Лисяный Н.И. Нарушение иммунитета и иммунокоррекция при инфекционно-воспалительных осложнениях у больных нейрохирургического профиля / Н.И. Лисяный, О.В. Марокова, В.А. Руденко // Украинский нейрохирургический журнал. – 2000. – № 3. – С. 38–46.
2. Сигуа О.А. Диагностика и хирургическое лечение нейроэктодермальных опухолей мозжечка / О.А. Сигуа, Ш.О. Хевсуриана // Клиника, диагностика и лечение глиом головного мозга: Тезисы докладов научно-практической конференции нейрохирургов в г. Ставрополе. – Л., 1973. – С. 225 – 228.
3. Сидоренко С.В., Резван С.П. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – 50; 2-3 – С. 33-41.
4. Тимофеев И.В. Патология лечения / И.В. Тимофеев. – С-Пб., 1999. – С. 255 – 257.
5. B. Mullera, Kenneth L. B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis // SWISS MED WKLY 2001; 131:595-602.
6. Intensive care in neurosurgery / edited by Brian T. Andrews. – New-York., 2003. – P. 95 – 125.
7. Meisner M. PCT, Procalcitonin – a new, innovative infection parameter/ Berlin : Brahms Diagnostica, 1996 : 3-41 9. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin. Intensive Care Medicine (2000) 26. – P. 146-147.
8. Muller B., Becker K.L., Schachinger H., et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit // Crit Care Med. 2000. – Vol. 28. – P. 977-983.
9. Post K.D. Postoperative complications in intracranial neurosurgery / K.D. Post. – New-York., 1993. – P. 2 – 34.
10. Townsend GC, Scheld WM: Infections of the central nervous system, Adv Intern Med 43:403, 1998.
11. Geiman BJ, Smith AL: Dexamethasone and bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized controlled trials, West J Med 157:27, 1992.

12. Prasad K, Haines T: Dexamethasone treatment for acute bacterial meningitis: how strong is the evidence for routine use? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:31, 1995.
13. Townsend GC, Scheld WM: The use of corticosteroids in the management of bacterial meningitis in adults, *J Antimicrob Chemother* 37:1051, 1996.
14. Townsend GC, Scheld WM: Infections of the central nervous system, *Adv Intern Med* 43:403, 1998.
15. Tunkel A.R., Scheld WM: Acute bacterial meningitis, *Lancet* 346:1675, 1995.
16. Swartz MN: Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies, *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2420, 1994.
17. Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 6:428, 1993.
18. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al: Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital, *Am J Med* 68:219, 1980.
19. Meduri GU: Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia, *Clin Chest Med* 16:61, 1995.
20. McRitchie DI, Matthews JG, Fink, MP: Pneumonia in patients with multiple trauma, *Clin Chest Med* 16:135, 1995.
21. American Thoracic Society: Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711, 1996.
22. Paradisi F, Corti G, Mangani V: Urosepsis in the critical care unit, *Crit Care Clin* 14:165, 1998.
23. Maki, D: in Bennett J, Brachman P, (eds): *Hospital infections*, Boston: Little, Brown, 1992, p 849.
24. Bergen GA, Toney JF: Infection versus colonization in the critical care unit, *Crit Care Clin* 14:71, 1998.
25. Cunha BA: Intravenous line infections, *Crit Care Clin* 14:339, 1998.
26. Arnow PM, Quimosing EM, Beach M: Consequences of intravascular catheter sepsis, *Clin Infect Dis* 16:778, 1993.
27. Westergren V, Lundblad L, Hellequist HB, et al: Ventilator-associated sinusitis: a review, *Clin Infect Dis* 27:851, 1998.
28. Gilbert D, Moellering R, Sande M: *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, Vienna, Va: Antimicrobial Therapy, 1999.
29. Mathisen GE, Johnson JP: Brain abscess, *Clin Infect Dis* 25:763, 1997.
30. Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis, *N Engl J Med* 336:708, 1997.
31. Shelton M, Marks W: Bacterial meningitis: an update, *Neurol Clin* 8:605, 1990.

ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИИ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Крылов В.В.

НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

1. Актуальность

Проблема лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения по своей масштабности, сложности, многообразию медицинских задач в диагностике и лечении, реабилитации, материальными затратами, социальной значимости является одной из наиболее сложных. Ежегодно в РФ инсульт переносят около 450000 человек. Частота развития инсульта составляет 3,36 на 1000 населения в год, а смертность равна 1,28 на 1000 населения. Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре общей смертности населения и первое среди причин инвалидности. Ежегодная смертность от инсульта в РФ составляет 175 на 100000 населения и является одной из наиболее высоких в мире. За последние 10 лет смертность от инсульта среди лиц трудоспособного населения увеличилась на 30% и достигает 41 на 100000.

Среди всех форм инсульта 75% составляют инфаркты мозга, 10% - внутримозговые гематомы, 4% - субарахноидальные кровоизлияния, 11% - инсульты неуточненного характера. Экстраполируя вышеприведенные данные на все население страны, можно полагать, что ежегодно в РФ ишемический инсульт развивается у 337500 человек, гипертензивные внутримозговые гематомы (ВМГ) – у 43400, субарахноидальные кровоизлияния (САК) – у 19600 человек.

Хирургическое вмешательство является одним из эффективных методов лечения различных форм нарушений мозгового кровообращения. При нетравматических кровоизлияниях операции производят по поводу разрыва аневризм, артериовенозных мальформаций и гипертензивных гематом.

2. Методы диагностики и хирургического лечения нетравматических кровоизлияний.

Аневризмы головного мозга.

Ведущим методом диагностики САК является компьютерная томография (КТ), особенно в первые часы и сутки после кровоизлияния. Выявляемость САК в первые 12 часов достигает 95%, в течение 48 час – 80%, на 3-5 сутки – 75%.

Непосредственная визуализация аневризмы возможна тремя лучевыми методами диагностики: цифровой субтракционной ангиографией

(ДСА), магнитно-резонансной ангиографией (МРА), компьютерно-томографической ангиографией (КТА). Современная трехмерная КТА с 3D-реконструкцией (КТ-3D-A) обладает чувствительностью в пределах от 87 до 97% и специфичностью от 95 до 10%. При КТА можно получать трехмерное изображение и определять пространственную конфигурацию аневризмы, взаиморасположение с близлежащими костными структурами, что особенно важно при открытых операциях при гигантских и труднодоступных аневризмах (параклиноидных и вертебрально-базиллярного бассейна).

МРА обладает чувствительностью в верификации аневризм в пределах от 74 до 100%, и специфичностью от 76 до 100%. Снижение чувствительности МРА отмечается при диаметре аневризмы менее 3-5 мм.

ДСА выполняют при невозможности проведения КТА или МРА, если эти исследования не выявили аневризму или полученные данные недостаточны для проведения операции. Исследуют два каротидных и два вертебральных бассейна.

Основной целью операций у больных с аневризмами являются выключение аневризмы из кровотока для предотвращения повторных кровотечений и устранение сгустков крови из базальных цистерн для предотвращения сосудистого спазма и ишемии мозга. Учитывая, что и ишемические осложнения, и повторное кровоизлияние возникают через несколько дней после разрыва аневризмы, необходимо стремиться произвести операцию в течение первых 3-х суток заболевания.

В хирургии аневризм используют два метода лечения – прямой микрохирургический и эндоваскулярный. Выбор метода лечения основан на оценке анатомических особенностей аневризмы, локализации и числа аневризм, общего состояния больного, оснащенности и опыта специалистов стационара. На выбор хирургической тактики влияют большое число факторов, среди которых ведущими являются следующие:

1. *Повторное кровотечение из аневризмы.* В течение первых двух недель после разрыва аневризмы повторное кровотечение происходит у 15-20% больных. В первые 6 месяцев после разрыва они развиваются у 50% с летальностью до 60%. В последующем риск повторного кровотечения составляет 3% со смертностью 2% в год.

2. *Внутрижелудочковые кровоизлияния и острая гидроцефалия.* Встречаются в 13-28% и являются прогностически неблагоприятными факторами.

3. *Внутри мозговая гематома.* Разрыв аневризмы в 20-40% случаев сопровождается формированием внутримозговых гематом. Гематомы объемом более 30 мл целесообразно удалять в ходе операции клипирования аневризмы. Гематомы большого объема (более 60 мл) требуют срочного хирургического вмешательства.

4. *Сосудистый спазм* артерий головного мозга развивается у всех больных с аневризмами, однако клинически проявляется симптомами ишемии мозга у 20-30% и в 14-17% является основной причиной смерти.

5. *Анатомические особенности аневризмы.* Размер, форма, локализация аневризмы, выраженность ее шейки, наличие атеросклеротических изменений в ее стенке определяют возможности прямого или эндовасального вмешательства. Наиболее сложными для прямых операций являются аневризмы вертебрально-базилярного бассейна, параклиноидной локализации, также гигантские аневризмы.

Показаниями к открытым операциям являются:

- больные с тяжестью состояния I-II степени тяжести по Hunt-Hess (H-H),
- больные с III степенью тяжести по H-H при умеренном сосудистом спазме (скорость кровотока в средней мозговой артерии не более 200 см/сек),
- больные с тяжестью состояния III-IV степени по H-H, если тяжесть состояния обусловлена внутримозговой гематомой с развитием дислокационного синдрома.

Эндоваскулярные методы применяют с целью выключения аневризм из кровотока методами интервенционной радиологии — используют разделяемые баллон-катетеры и стенты различной конструкции. Показанием к эндоваскулярным вмешательствам являются:

- невозможность клипирования аневризм в ходе открытой операции,
- прогнозируемые технические трудности или невозможность клипирования аневризм.

Радикальность выключения аневризм из кровотока путем их клипирования достигает 98%, при эндоваскулярном вмешательстве — более 80%.

Послеоперационная летальность при разрыве аневризм колеблется от 2-3 до 20%.

Факторами риска в хирургии аневризм являются: тяжесть состояния IV-V степени по Hunt-Hess, спазм более 3-5 магистральных артерий головного мозга, линейная скорость кровотока более 200 см/сек, внутримозговая гематомы объемом более 30 мл, боковая дислокация более 10 мм, гемотампонада желудочков мозга.

Гипертензивные гематомы.

Обязательным методом исследования больного с геморрагическим инсультом является КТ головного мозга. На основании КТ гематомы подразделяют на путаменальные (латеральнее внутренней капсулы) — в 55%, таламические (медиальнее внутренней капсулы, в таламусе) — в 10%, субкортикальные (лобарные) — в 15%, в мозжечке — в 10%, и ство-

ле мозга — в 10%. При большом объеме кровоизлияния иногда трудно определить тип гематомы (смешанные кровоизлияния).

Убедительных преимуществ хирургического лечения больных с гипертензивными гематомами можно добиться только при строгом подходе к отбору пациентов на операцию. Хирургическое вмешательство при геморрагическом инсульте следует считать оправданным, если оно приводит к снижению летальности и улучшению функциональных исходов по сравнению с консервативным лечением.

Хирургическое лечение позволяет устранить компрессию и дислокацию мозга, а также окклюзионную гидроцефалию, что приводит к достоверному снижению летальности, а у некоторых больных, у которых консервативное лечение неэффективно — и к уменьшению неврологического дефицита уже в остром периоде заболевания. Отдаленные функциональные исходы при геморрагическом инсульте одинаковы независимо от вида лечения (хирургического или консервативного).

Показанием к хирургическому лечению гипертензивных гематом являются:

- латеральные гематомы объемом более 30-40 мл,
- субкортикальные гематомы объемом 20-30 мл и более,
- кровоизлияние в мозжечок объемом 15 мл и более или развитие острой окклюзионной гидроцефалии при гематомах задней черепной ямки меньшего объема,
- кровоизлияние в таламус, сопровождающееся гемотампонадой желудочков и/или окклюзионной гидроцефалией, при котором показан вентрикулярный дренаж.

Относительным противопоказанием к операции являются:

- угнетение сознания до состояния комы (оценка по шкале комы Глазго до 8 баллов),
- тяжелые соматические заболевания (почечно-печеночная недостаточность, сердечно-легочная патология в стадии декомпенсации, коагулопатии, сепсис).

Хирургическое лечение производят сразу после обследования больного и определения типа гематомы. Приоритетным в хирургическом лечении гематом является малоинвазивный метод локального фибринолиза сгустков крови и аспирации ее жидкой части с применением метода стереотаксиса, например, системы безрамной навигации. Для фибринолиза можно использовать рекомбинантную проурокиназу, тканевой активатор плазминогена. Введение фибринолитика в полость гематомы и аспирацию лизированной крови осуществляют каждые 6-12 час в зависимости от вида препарата. Продолжительность дренирования гематомы обычно длится 48-72 часа. В подостром периоде заболевания гематому можно удалять с использованием видеозендоскопии.

Послеоперационная летальность при геморрагическом инсульте достигает 20-30%, при консервативном лечении – более 50%. Факторами риска в хирургии гипертензивных гематом являются: угнетение сознания до комы, объем гематомы более 80 мл, боковая дислокация мозга более 10 мм, смешанный или медиальный тип гематом, прорыв крови в желудочки, стойкая артериальная гипертензия.

3. Состояние проблемы хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний в РФ

Потребность в хирургическом лечении нетравматических кровоизлияний определяется числом больных с САК и гипертензивными ВМГ.

САК развивается примерно у 13 человек на 100000 населения в год. По крайней мере, у половины из них причиной кровоизлияния является разрыв аневризмы головного мозга. Треть больных умирает от первого кровоизлияния в связи с обширными повреждениями головного мозга. Остальные 2/3 пациентов, перенесших первый разрыв аневризмы, подлежат хирургическому лечению. Иными словами, в популяции 1 млн человек САК наблюдается в среднем у 127 человек. У 64 из них причиной кровоизлияния является разрыв аневризмы, а хирургическому лечению подлежат 43-45 человек. В РФ число операций, которые необходимо выполнить по поводу разрыва аневризм, составляет около 6530 тысяч (табл. 1).

Показания к оперативному лечению при геморрагическом инсульте не столь определенны, как при аневризмах головного мозга. Поэтому хирургическая активность при ВМГ колеблется в широком диапазоне – от полного отказа от операции до 20% (в среднем 10%). Если в РФ ежегодно наблюдается примерно 43400 новых случаев геморрагического инсульта, то минимальное количество пациентов, которым необходимо производить операции по поводу гипертензивных ВМГ, должно составлять 4340.

В настоящее время в РФ имеется 286 нейрохирургических отделений и центров, в том числе научно-исследовательских институтов, из них в 261 оказывается помощь взрослому населению. В 2003 г. в стационарах РФ находилось 5632 больных с цереброваскулярной патологией. По поводу разрыва аневризм оперировано всего 917 пациентов (15% от минимальной потребности) и 616 больных – по поводу геморрагического инсульта (14% от минимальной потребности).

Благодаря постоянному вниманию к развитию нейрохирургической помощи больным с цереброваскулярной патологией, в последние годы число госпитализированных и оперированных пациентов понемногу стало возрастать. Так, в 2007 г. число госпитализированных достигло 12999 человек. По поводу разрыва аневризм оперировано 1278 (19,5% от минимальной потребности), по поводу геморрагического инсульта – 855 (20% от минимальной потребности).

Хотя наметилась четкая тенденция к увеличению хирургической активности при аневризмах и гипертензивных гематомах, приведенные цифры является свидетельством отсутствия системы отбора больных с нарушением мозгового кровообращения на хирургическое лечение в большинстве регионов, неподготовленности значительного числа нейрохирургических стационаров к оказанию хирургической помощи пациентам с инсультом, недостаточного числа необходимых специалистов.

Таблица 1.

Расчетное число больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями, требующих хирургического лечения по поводу разрыва аневризм и гипертензивных внутримозговых гематом в РФ

Характер патологии	Расчетное число больных с внутримозговыми кровоизлияниями	Число больных, которым требуется хирургическое лечение	Число больных, которым выполнены операции	
			2003 г.	2007 г.
Субарахноидальное кровоизлияние, аневризмы головного мозга	19600	6530	917 (15%)	1278 (19,5%)
Гипертензивные внутримозговые гематомы	43400	4340	616 (14%)	855 (20%)

Хирургическое вмешательство по поводу инсультов возможно производить только в стационарах, где имеется все необходимое диагностическое оборудование (КТ и/или МРТ, ангиографический сериограф, операционный микроскоп, система нейронавигации, микрохирургический инструментарий). В структуре этих стационаров, помимо нейрохирургического, должны быть отделения анестезиологии и реанимации с персоналом, обученным приемам нейроанестезиологии и нейрореанимации, лаборатории нейрофизиологии и УЗ-исследований.

Именно в таких стационарах (среди них НИИ СП им. Н.В. Склифосовского) в течение многих лет ведется целенаправленная работа по отбору больных с различной цереброваскулярной патологией на хирургическое лечение.

В настоящее время работа по организации хирургической помощи больным с цереброваскулярной патологией в различных регионах РФ активно ведется под руководством МЗ СР РФ в рамках федеральной программы по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, от инсульта.

Организация хирургического лечения больных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского может быть моделью для создания отделений по лече-

нию больных с цереброваскулярной патологией. В настоящее время в НИИ скорой помощи имеется опыт хирургического лечения аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния более чем у 2500 больных и гипертензивных ВМГ — более чем у 1000 пациентов. Ежегодно врачи консультативной нейрохирургической бригады в стационарах Москвы консультируют более 1700 больных с инсультом, более 500 переводят в нейрохирургическое отделение, операции по поводу нетравматических кровоизлияний производят у 200-220 пациентов. Сотрудниками отделения неотложной нейрохирургии разработаны и внедрены в практику:

- принципы отбора больных на операцию, госпитализированных в неспециализированные отделения,
- различные организационные модели оказания хирургической помощи больным с цереброваскулярной патологией,
- алгоритм диагностики больных с субарахноидальным кровоизлиянием и гипертензивными ВМГ,
- хирургическая тактика в остром периоде кровоизлияния,
- малоинвазивные методики хирургии нетравматических кровоизлияний (микрохирургия аневризм, эндоваскулярные методы лечения аневризм и артериовенозных мальформаций, безрамная нейронавигация, методы локального фибринолиза и аспирации ВМГ, видеоэндоскопия в хирургии аневризм и гипертензивных ВМГ),
- принципы нейрореанимации и интенсивной терапии при нетравматических кровоизлияниях.

С 2002 года на базе НИИ СП им. Н.В.Склифосовского организован и проводится мастер-класс в рамках европейской академии Aescular по вопросам микрохирургии аневризм, гипертензивных ВМГ и интенсивной терапии при внутричерепных кровоизлияниях. Разработана и ежемесячно реализуется учебная программа по диагностике и лечению больных с цереброваскулярной патологией (144 часа). Обучение прошли более 200 врачей из различных регионов РФ. В результате реализации обучающих программ операции по поводу нетравматических кровоизлияний с использованием современных хирургических методик стали проводить в Казани, Архангельске, Красноярске, Мурманске и др. городах.

4. Пути решения проблемы хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний в РФ

1. С учетом потребности в оперативных вмешательствах по поводу нетравматических кровоизлияний (10500 операций) необходимо, чтобы в 70-ти нейрохирургических отделениях производилось 150 операций в год. Иными словами, в каждом региональном центре в многопрофильном стационаре необходимо создавать нейрохирургическое отделение для оказания хирургической помощи больным с цереброваскулярной патологией.

2. Необходима организация консультативных нейрохирургических бригад в региональном центре или консультаций через телекоммуникационные системы для отбора больных в неспециализированных стационарах на операцию.

3. В стационарах, где проводят операции по поводу нетравматических кровоизлияний, необходима организация срочной (круглосуточной) КТ (МРТ) и ангиографической службы, нейрофизиологической лаборатории, специализированных операционных и отделений нейрореанимации, овладение нейрохирургами принципов диагностики и микрохирургии аневризм, артериовенозных мальформаций и гипертензивных ВМГ.

4. Оказание хирургической помощи больным с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями должно являться составной частью создаваемой координированной системы оказания помощи больным с инсультом в регионе с учетом демографических показателей, плотности населения, географических особенностей, имеющейся медицинской инфраструктуры. Позитивные результаты хирургии инсульта невозможны без тесного взаимодействия нейрохирургических стационаров со службой скорой медицинской помощи, неврологическими, реанимационными, диагностическими и реабилитационными отделениями.

5. На базах ведущих нейрохирургических клиник, активно занимающихся проблемой хирургии инсультов, необходимо организовывать постоянно действующие мастер-классы по вопросам лечения цереброваскулярной патологии.

ОСНОВЫ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Луфт В.М.

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе

Не вызывает сомнения тот факт, что трофический гомеостаз вместе с кислородным обеспечением составляет основу жизнедеятельности организма человека и кардинальное условие преодоления многих патологических состояний. При этом поддержание трофического гомеостаза, наряду с его внутренними факторами, определяется не только возможностью и реальностью получения организмом необходимых для жизнеобеспечения питательных субстратов, но и способностью оказывать необходимое влияние на ассимиляцию поступающих в организм питательных веществ. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между трофической обеспеченностью тяжело больных (пострадавших) и их летальностью — чем выше энергетический и белковый дефицит, тем чаще наблюдается у них тяжелая полиорганная недостаточность и летальный исход.

Острые нарушения мозгового кровообращения, также как и тяжелые черепно-мозговые травмы (ЧМТ), зачастую сопровождаются стойким и длительным нарушением сознания, что на длительное время полностью исключает возможность естественного перорального приема воды и пищи. Вместе с тем хорошо известно, что инсульты (особенно геморрагический) и тяжелые ушибы головного мозга относятся к группе патологических состояний, часто протекающих с выраженными явлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма, основой которых является метаболическая дезорганизация и дисфункция трофической цепи организма.

Известно, что в основе развивающейся метаболической дезорганизации лежат глюкокортикоидный и цитокиновый кризисы, симпатический гипертонус с последующим катехоламиновым истощением, деэнергизацией и дистрофией клеток, а также циркуляторные нарушения с развитием гипоксического гипозергоза. Это сопровождается повышенным распадом белков, активным глюконеогенезом, истощением соматического и висцерального пулов белка, снижением толерантности к глюкозе, активным липолизом и избыточным образованием свободных жирных кислот, а также кетоновых тел. Представленный далеко неполный перечень метаболической дезорганизации может существенно снижать эффективность лечебных мероприятий, а нередко, при отсутствии соответствующей коррекции возникающих метаболических нарушений,

вообще приводить к их полной нейтрализации со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Именно в этой связи отсутствие своевременно назначенной адекватной клиническому состоянию больных нутриционной поддержки (НП) приводит к быстро прогрессирующему снижению их адаптационно-приспособительных резервов и истощению. Идеологической основой раннего назначения больным с острым нарушением мозгового кровообращения и ушибами головного мозга активной НП является необходимость с одной стороны адекватного обеспечения организма всеми необходимыми питательными веществами, для чего требуется не менее 76 нутриентов, 45-52 из которых являются эссенциальными, а с другой – потребность минимизировать и максимально быстро купировать развивающийся у них синдром гиперметаболического гиперкатаболизма.

Так, например, если в обычных условиях при отсутствии каких-либо значимых метаболических нарушений действительный расход энергии (ДРЭ) у больных, как правило, составляют в среднем 25-30 ккал/кг в сутки, то при тяжелых инсультах и ушибах головного мозга ДРЭ может достигать 40-45 ккал/кг в сутки. Одновременно у этой категории пациентов существенно возрастают и суточные потери азота, достигая 20-30 г/сут, что эквивалентно потере 125-190 г белка. Это в 2-3 раза превышает среднесуточные потери азота у здорового человека, составляющие в обычных условиях 10-11 г/сут. В то же время, следует отметить, что за дефицит 1 г азота (6,25 г белка) организм больного расплачивается 25 г собственной мышечной массы. По сути дела, в подобных условиях развивается активный процесс аутоканнибализма, невмешательство в который приводит быстро к истощению пациента.

Сегодня мы можем констатировать, что недостаточность питания пациентов – это более медленное выздоровление, угроза развития различных осложнений, более длительное пребывание в стационаре, более высокие расходы на их лечение и реабилитацию, а также более высокая летальность больных.

Нутриционная поддержка – это комплекс мероприятий направленных на оптимизацию соответствующих структурно-функциональных и метаболических взаимоотношений в организме больных в интересах сохранения должного трофического гомеостаза и адаптационных резервов организма. К НП относят особые методы субстратного обеспечения пациентов, отличающиеся от естественного традиционного лечебного питания с использованием натуральных продуктов:

- сипинг – пероральное потребление современных искусственно созданных высокобиологически ценных питательных смесей (ПС) в жидком виде (частичный, как дополнение к основному рациону или полный – потребление только ПС);

- зондовое питание, осуществляемое через назогастральный или назоинтестинальный зонд, а при необходимости длительного искусственного питания больных (более 4–6 недель) — через гастро- или энтеростому;
- парентеральное питание, которое может проводиться через периферическую или центральную вены.

Основными принципами НП являются:

1. **Своевременность** ее назначения — какексию легче предупредить, чем лечить;

2. **Адекватность** — назначение искусственного питания, сообразуясь не только (и даже не столько) с реальными потребностями больных, но и с метаболическим ответом организма на субстратную нагрузку (много — не значит очень хорошо!);

3. **Оптимальность** — проведение активной НП до стабилизации основных показателей трофологического статуса и (или) восстановления возможности адекватного питания больных естественным путем.

В настоящее время НП рассматривается как приоритетный и обязательный компонент базисной интенсивной терапии любой категории тяжело больных (пострадавших) пациентов.

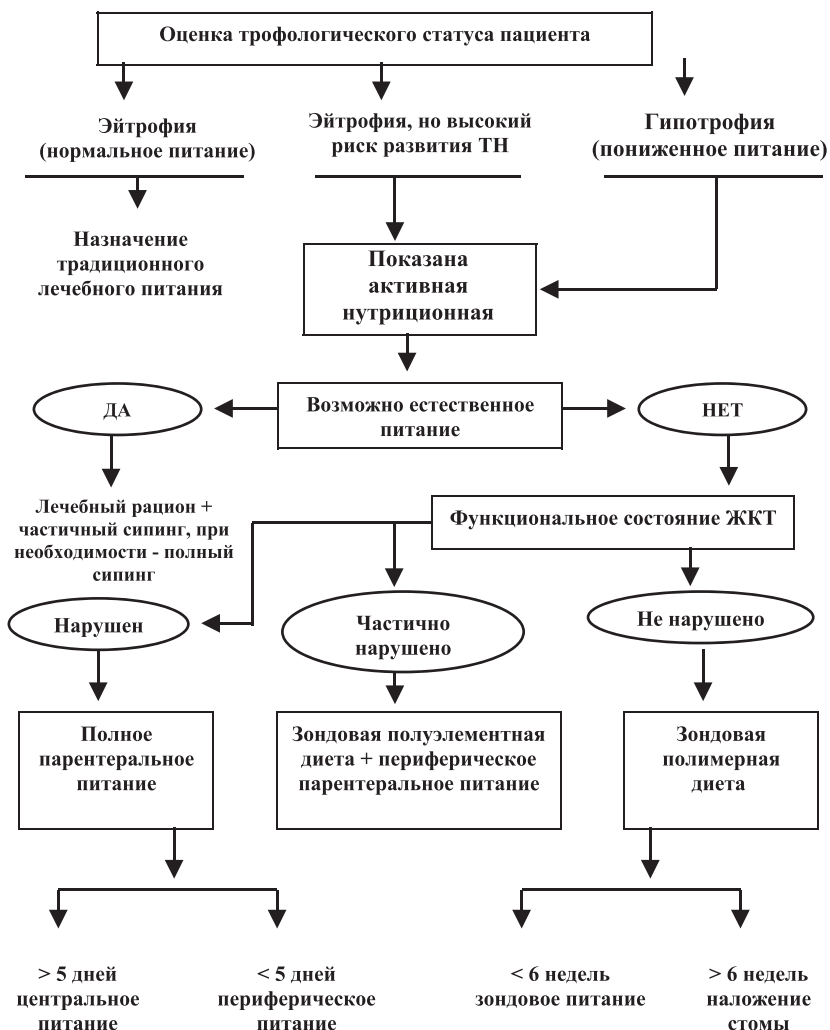
При выборе того или иного метода ИЛП больных (схема 1) во всех случаях предпочтение следует отдавать более физиологичному энтеральному питанию (ЭП), так как парентеральное питание, даже полностью сбалансированное и удовлетворяющее потребностям организма, не может предотвратить определенные нежелательные последствия со стороны ЖКТ.

Необходимо учитывать, что регенераторная трофика слизистой оболочки тонкой кишки на 50%, а толстой — на 80% обеспечивается за счет внутрипросветного субстрата (эпителий кишечника обновляется каждые 3–е суток).

Длительное отсутствие в кишечнике (более 3-х суток) пищевого химуса сопровождается явлениями мальдигестии, дистрофией и атрофией слизистой оболочки и нарушением ее барьерной функции, а также восходящей контаминацией условно-патогенной микрофлоры в проксимальные отделы тощей кишки. Это приводит к активной чрезпортальной и чрезлимфатической транслокации микробов и их токсинов в кровь, что, с одной стороны, провоцирует чрезмерную продукцию провоспалительных цитокинов (SIRS), а с другой — вызывает истощение моноцитарно-макрофагальной системы и существенно повышает риск инфекционных осложнений

Схема 1

Алгоритм выбора тактики нутриционной поддержки.



Именно в этой связи, раннее назначение и проведение соответствующей энтеральной терапии (поддержки), составной частью которой является и минимальное введение в ЖКТ питательных субстратов, позволяет не только сохранить структурную целостность и полифункциональную деятельность ЖКТ, но и существенно улучшить результаты интенсивной терапии тяжело больных (пострадавших) пациентов. **В настоящее время на практике широко реализуется принцип: «если желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) работает, используйте его, а если нет – заставьте его работать».**

Вместе с тем введение питательных веществ через ЖКТ более физиологично, не требует строго стерильных условий, не вызывает опасных для жизни осложнений и существенно (в 4-6 раз) дешевле, по сравнению с парентеральным питанием.

Необходимо отметить, что ранняя реализация ЭП может иметь определенные трудности. Это обусловлено тем, что ЖКТ является одной из главных мишеней постагрессивной реакции организма любого происхождения (ранение, травма, операция и т.д.) за счет воздействия на него целого ряда как первичных, так и вторичных неблагоприятных факторов. Это может приводить к явлениям гастро-энтеростаза и развитию синдрома острой кишечной недостаточности (ОКН), что сопровождается выключением тонкой кишки из обменных процессов.

Именно в этой связи следует помнить, что основными методами профилактики ОКН являются:

- оптимальная ранняя декомпрессия желудка, а при необходимости и тощей кишки;
- настойчивое проведение кишечного лаважа глюкозо-электролитными (ГЭР) химусподобными растворами, а также активной энтеросорбции (смекта, неосмектин, энтеросгель и др);
- включение с целью обеспечения местной внутрикишечной цитопротекции в состав ГЭР субстратных антигипоксантов (сукцинат, фумарат) и антиоксидантов (глутамин, аскорбиновая кислота, токоферол), а также омега-3 жирных кислот;
- раннее назначение минимального (200-300 мл/сут) энтерального питания.

При выборе того или иного доступа для зондового введения ПС желудочный вариант всегда является наиболее предпочтительным, так как это позволяет поддерживать моторно-эвакуаторную функцию желудка (физиологическая стимуляция желудочного пейсмейкера) и обеспечивает местную цитопротекцию слизистой (профилактика острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой). При этом происходит физиологическая стимуляция эндокринной системы ЖКТ и более адекватная подготовка пищевого химуса к последующему более эффективному ферментативному гидролизу в тонкой кишке. Наиболее полное гомеостазирование энтеральной среды происходит при гастродуоденальном варианте введения ПС!

Тест-проба для оценки исходной моторно-эвакуаторной функции желудка.

Важным моментом для выбора рационального доступа и оптимального протокола энтеральной терапии является исходная **оценка состояния моторно-эвакуаторной функции желудка** в ранний постагрессивный период. С этой целью нами была разработана и апробирована нижеприведенная тест-проба.

При отсутствии абсолютных противопоказаний к энтеральным инфузиям, связанных, прежде всего, с нарушением целостности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изначально через назогастральный зонд желудок промывается холодной кипяченой водой или ГЭР. Далее, в желудок вводится болюс ГЭР или физиологического раствора в объеме 200 мл, зонд перекрывается на один час. После этого осуществляют контроль имеющегося остатка путем пассивной или активной аспирации желудочного содержимого. При объеме остатка менее 100 мл (менее 50% введенного объема), эвакуаторная функция желудка признается удовлетворительной, что позволяет начинать капельное введение через назогастральный зонд химусподобного ГЭР со скоростью 100 мл в час с периодическим (раз в 3 часа) контролем остатка.

При наличии отрицательной тест-пробы (сброс по зонду в течение часа составляет более 50% объема введенного раствора) повторно вводится болюс объемом 200 мл ГЭР, но уже с добавлением 300 мг эритромицина, обладающего выраженной прокинетической активностью на все отделы ЖКТ. Повторные болюсы по 200 мл с добавлением 300 мг эритромицина могут вводиться еще дважды в течение дня. При наличии неоднократного отрицательного результата в течение ближайших 2-х суток, что свидетельствует о наличии стойкого гастростаза, в начальный отдел тощей кишки эндоскопически устанавливается второй (назоинтестинальный) зонд, через который реализуются все мероприятия местной энтеральной терапии. Параллельно с этим через назогастральный зонд следует продолжать активную стимуляцию желудочного водителя ритма.

Данная методика была многократно использована нами у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, а также повреждением головного мозга. Было выявлено, что в первые 6-12 часов после получения тяжелой сочетанной травмы у 76% пострадавших моторно-эвакуаторная функция желудка (МЭВЖ) была состоятельной, что позволило эффективно осуществить раннюю назогастральную гидратацию пострадавших и снизить у них объем внутривенных вливаний почти на треть. На фоне проводимой местной терапии на вторые сутки с момента получения травмы МЭФЖ полностью восстановилась у 92% пациентов.

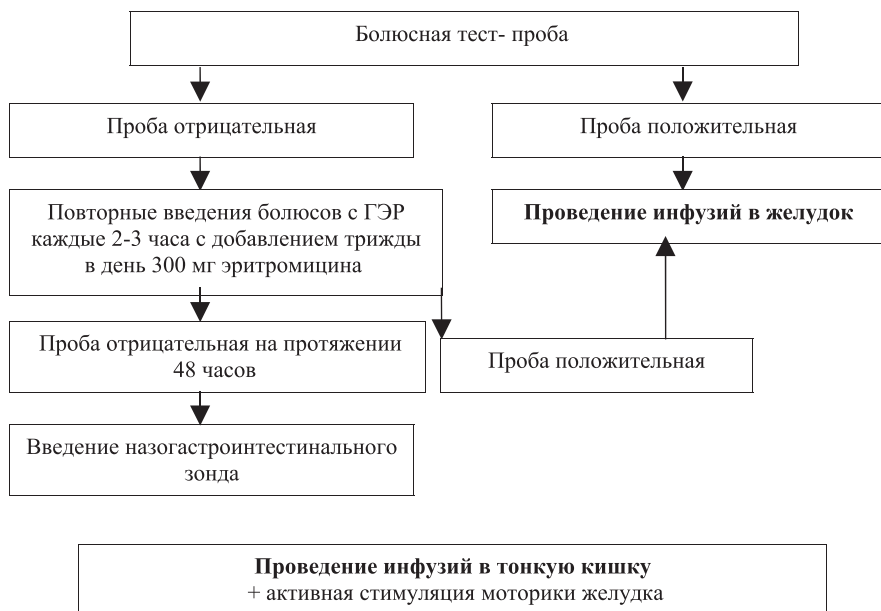
При сочетанных травмах с преимущественным тяжелым повреждением головного мозга в первые 6-12 часов МЭФЖ оказалась состоятельной только у 28% пострадавших. Несмотря на активно проводимую местную стимуляцию желудочного пейсмекара на вторые сутки МЭФЖ восстанавливалась только у 69% пациентов. Нами было отмечено, что если на протяжении ближайших трех суток после получения пострадавшими тяжелой ЧМТ не удавалось восстановить МЭФЖ, то у большинства из них наблюдался летальный исход.

Использование столь простой в применении методики позволяет оценить состояние моторно-эвакуаторной функции желудка в ранний по-

стагрессивный период для решения вопроса о возможности проведения ранней энтеральной терапии в полном объеме через назогастральный зонд. Алгоритм проведения изложенной тест-пробы представлен на схеме 2

Схема 2

Алгоритм тест-пробы для оценки состояния моторно-эвакуаторной функции желудка



Для обеспечения структурной целостности и полифункциональной деятельности ЖКТ в ранний постагрессивный период весьма большое значение имеет назначение **минимального энтерального питания** с использованием современных полимерных или олигомерных (полуэлементных) энтеральных питательных смесей (ПС) в виде ограниченного по объему (около 300 мл.) болюсного (по 50 мл x 6 р/день) или капельного (20-30 мл/час) их введения в желудок или кишку. Следует отметить, что минимальное энтеральное питание, прежде всего, нацелено на обеспечение внутрипросветной трофики ЖКТ («питание кишечника») и не обеспечивает необходимые субстратные потребности организма.

Раннее назначение минимального энтерального питания, как обязательной составляющей энтеральной поддержки (терапии), является не только активатором моторной активности ЖКТ, но и важнейшим стимулом для роста и регенерации слизистой оболочки кишечника, своеобразным регулятором ферментативной активности пищеварительных соков, процессов секреции и экскреции, а также стимулом для выработки ин-

тестинальных гормонов, обеспечивающих последующую ассимиляцию нутриентов по всей трофической цепи. Это возможность относительно быстрой постагрессивной реабилитации ЖКТ.

Краткий протокол НП больных с острым нарушением мозгового кровообращения и тяжелой ЧМТ

При остром нарушении мозгового кровообращения и тяжелой ЧМТ, сопровождающихся стойкими нарушениями сознания, всем пострадавшим вводится назогастральный зонд, необходимый для декомпрессии и контроля отделяемого желудочного содержимого. Для решения вопроса о возможности назогастрального введения жидкости и нутриентов проводится болюсная тест-проба (см. схему 2). Если эвакуация из желудка не нарушена (тест-проба положительная), следует сразу начинать вводить через назогастральный зонд химусподобный ГЭР (Регидрон, Оралит и др.) с постепенно нарастающей скоростью (100-125-150 мл/час) и обязательным контролем остатка каждые 2 часа в течение первых суток. Это позволяет не только поддерживать моторно-эвакуаторную функцию желудка, но и осуществлять физиологическую регидратацию пострадавших без существенного риска их гипергидратации (гомеостазирующая функция тонкой кишки тесно взаимосвязана с ОЦК).

При явлениях развивающегося гастродуоденостаза, зачастую имеющего место в острый период развития тяжелого инсульта или тяжелой ЧМТ (первые 2-3-ие суток), важная роль принадлежит настойчиво проводимой адекватной энтеральной терапии, направленной не только на скорейшее восстановление желудочно-кишечной моторики, но и на обеспечение морфо-функциональной целостности ЖКТ. Активная гастроэнтеропрогективная терапия предполагает периодические (раз в 3-4 часа) промывания желудка прохладной водой (стимуляция желудочного пейсмекера, удаление агрессивной желудочной среды) с введением на 1 час болюса физиологического раствора в объеме 200 мл, с добавлением энтеросорбентов (Смекта, Полисорб, Неосмектин и др.), антигипоксантов (янтарная кислота – 1 г) и антиоксидантов (витамин С – 1 г, витамин Е – 800 мг) с последующей адекватной декомпрессией в течение 2-3 часов. В состав вводимого болюса 2-3 раза в день показано введение эритромицина (по 300 мг), обладающего выраженной прокинетической активностью. Применяются также и другие прокинетики (мотилиум, церукал, реглан).

К окончанию первых суток подключается минимальное энтеральное питание в объеме 200-300 мл/сут полимерной изокалорической ПС (Нутризон Стандарт, Нутриэн Стандарт, Клинутрен, Фрезубин Оригинал и др.), а при плохой ее переносимости – олигомерной ПС (Пептисорб, Пептамен и др.). Медленное введение указанных ПС со скоростью 30-40 мл/час обеспечивает внутрислизистую трофику слизистой оболочки, поддерживает регенерацию эпителиоцитов и способствует сохранению ее

барьерной функции. Следует также отметить, что раннее введение в желудок ПС является эффективным средством профилактики острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки.

Важной составляющей энтеральной терапии является сохранение и поддержка должного кишечного микробиоценоза. Это достигается путем раннего назначения пробиотиков (Биобактон, Линекс, Пробифор и др.) и пребиотиков (Пектин, Лактулоза и др.). Следует учитывать, что пребиотическим эффектом обладают ПС, содержащие в большом количестве преимущественно растворимые (ферментируемые) пищевые волокна (Диазон, Нутризон Энергия с пищевыми волокнами и др.).

Сохраняющиеся, не смотря на проводимую энтеральную поддержку, в течение первых 2-х суток нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка являются показанием для эндоскопической установки в начальный отдел тощей кишки еще и назоинтестинального зонда, т.к. ее функциональная способность, как правило, остается удовлетворительной. При этом желудочный зонд используется не только для декомпрессии, но и для дальнейших активных мероприятий, направленных на восстановление функциональной способности желудка. Проводимая при этом назоинтестинальная гидратация и нарастающее по объему энтеральное питание этих больных позволяют не только наращивать субстратное обеспечение организма и профилактировать риск энтерогенно обусловленного инфицирования больных, но и вторично активировать моторную функцию желудка.

В связи с тем, что данная категория пациентов имеет повышенный риск аспирации желудочного содержимого, введение у них ПС в течение первых 4-5 дней лучше осуществлять в медленно нарастающем объеме (30-60-90-120 мл/час) с дневными 30-минутными перерывами каждые 4 часа и 6-8 часовым ночным перерывом, а также обязательным контролем имеющегося остатка перед очередным возобновлением введения ПС. При полной стабилизации моторно-эвакуаторной функции желудка возможен переход к болюсному введению ПС (рекомендуемый болюс не более 250-300 мл).

Субстратное обеспечение пострадавших, находящихся в нестабильном состоянии, должно осуществляться на уровне основного обмена – энергия 20-25 ккал/кг/сут, белок 1-1,2 г/кг в сутки. По мере стабилизации состояния объем субстратного обеспечения следует увеличить, т.к. тяжелые инсульты и ЧМТ относятся к группе патологических состояний, сопровождающихся выраженными явлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма – энергия 30-40 ккал/кг, белок 1,5-1,8 г/кг в сутки. В период стабильного гиперкатаболизма этим пострадавшим больше показано назначение полимерных гиперкалорических гипернитрогенных ПС (Нутризон Энергия, Нутризон Энергия с пищевыми волокнами, Фрезубин Энергия и др.). Для адекватной гидратации пациентов необходимо

введение жидкости из расчёта – не менее 25% от объёма применяемой ПС.

Особое внимание у больных с тяжелыми инсультами и ЧМТ следует уделять контролю за содержанием в крови глюкозы, так как стойкая гипергликемия (выше 7-8 ммоль/л) в условиях локальной ишемии может провоцировать развитие местного лактат-ацидоза, усугубляющего отек мозга. В таких случаях показано назначение ПС с низким гликемическим индексом (Диазон, Клинутрен Диабет и др.). При стойко сохраняющихся явлениях гипергликемии назначается инсулинотерапия.

При необходимости относительно длительного зондового питания (более недели) следует использовать силиконовые (до 4-х недель) или полиуретановые (до 6 недель) зонды, при прогнозируемой потребности в зондовом питании более 4-6 недель показано наложение перкутантной эндоскопической гастростомы.

При невозможности оптимального субстратного обеспечения пострадавших через энтеральный доступ в течение ближайших 4-5 дней показано назначение смешанного (энтерально-парентерального), а в ряде случаев (несостоятельность пищеварительной функции) и полного малообъемного парентерального питания.

По мере восстановления сознания пострадавшего и глотательной функции, после предварительного пробного перорального потребления ПС, зонд удаляется и на 1-2 дня назначается полный сипинг с последующим переходом на соответствующий лечебный рацион. При этом в интересах более ранней реабилитации пострадавших в восстановительный период показано дополнительное пероральное применение специально предназначенных для этих целей сбалансированных питательных смесей в течение еще 2-4 недель (Нутридринк, Фортикер и др.). В случаях наличия сохраняющейся умеренной бульбарной дисфагии для перорального питания больных следует использовать специальную желеобразную ПС Фортикрем, содержащую специальный загуститель, усиливающий глотательный рефлекс.

Краткая фармаконутриентная характеристика ПС, зарегистрированных в России.

В настоящее время в России зарегистрировано достаточно большое количество ПС (более 75), предназначенных для энтерального питания больных, которые различаются по химическим и физическим свойствам, а также по содержанию энергии и белка. Классификация ПС для энтерального питания больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация современных ПС для энтерального питания больных

По химическому составу	По физическим свойствам	По содержанию энергии	По содержанию белка
1. Полимерные: - без ПВ - содержащие ПВ 2. Олигомерные 3. Метаболически направленные: - при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии - при печеночной недостаточности - при почечной недостаточности - при дыхательной недостаточности 4. Модульные	1. Порошкообразные 2. Жидкие, готовые к употреблению: - эмульсии - суспензии	1. Изокалорические 1 мл – 1 ккал 2. Гипокалорические 1 мл < 1 ккал 3. Гиперкалорические 1 мл > 1 ккал	1. Изонитрогенные 35-50 г/л белка 2. Гипонитрогенные Менее 35 г/л белка 3. Гипернитрогенные Более 50 г/л белка

Примечания: ПВ – пищевые волокна.

В таблицу не включены:

- глюкозо-электролитные химусподобные ПС (Глюкосалан, Регидрон, Гастролит и др.), используемые для раннего восстановления гомеостатирующей функции тонкой кишки и поддержания водно-электролитного баланса организма;
- химически точные ПС, не имеющие регистрации в России.

1. Полимерные сбалансированные ПС (ППС). Составляют основную (базисную) группу энтеральных ПС, предназначенных для перорального или зондового питания различных категорий пациентов. Позволяют длительное время осуществлять субстратное обеспечение организма по всем направлениям. Различают ППС без ПВ (Нутризон, Нутризон Энергия, Нутриэн Стандарт, Берламин Модуляр, Клинутрен Оптимум, Нутрикомп Стандарт и др.) и содержащие ПВ, созданные по принципу «все включено» (Нутризон Энергия с ПВ, Фрезубин Оригинал с ПВ и др.). Несмотря на то, что указанные выше ППС относятся к одной группе, при их выборе (особенно при необходимости проведения относительно длительного ЭП) следует обращать внимание на макро- и микронутриентный состав, т.к. они имеют некоторые отличия, что предполагает, при прочих равных условиях, возможность их дифференцированного применения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Так, например, при выраженных явлениях гиперкатаболизма (ЧМТ, инсульт, тяжелая политравма, ожоги, сепсис и др.), когда имеют место значительные потери энергии и азота, более предпочтительны ПС с высоким содержанием энергии и белка (Нутризон Энергия, Фрезубин ВП Энергия и др.). При явлениях нарушенного пищеварения и печеночной недостаточности, в отсутствии специализированного клинического питания, более показаны ПС, содержащие сывороточные белки (Нутриэн Стандарт) или белки сои, которые относительно легко перевариваются и имеют относительно большее количество аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин), чем казеинаты. При тенденции к нарастающей азотемии и при отсутствии специальных метаболически направленных ПС типа «Нефро или Ренал» более показано использование ПС с относительно низким содержанием белка (Берламин Модуляр).

Стандартные ППС имеют определенные количественные и качественные различия и в содержании углеводов. Так, например, наименьший процент энергии, приходящийся на углеводы, имеется в Нутризонах (49%) и МД Мил Клинипите (45%), а наибольший – в Берлаmine Модуляр (57%). При прочих равных условиях, в случаях наличия у больных дыхательной недостаточности предпочтение следует отдавать полимерным ПС с наименьшим содержанием углеводов, повышающих потребность организма в кислороде (именно углеводы имеют наиболее высокий дыхательный коэффициент).

Весьма позитивным в развитии клинической нутрициологии явилось **создание ПС по типу «все включено»**, где наряду с незаменимыми нутриентами содержатся и высокомолекулярные растительные полисахариды (пищевые волокна). Последние обладают достаточно широким спектром физиологических эффектов: способствуют оптимизации моторно-эвакуаторной активности ЖКТ; влияют на скорость всасывания нутриентов в кишечнике; адсорбируют токсические соединения, желчные кислоты и холестерин; являются пищевым источником для кишечных бактерий, обладая тем самым бифидо- и лактогенным действием (пребиотический эффект); являются дополнительным источником энергии, благодаря образованию, вследствие микробного гидролиза, жирных короткоцепочечных кислот (ацетат, пропионат, бутират); оказывают местный трофический и противовоспалительный эффект, способствуя лучшей регенерации эпителиоцитов кишечника.

Различают растворимые (ферментируемые) и нерастворимые (неферментируемые) ПВ. Растворимые ПВ (пектины, инулин, олигофруктоза) хорошо растворяются в воде и ферментируются микробной флорой (пребиотический эффект), не создавая значимой массы в кишечнике. Нерастворимые ПВ (гемицеллюлоза, целлюлоза, лигнин, устойчивые крахмалы), наоборот, не растворяются в воде, плохо или совсем не ферментируются кишечной флорой и образуют массу в кишечнике. С по-

зиций рационального питания считается, что человеку необходимо потреблять не менее 10-15 г клетчатки на 1000 ккал, причем в структурном отношении на растворимые пищевые волокна должно приходиться не менее 30%.

Основными показаниями для применения стандартных полимерных смесей с ПВ являются: длительное (более 10 дней) энтеральное питание, пролонгированная (более недели) антибактериальная терапия, планируемая или проводимая химио- и лучевая терапия, кишечный стаз, диарея, как проявление синдрома избыточной тонкокишечной микробной контаминации или запор на фоне проводимого зондового питания. В то же время, необходимо помнить, что применение ПС с ПВ (особенно с большим содержанием нерастворимой клетчатки) не рекомендуется при выраженных нарушениях абсорбции, при подготовке к операции на кишечнике, после колонэктомии, при наличии интестинальных свищей, а также при необходимости подавления моторики кишки.

При анализе макронутриентного состава ПС не меньшее значение имеет **и качественная характеристика жиров**, являющихся источником фосфолипидов, холина, холестерина, незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевая и α -линоленовая), а также жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Жиры имеют наименьший дыхательный коэффициент (0,7). Как известно, основную часть жиров составляют триглицериды жирных кислот (ЖК), которые подразделяются на длинноцепочечные (ДЦТ), представляющие собой сочетание насыщенных и ненасыщенных ЖК, и среднецепочечные триглицериды (СЦТ), содержащие только насыщенные ЖК. ДЦТ перевариваются под воздействием желчных кислот и липазы, а СЦТ относительно быстро всасываются без ферментативного гидролиза и включаются в энергетический обмен (их окисление происходит в 1,5 раза быстрее, чем окисление длинноцепочечных ЖК). Однако следует учитывать, что СЦТ не содержат эссенциальные полиненасыщенные ЖК и при их окислении образуется несколько меньшее количество энергии (1 г – 8 ккал).

ЖК подразделяются на насыщенные, мононенасыщенные (ω -9) и полиненасыщенные. К последним относятся ω -6 (линолевая, арахидоновая и докозатетраеновая) и ω -3 (α -линоленовая, эйкозопентаеновая, докозапентаеновая и докозагексаеновая) ЖК. Установлено, что линолевая кислота является предшественником провоспалительных и прокоагулянтных биологически активных веществ (простагландины, тромбоксан А1 и А2). Альфа-линоленовая кислота, напротив, обладает противовоспалительным и дезагрегационным действием. Поэтому, соотношение ω -6: ω -3 в клиническом питании должно быть меньше, чем в питании здоровых людей. На основе научных данных и клинических исследований было определено наиболее оптимальное соотношение между линолевой и α -линоленовой жирными кислотами равное 5:1, которое в настоящее

время и рекомендуется Европейским Обществом Парентерального и Энтерального Питания (ESPEN).

Таким образом, при выборе ППС следует обращать внимание не только на количественное содержание жиров, но и на их качественный состав. Так, например, при изначально плохой переносимости стандартных ПС, содержащих только ДЦТ, у некоторых больных, например, с кишечной диспепсией, стеатореей, целесообразно некоторое время использовать стандартные ППС, жировая составляющая которых представлена смесью ДЦТ и СЦТ. Лишь при их непереносимости показано временное назначение олигомерных (полуэлементных) ПС. По мере восстановления пищеварительной функции более целесообразно использовать ПС, содержащие в качестве основной жировой составляющей только ДЦТ, являющиеся основными донаторами незаменимых ЖК.

Не меньшее жизненно важное биологическое значение имеют также **витамины и минеральные вещества**, являющиеся кофакторами или составной частью многих ферментов и гормонов, оказывающих регуляторное воздействие на подавляющее большинство происходящих в организме биохимических процессов. Следует отметить, что все ППС содержат полный набор эссенциальных микронутриентов.

2. Олигомерные (полуэлементные) сбалансированные ПС – содержат гидролизаты белка, легко усваивающиеся среднецепочечные триглицериды, высокогидролизный мальтодекстрин, а также все незаменимые микронутриенты (жидкий готовый к применению Пептисорб и порошкообразные Нутриэн Элементаль, Пептамен, Нутрилон Пепти, Альфаре и др.). Предназначены для энтерального питания в качестве основной ПС при нарушениях как внутриполостного (малдигестия), так и пристеночного (малабсорбция) пищеварения. **Основным показанием для их назначения является плохая переносимость большими полимерных ПС.** Наиболее часто это наблюдается при холестазе любого происхождения, недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хр. панкреатит, муковисцидоз), портальной гипертензии, при синдроме экссудативной энтеропатии (целиакия, кишечная липодистрофия, кишечная лимфангиоэктазия, кишечная лимфома) и синдроме короткой кишки, при тяжелом энтерите и тяжелых воспалительных заболеваниях толстой кишки (болезнь Крона, НЯК).

Вместе с тем, следует учитывать, что относительно длительное применение олигомерных ПС сопровождается угнетением выработки не только собственных ферментов ЖКТ (детренирующий эффект), но и кишечных гормонов, оказывающих прямое влияние как на деятельность всего пищеварительно-транспортного конвейера, так и последующую ассимиляцию нутриентов. Наряду с этим олигопептиды могут являться питательным субстратом для условно патогенной кишечной микрофлоры, способствуя ее избыточному росту.

Из указанных олигомерных ПС наибольшая степень гидролиза белка имеется в Пептисорбе (20% - аминокислоты, 26% - это ди-, три- и тетрапептиды, еще 25% - это олигопептиды с длиной цепочки от 5 до 9 аминокислот), что обеспечивает их наилучшую биодоступность в условиях нарушенного пищеварения. Наряду с этим в Пептисорбе существенно уменьшена жировая составляющая ПС (1,7 г / 100 мл), что крайне важно при синдроме нарушенного пищеварения, при котором в первую очередь страдает переваривание жиров (стеаторея). Жировая составляющая ПС на 50% представлена СЦТ и обогащена полиненасыщенными ЖК в оптимальном соотношении между омега-6 и омега-3 ЖК, что исключает их дефицит даже при длительном ее использовании.

Данная ПС содержит полный набор всех эссенциальных микронутриентов с повышенным содержанием антиоксидантов (включая каротиноиды), железа, цинка и хрома. Жидкая готовая к употреблению ПС Пептисорб имеет строго стандартизированный состав и низкий риск контаминации. Первый опыт ее применения у больных с выраженными нарушениями пищеварительной функции свидетельствует о высокой ее эффективности.

3. Специальные метаболически направленные (органоспецифические) ПС — имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений, которые обусловлены той или иной органной недостаточности. Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции имеющейся метаболической дисфункции.

Нарушения углеводного обмена сравнительно часто наблюдаются среди больных с инсультами и тяжелыми ушибами головного мозга. Показано, что постоянный мониторинг и поддержание гликемии на уровне 4 – 7 ммоль/л существенно улучшает исходы лечения реанимационных и хирургических больных.

При нарушениях углеводного обмена широко используются специализированные метаболически направленные ПС (Диазон, Нутриэн Диабет, Клинутрен Диабет, Нутриком Диабет). Следует отметить определенные преимущества жидкой готовой к употреблению ПС Диазон, к которым относятся: строго стандартизированный состав и осмолярность, низкий риск контаминации и наименьший, по сравнению с другими аналогичными ПС, гликемический индекс (17); наиболее высокое содержание антиоксидантов (цитопротекция), хрома и марганца (повышают чувствительность инсулиновых рецепторов клеток к инсулину), фолиевой кислоты и вит. В12 (профилактика микроангиопатий), наличие 6-ти видов пищевых волокон, 80% из которых являются растворимыми (преобладающий пребиотический и трофический эффекты, более хорошая текучесть).

Печеночная недостаточность. Характеризуется катаболической направленностью обмена, аминокислотным дисбалансом (снижение пула

разветвленных и повышение количества ароматических аминокислот и метионина), нарастающей гипопротеинемией и саркопенией, лабильной гликемией на фоне инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией и гипохолестеринемией.

Специально предназначенные для этих больных ПС типа «Гепа» имеют высокое содержание незаменимых аминокислот и, прежде всего, с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин 9:5:4) и низкое содержание ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана) и метионина (Нутриэн Гепа, Гепамин). Так, например, Нутриэн Гепа содержит до 45% разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) и пониженное до 2% - ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан).

Почечная недостаточность. Во всех ПС, предназначенных для применения при почечной недостаточности, существенно снижено содержание калия, натрия, фосфора и витамина D. Меньшее содержание белка, например, в ПС Нутриэн Нефро (26 г/л), позволяет в большей степени рекомендовать ее больным в додиализный период, и наоборот, при проведении диализа, когда возрастают потребности в белке, предпочтительнее ПС Нутрикомп Ренал (белок 46 г/л).

При выраженной дыхательной недостаточности могут применяться ПС с меньшим содержанием углеводов, имеющих высокий дыхательный коэффициент, и повышенным содержанием антиоксидантов (ретинол, токоферол, каротиноиды, аскорбиновая кислота, селен). В определенной степени этим требованиям отвечает специализированная ПС Нутриэн Пульмо, в которой существенно уменьшена доля углеводов (до 30% небелковых калорий) и существенно увеличена доля жиров (70% небелковых калорий), причем 50% жировой составляющей приходится на среднецепочечные триглицериды. Считается, что применение этой ПС способствует снижению дыхательного коэффициента и кислородного запаса организма.

4. Модульные ПС. Представляют собой обогащенный концентрат одного или нескольких макро- или микронутриентов (Супро 760, Берламин МЦТ модуль, Берламин Протеиновый модуль, Глутаминовый модуль, Нутринор и др.). При этом необходимо сразу отметить, что модульные ПС не являются сбалансированными и не должны применяться для зондового питания в качестве самостоятельной энтеральной диеты. Они могут использоваться в качестве дополнения к сбалансированному ПС с целью изменения, например, макронутриентного состава (повышение содержания белка или энергетической ценности), а также в качестве дополнительного источника питания к обычному лечебному рациону для повышения его биологической ценности.

Совершенно очевидно, что жидкие, готовые к употреблению ПС имеют целый ряд преимуществ перед порошкообразными. К таковым,

прежде всего, относятся стерильность, строго стандартизированные состав и осмолярность, а также низкий риск ее микробной контаминации. Именно эти составляющие являются наиболее слабым местом при приготовлении ПС из порошка.

Рекомендуемая литература.

1. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курьгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: Спец. литература, 1996. - 330 с.
2. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине.- СПб – Екатеринбург, 2003. – 325 с.
3. Луфт В.М. Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного применения.//Ж. Клиническая анестезиология и реаниматология, 2007.-Т.4.-№ 5, С. 1-15
4. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии/ под ред. Ермолова А.С. и Абакумова М.М.. – М.: НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, 2001. – 388 с.
5. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии).- М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002- 572 С.
6. Основы клинического питания/ Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания. Петрозаводск, «ИнтелТек», 2003 – 412 с.
7. Попова Т.С., Шестопапов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. – М.: «М-Вести», 2002 - 319 с.
8. Рекомендации по парентеральному и энтеральному питанию для взрослых. Австрийское Общество Клинического Питания. Вена, АКЕ, 2003 – 94 с. .

МАЛЫЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ВНУТРИМОЗГОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ТРОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Максимова М.Ю., Брюхов В.В., Тимербаева С.Л., Кистенев
Б.А., Реброва О.Ю., Суслина З.А.
ГУ Научный центр неврологии РАМН

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в связи с большой распространенностью в популяции нарушений мозгового кровообращения (НМК), развивающихся на фоне артериальной гипертензии, внимание исследователей привлекают различные аспекты внутримозговых кровоизлияний (ВК) и особенно вопросы их лечения.

Малые гипертензивные ВК являются одной из форм острых НМК геморрагического характера. Согласно проведенным исследованиям установлено, что тяжесть заболевания при ВК небольших размеров определяется их локализацией, объемом гематомы и зоны перифокальных изменений [Верещагин Н.В. и др., 1997; Mayer S.A. et al., 1994; Runz-Sandoval J.L., Cant C., 1999; Zazulia A.R. et al., 1999].

В веществе мозга, окружающем гематому, развиваются отек и выраженные перифокальные изменения. В развитии отека мозга после ВК участвуют следующие факторы: нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера; механическое давление гематомы на ткань мозга; образование свертков крови в очаге геморрагии и проникновение большого количества плазмы в ткань мозга; активация гемостаза; лизис эритроцитов и токсическое влияние продуктов распада гемоглобина; перифокальные изменения ткани мозга, окружающей гематому. Объем зоны перифокальных изменений может в несколько раз превышать объем гематомы, поэтому зона перифокальных изменений может даже в большей степени влиять на неврологическую симптоматику и состояние больных, чем сама гематома. По мнению ряда авторов, в этой зоне функции нейронов могут быть нарушены как в результате масс-эффекта, так и метаболических нарушений, обусловленных лизисом эритроцитов, влиянием продуктов распада гемоглобина и др. [Carhuaroma J.R. et al., 2000; Kidwell C.S. et al., 2001; Schellinger P.D. et al., 2003].

Современные методы нейровизуализации, в первую очередь рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием различных режимов исследования, позволяют диагностировать ВК и дифференцировать эти кровоизлияния с инфарктами мозга, нередко протекающими со сходной неврологической симптоматикой. Наиболее чувствительным режимом МРТ для диагностики ВК в острой и острой стадии их развития является режим T2*. Объем ВК, рассчитанный по МРТ в режиме T2*, сопоставим с объемом ВК по данным КТ. Наиболее чувствительными режимами для качественной и количественной оценки зоны перифокальных изменений, окружающей внутримозговую гематому, являются T2-ВИ и T2d-f (FLAIR).

Увеличение отека происходит не только в первые 24 ч после ВК, но и в течение острого периода. Установлено, что объем отека при ВК не зависит от объема гематомы и сроков визуализации. Фактором, определяющим размер гематомы, является $rADC$ (относительный измеряемый коэффициент диффузии, ИКД). Точнее говоря, объем отека является прямо пропорциональным скорости диффузии. Выявленная сопряженность $rADC$ с объемом гематомы свидетельствует о плазменном происхождении отека, возникающего вследствие онкотического давления плазмы, содержащей большое количество белка. Показано, что высокие показатели объема отека, как и высокие показатели $rADC$ являются предикторами благоприятного клинического исхода ВК. Ранее снижение $rADC$ или удлинение $rMTT$ является предиктором тяжелого клинического исхода [Moritani T., et al., 2005]. С помощью ПЭТ у 19-ти больных с ВК в зоне, окружающей гематому, было обнаружено снижение мозгового кровотока и скорости метаболизма кислорода, результатом чего явилось снижение фракции экстрагируемого кислорода [Zazulia A.R. et al., 2001]. Возможно, снижение мозгового кровотока возникает вследствие снижения метаболических потребностей в зоне, окружающей кровяной сгусток [Diringer M.N., et al., 1998].

Теоретические представления о значимости прогрессирования перифокальных изменений, определяющих вторичное повреждение вещества мозга при ВК, объясняют то пристальное внимание, которое уделяется вопросам лечения, направленного на защиту ткани мозга от структурных повреждений, и замедление темпов прогрессирования патологического процесса. Между тем, объективная оценка эффективности широко применяемых для этих целей различных по своей фармакологической направленности препаратов крайне сложна. В связи с этим, единственными заслуживающими признания становятся результаты двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований. Исходя из этого, и учитывая собственный многолетний опыт применения церебролизина при сосудистых заболеваниях головного мозга, было признано целесообразным

проведение клинического испытания препарата церебролизин при малых гипертензивных супратенториальных ВК.

Церебролизин — пептидергический препарат, оказывающий мульти-модальное действие на центральную нервную систему. В многочисленных экспериментальных исследованиях показано его позитивное влияние на регуляцию энергетического метаболизма нейронов, снижение уровня лактацидоза и активности свободно-радикального окисления в мозге, модуляцию синаптической пластичности, интенсивность роста нейронов *in vitro* и *in vivo* [Алрас А., 1991; Виндиш М., 1991; Piswanger A. et al., 1990; Windisch M., Piswanger A., 1985]. Клинические исследования эффективности и безопасности церебролизина при НМК показали его хорошую переносимость, даже в весьма высоких дозах, достигающих 50 мл в сутки [Виленский Б.С., 1999]. Между тем, до настоящего времени в мировой литературе нет сообщений об использовании церебролизина у больных с малыми гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями, хотя концепция нейропротекции может оказаться весьма перспективной именно у пациентов этой группы.

Целью исследования была оценка эффективности церебролизина у больных с малыми гипертензивными супратенториальными ВК. Соответственно поставленной цели предполагалось оценить:

- клиническую эффективность препарата в отношении неврологических нарушений;
- безопасность и переносимость препарата;
- влияние церебролизина на область гематомы и зону перифокальных изменений в различных режимах МРТ в динамике ВК (первые 48 ч, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки заболевания);
- влияние церебролизина на состояние зоны перифокальных изменений (по данным ДВ-МРТ и МРТ перфузии).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Формирование групп проводилось с использованием рандомизации. Для этого генерировалась случайная последовательность 19-ти цифр «1» и 19-ти цифр «2». Включенные в исследование больные распределялись в ту или иную группу строго в соответствии со своим порядковым номером, которому был сопоставлен пронумерованный член последовательности.

Исследование было тройным «слепым»: о назначении препарата либо плацебо не знал ни больной, ни лечащий врач, ни специалист, проводивший статистический анализ данных. Активный препарат и плацебо по органолептическим свойствам не различались. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом.

В исследование были включены 38 больных с малыми гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями в возрасте от 39 до 77 лет (воз-

раст — 58 [51; 62] лет), из них 23 мужчины и 15 женщин, поступивших в ГУ Научный центр неврологии РАМН в первые 48 часов от начала заболевания. Согласно протоколу завершили исследование 38 пациентов, из них в основную группу (получавших церебролизин) включены 19, в группу сравнения — 19 пациентов, получавших плацебо.

Каждый пациент получил полную информацию о препарате и его свойствах, о цели и принципах исследования и дал письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: включались больные обоего пола 18-80 лет с гипертензивными супратенториальными ВК длительностью менее 48 часов и объемом менее 40 см³ по данным КТ, не требующими хирургического лечения. Локализация и объем ВК уточнялись с помощью рентгеновской КТ и МРТ головного мозга.

Критерии исключения: выраженные нарушения сознания, тяжелые соматические заболевания.

Курс лечения включал в себя ежедневные в/в капельные введения в течение 14 дней 30 мл препарата или 30 мл плацебо (в 200,0 мл физиологического раствора) производства фирмы EBEWE (Австрия), закодированного как серии 1 (церебролизин) и 2 (плацебо).

Все больные получали базисную терапию. Схема лечения была стандартизована. В течение первых 14 дней назначались ежедневные в/в инфузии дицинона 25 мг (в 10,0 мл физиологического раствора). При необходимости больные получали антигипертензивные, кардиальные, антидиабетические, противовоспалительные препараты. Из лечения исключались иные ноотропные препараты.

Оценка эффективности лечения основывалась на результатах следующих исследований.

Клиническое исследование.

Для оценки степени и значения неврологических симптомов при поступлении и на 14-е сутки от начала заболевания применялись Шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS, норма — 0 баллов), модифицированная шкала Рэнкина (норма — 0 баллов), индекс Бартел (норма — 100 баллов).

Томографические исследования.

КТ головного мозга проведена однократно всем больным при поступлении в стационар на одном из томографов («Tomoscan SR 7000» либо «Brilliance 16P», «Philips», Голландия). Определялись локализация, объем внутримозговой гематомы, отношение ее к прилежащим структурам головного мозга и другие сопутствующие изменения.

МРТ-исследования выполнялись в динамике (при поступлении, на 3, 7, 14 и 21 сутки от начала заболевания) в стандартных (T1, T2, T2

dark-fluid (FLAIR), T2*) режимах на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Symphony» («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т.

При поступлении, на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки ряду больных была выполнена диффузионно-взвешенная (ДВ) МРТ с автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

При поступлении и на 14-е сутки выполнялось исследование МРТ-перфузии с болюсным внутривенным введением контрастного вещества Гадовист 0,1 мМ/л 7,5 мл («Schering», Германия) с помощью автоматического иньектора «Medrad» («Spectris», США) со скоростью введения контрастного вещества 5,0 мл/с.

Время от момента появления неврологических симптомов до первого МРТ исследования составило 25 [13; 37] часов.

При МРТ определялись:

1) объем внутримозгового кровоизлияния (V ВК) в режимах (T1, T2, FLAIR и T2*) геометрическим (полуавтоматическим) способом, в см³.

2) отношение кровоизлияния к прилежащим структурам головного мозга и объемное воздействие (смещение структур головного мозга, в мм, и суммарный объем желудочков, в см³);

3) объем зоны перифокальных изменений (V ЗПИ) в режимах T2 и FLAIR в см³; ЗПИ в режимах T2 и T2d-f визуализируется как область гиперинтенсивного МР-сигнала и наиболее четко ограничивается как от области гематомы, так и от неповрежденной ткани мозга;

4) прорыв крови в желудочки мозга и/или подпаутинное пространство;

5) ИКД в зоне перифокальных изменений (на расстоянии 1 см от внешней границы гематомы), а также в симметричной области противоположного, интактного полушария большого мозга, в *10⁻⁵ мм²/с;

7) относительный ИКД – отношение ИКД в пораженном полушарии большого мозга к ИКД в интактном полушарии большого мозга;

8) среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time, rМТТ) и время достижения пика концентрации контрастного вещества (time to peak, rТТР) при МРТ-перфузии с помощью прикладного полуавтоматического программного обеспечения в зоне перифокальных изменений, окружающей ВК (на расстоянии 1 см от внешней границы гематомы), а также в симметричной области противоположного, интактного полушария большого мозга, в с. Вычислялись также ΔМТТ – разность МТТ в пораженном и интактном полушариях большого мозга, ΔТТР – разность ТТР в пораженном и здоровом полушариях большого мозга.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались

средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s), не имевшие нормального распределения – медианами (Me) и квантилями [Q₁; Q₃]. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни (U). Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона (W) и дисперсионного анализа Фрийдмена (ANOVA). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (ТКФ).

Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. АНАЛИЗ ИСХОДНОЙ СОПОСТАВИМОСТИ ГРУПП ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

В исследование были включены 38 больных (23 мужчины и 15 женщин), соответствующих критериям включения в исследование, из них в группу церебролизина включено 19 пациентов, в группу плацебо – 19. Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем основным клиническим и томографическим признакам (Табл. 1-4), способным повлиять на эффективность лечения.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп больных по основным клиническим и КТ признакам

Признак	Церебролизин (n=19)	Плацебо (n =19)	P (метод*)
Пол, жен./муж.	6/13	9/10	0,508 (ТКФ)
Возраст (годы)	58 ± 10	57 ± 9	0,759 (U)
Пораженное полушарие большого мозга (правое/левое)	11/8	9/10	0,746 (ТКФ)
Прорыв крови (нет/да)	12/7	7/12	0,194 (ТКФ)
Постгеморрагические псевдокисты (нет/да)	10/9	12/7	0,743 (ТКФ)
Лейкоареоз (нет/да)	10/9	10/9	1,000 (ТКФ)
Смещение срединных структур (нет/да)	10/9	8/11	0,746 (ТКФ)
Смещение срединных структур (мм)	0 [0; 2,5]	2 [0; 5]	0,386 (U)

По локализации кровоизлияний (см. Табл. 2) группы церебролизина и плацебо также не различались ($P=0,582$, χ^2).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика групп больных по локализации кровоизлияний (абсолютные частоты)

Группа	Смешанное	Латеральное	Медиальное	Лобарное (теменная доля)	Лобарное (лобная доля)	Всего
Церебролизин	8	7	2	1	1	19
Плацебо	7	6	5	1	0	19
Всего	15	13	7	2	1	38

Исследуемые группы исходно были сопоставимы по тяжести неврологических нарушений, оцененной по шкале NIHSS, и функциональных возможностей, оцениваемых по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина (Табл. 3).

Таблица 3.

Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до начала лечения (при поступлении)

Признак	Группа церебролизина (n=15)	Группа плацебо (n=15)	P (U)
NIHSS	10 [8; 11]	11 [10; 16]	0,109
Индекс Бартел	45 [35; 55]	35 [30; 40]	0,105
Модифицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,637

Группы церебролизина и плацебо до начала лечения не различались по параметрам МРТ исследований (Табл. 4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика групп по параметрам МРТ до начала лечения (при поступлении)

Признак	Группа церебролизина	Группа плацебо	P (U)
V BK (см ³), режим T1	14 [10; 21] (n=12)	20 [9; 30] (n=13)	0,913
V BK (см ³), режим T2	21 [12; 27] (n=17)	16 [8; 30] (n=15)	0,925
V BK (см ³), режим FLAIR	16 [8; 21] (n=16)	17 [9; 35] (n=16)	0,665
V BK (см ³), режим T2*	18 [11; 25] (n=17)	14 [13; 34] (n=18)	0,552
V ЗПИ (см ³), режим T2	20 [13; 28] (n=16)	24 [14; 37] (n=15)	0,580
V ЗПИ (см ³), режим FLAIR	19 [13; 29] (n=15)	23 [16; 39] (n=15)	0,330
V желудочков, см ³	37,5 [12,1; 43,2] (n=10)	19,9 [13,6; 26,7] (n=7)	0,380
ИКД в ЗПИ, *10 ⁻⁵ мм ² /сек	154 [145; 165] (n=15)	156 [135; 169] (n=12)	0,770

ИКД в интактном полушарии большого мозга, *10 ⁻⁵ мм ² /сек	82 [79; 87] (n=15)	80 [76; 83] (n=12)	0,494
Относительный ИКД	1,9 [1,8; 2,0] (n=15)	1,9 [1,6; 2,2] (n=12)	0,526
гМТТ в ЗПИ, с	20 [18; 20] (n=15)	18 [17; 21] (n=10)	0,653
гМТТ в интактном полушарии большого мозга, с	20 [18; 21] (n=15)	20 [20; 21] (n=10)	0,421
ΔМТТ, с	0 [-2; 1] (n=15)	-1 [-2; 1] (n=10)	0,613
гТТР в ЗПИ, с	18 [16; 20] (n=15)	20 [18; 21] (n=10)	0,205
гТТР в интактном полушарии большого мозга, с	18 [16; 20] (n=15)	19 [17; 20] (n=10)	0,631
ΔТТР, с	0 [-1; 0] (n=15)	0 [0; 1] (n=10)	0,239

II. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Побочные эффекты были зафиксированы у 3-х больных, в том числе у 2-х пациентов в группе плацебо и у 1 пациента в группе церебролизина. Во всех 3-х наблюдениях побочные эффекты выражались в усилении колебаний артериального давления. Дополнительное назначение антигипертензивных препаратов позволило не прерывать лечения. Повторных нарушений мозгового кровообращения, ухудшения коронарного кровообращения отмечено не было.

III. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Исследуемые группы пациентов спустя 14 дней после начала инфузий оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными при суммарной балльной оценке по шкале NIHSS (P=0,004), по индексу Бартел (P=0,001) и модифицированной шкале Рэнкина (P=0,002) (Табл. 5). Результаты свидетельствуют о меньшей степени неврологических нарушений и инвалидизации в группе церебролизина к концу курса его введения.

При анализе динамики в группах установлено статистически значимое (по критерию Вилкоксона) изменение суммы баллов NIHSS и индекса Бартел в обеих группах больных. Балл модифицированной шкалы Рэнкина статистически значимо уменьшился только в группе церебролизина.

Таблица 5.

**Сравнительная характеристика групп по клиническим шкалам до (1-2
сутки) и после (14 сутки) курса лечения**

Признак	Группа церебролизина (n=19)			Группа плацебо (n=19)		
	1-2 сутки	14 сутки	P (W)	1-2 сутки	14 сутки	P (W)
NIHSS	10 [8; 11]	4 [2; 6]	<0,001	11 [10; 16]	10 [6; 14]	0,007
Индекс Бартел	45 [35; 55]	95 [75; 95]	<0,001	35 [30; 40]	40 [35; 70]	0,005
Моди- фицир. шкала Рэнкина	4 [4; 4]	3 [3; 3]	<0,001	4 [4; 4]	4 [3; 4]	0,109

При сравнении объемов гематом и зон перифокальных изменений на 21-е сутки заболевания в двух группах статистически значимых различий обнаружено не было (Табл. 6). Нельзя исключить, что невыявление различий групп связано с малым количеством наблюдений, поскольку для объемов гематом в режимах T1, FLAIR, T2* уровни значимости при сравнении групп были небольшими ($P < 0,1$) и свидетельствующими о статистической тенденции к определению меньших объемов гематом в группе церебролизина по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6.

**Объемы внутримозговых кровоизлияний и зон перифокальных изменений
в исследуемых группах по окончании наблюдения (21 сутки)**

	Группа цере- бролизина	Группа плацебо	P (U)
V BK (см ³), режим T1	13 [9; 21], n=14	19 [11; 46], n=14 *	0.060
V BK (см ³), режим T2	14 [9; 33], n=15	18 [9; 38], n=12	0.407
V BK (см ³), режим FLAIR	15 [9; 24], n=15	24 [12; 52], n=13 *	0.062
V BK (см ³), режим T2*	14 [9; 33], n=15	25 [13; 51], n=13	0.062
V ЗПИ (см ³), режим T2	16 [9; 28], n=14	21 [11; 51], n=13	0.225
V ЗПИ (см ³), режим FLAIR	16 [9; 28], n=14	16 [12; 53], n=13	0.308
V желудочков, см ³	35 [15; 45], n=9	26 [17; 29], n=6 *	1.000

* - статистически значимые изменения в динамике (1(2)-21 сутки)

В Табл. 7 и 8 приведены результаты исследования ДВ-МРТ и МРТ-перфузии после окончания курса лечения. Статистически значимых различий групп по параметрам ДВ-МРТ обнаружено не было. Среди изученных параметров МРТ-перфузии в группе церебролизина (по сравнению с плацебо) наблюдаются более низкие значения гМТТ и гТТР в интактном полушарии, что свидетельствует о более быстром прохождении контрастного вещества по сосудистому руслу, более быстром достижении пика контрастного вещества и можно интерпретировать как улучшение перфузии.

Таблица 7.

Параметры ДВ-МРТ на 21 сутки заболевания в исследуемых группах

Параметр	Группа церебро- лизина (n=10)	Группа пла- цебо (n=7)	P (U)
ИКД в ЗПИ, $*10^{-5}$ мм ² /сек	134 [130; 149]	142 [135; 149]	0,328
ИКД в интактном полушарии большого мозга, $*10^{-5}$ мм ² /сек	78 [77; 85]	82 [77; 87]	0,807
Относительный ИКД	1,6 [1,6; 1,9]	1,7 [1,6; 1,9]	0,591

Таблица 8.

**Параметры МРТ-перфузии после курса лечения (14 сутки)
в исследуемых группах**

Параметр	Группа церебро- лизина (n=14)	Группа пла- цебо (n=8)	P (U)
гМТТ в ЗПИ, с	20 [18; 21]	19 [18; 24]	0,559
гМТТ в интактном полушарии большого мозга, с	20 [18; 22]	22 [20; 23]	0,046
ΔМТТ, с	0 [-2; 1]	-2 [-5; 0]	0,213
гТТР в ЗПИ, с	18 [16; 21]	20 [18; 22]	0,154
гТТР в интактном полушарии большого мозга, с	18 [16; 20]	21 [18; 21]	0,018
ΔТТР, с	0 [-1; 0]	0 [-5; 3]	0,914

При анализе динамики показателей МРТ на протяжении периода наблюдений выявлена статистически значимая динамика уменьшения объемов гематом и зон перифокальных изменений в группе церебролизина, причем в группе плацебо такая динамика не наблюдалась (Табл. 9).

Таблица 9.

Динамика показателей МРТ в группах за 1(2)-3-7-14-21 сутки

Признаки	Группа церебро- лизина		Группа плацебо	
	N	P (ANOVA)	N	P (ANOVA)
V ВК в режиме T1, см ³	6	0,004	3	0,760
V ВК в режиме T2, см ³	10	0,003	5	0,231
V ВК в режиме T2d-f, см ³	10	<0,001	6	0,294
V ВК в режиме T2*, см ³	10	0,064	5	0,182
V ЗПИ в режиме T2, см ³	9	0,046	5	0,663
V ЗПИ в режиме FLAIR, см ³	9	0,077	6	0,424
ИКД в ЗПИ, $*10^{-5}$ мм ² /с	8	0,004	5	0,004
ИКД в интактном полушарии большого мозга, $*10^{-5}$ мм ² /с	8	0,336	5	0,606
Относительный ИКД	8	0,036	5	0,039

В Табл. 10 приведены параметры МРТ на 1-2-е и 14-е сутки, т.е. после окончания курса лечения, а также результаты сопоставления этих параметров на 1-2-е и 14-е сутки заболевания в каждой из групп. В группе плацебо отмечается увеличение объемов гематом и зон перифокальных изменений, в то время как какие-либо изменения в группе церебролизина отсутствуют. Таким образом, курсовое лечение церебролизином оказывает стабилизирующее действие на процесс кровоизлияния в целом.

Зона перифокальных изменений, окружающая внутримозговую гематому, характеризовалась высокими (более 1,1) значениями относительного ИКД как до начала лечения, так и при повторных исследованиях в обеих группах, что является признаком вазогенного отека [Butcher K. et al., 2004; Kidwell C.S. et al., 2001].

В группе плацебо к 14-м суткам ИКД в пораженном полушарии большого мозга снизился по сравнению с исходным значением, что указывало на снижение скорости диффузии воды. При этом снижения скорости биоэнергетических процессов выявлено не было. Величина относительного ИКД была более 1,1 у всех пациентов.

Таблица 10.

Сравнение параметров МРТ до (1-2 сутки) и после (14 сутки) курса лечения

Признаки	Группа церебролизина			Группа плацебо		
	1-2 сут.	14 сут.	P (W)	1-2 сут.	14 сут.	P (W)
V ВК в режиме T1, см ³	14 [10; 21]	18 [10; 36]	0,051 n=12	14 [8; 30]	19 [12; 43]	0,004 n=12
V ВК в режиме T2, см ³	17 [8; 25]	16 [10; 38]	0,363n=15	16 [8; 12]	18 [12; 40]	0,004 n=13
V ВК в режиме FLAIR, см ³	16 [8; 21]	16 [11; 26]	0,211 n=15	18 [9; 35]	22 [12; 56]	0,002 n=15
V ВК в режиме T2*, см ³	18 [11; 25]	16 [10; 34]	0,865 n=15	23 [13; 34]	22 [13; 48]	0,074 n=14
V ЗПИ в режиме T2, см ³	16 [13; 28]	22 [17; 30]	0,272 n=14	24 [14; 37]	27 [17; 53]	0,020 n=15
V ЗПИ в режиме FLAIR, см ³	16 [13; 26]	24 [15; 31]	0,245 n=14	23 [16; 39]	27 [17; 55]	0,047 n=15
ИКД в ЗПИ; *10 ⁻⁵ мм ² /с	154 [153; 165]	137 [137; 156]	0,059 n=10	164 [156; 178]	146 [140; 155]	0,012 n=8
ИКД в интактном полушарии; *10 ⁻⁵ мм ³ /с	81 [79; 83]	79 [77; 83]	0,508 n=10	80 [74; 83]	83 [79; 86]	0,123 n=8
Относительный ИКД	1,9 [1,8; 2,1]	1,8 [1,7; 1,9]	0,169 n=10	2,1 [1,8; 2,2]	1,7 [1,6; 2,0]	0,050 n=8
гМТТ в ЗПИ, с	20 [19; 20]	20 [18; 21]	0,398 n=14	21 [16; 21]	19 [18; 24]	0,151 n=8
ΔМТТ, с	0 [-2; 1]	0 [-2; 1]	0,388 t=14	-1 [-4; 0]	-2 [-5; 0]	0,735 n=8
гТТР в ЗПИ, с	18 [16; 20]	18 [16; 21]	0,422 n=14	20 [16; 21]	20 [18; 22]	0,686 n=8
ΔТТР, с	0 [-1; 0]	0 [0; 1]	0,314 n=14	0 [0; 1]	0 [-5; 3]	0,893 n=8

При анализе полученных данных перфузии статистически значимых различий в динамике заболевания отмечено не было. Значения Δ МТТ были менее 2 с, что свидетельствует [Schellinger P.D., et al., 1999, 2001, 2003] об отсутствии признаков гипоперфузии в зоне, окружающей внутримозговую гематому.

Таким образом, зона перифокальных изменений, окружающая внутримозговую гематому, характеризовалась значениями относительного ИКД выше 1,1 и отсутствием признаков гипоперфузии. Отёк мозга у больных с гипертензивными ВМК небольших размеров является вазогенным по своему происхождению и не связан с церебральной ишемией. Лечение церебролизином оказывает стабилизирующее влияние на процесс кровоизлияния в целом, предупреждая его прогрессирование (увеличение объема гематомы и зоны перифокальных изменений).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами по международным стандартам рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что курс внутривенных капельных инфузий 30 мл церебролизина ежедневно в течение 14 дней эффективен и безопасен при лечении больных с малыми гипертензивными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями. Отмечено значительное улучшение неврологического статуса пациентов в группе лечения церебролизином. По итоговой балльной оценке тяжести неврологических нарушений различия между группами активного лечения и плацебо были статистически значимыми. Результаты также свидетельствуют о меньшей степени инвалидизации в группе церебролизина к концу курса его введения.

Эффективность действия церебролизина подтверждают позитивные изменения параметров МРТ у больных, получавших церебролизин.

Курсовое (14 дней) лечение церебролизином (30 мл/сут.) больных с малыми гипертензивными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями обеспечивает регресс неврологических нарушений, оказывает стабилизирующее действие на процесс кровоизлияния в целом, предупреждая его прогрессирование.

Данный факт может послужить основой для формирования оптимальных терапевтических схем с использованием церебролизина при небольших гипертензивных супратенториальных внутримозговых кровоизлияниях. В этом плане представляется целесообразным дальнейшее изучение эффективности церебролизина, имея в виду данные о локализации и объеме кровоизлияний, а также темпах развития заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. Церебролизин в дозе 30 мл в/в капельно в течение 14 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с малыми гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями, уменьшая ее. По завершении курса лечения группы церебролизина и плацебо статистически значимо различались по сумме баллов шкалы NIHSS, индексу Бартел, баллу модифицированной шкалы Рэнкина.
2. При лечении церебролизинном обнаруживается тенденция к уменьшению объема внутримозговых кровоизлияний (по данным МРТ в режимах T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR).
3. Для более точной оценки эффективности церебролизина у больных с малыми гипертензивными супратенториальными кровоизлияниями требуется дополнительный набор пациентов для определения ее зависимости от локализации, объема кровоизлияния и темпов развития заболевания.

Список литературы:

1. Ахрас А. // Церебролизин: общие сведения // III-й Международный симпозиум по церебролизину. - Тезисы. - М., 1991. - С.5.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
3. Виленский Б.С. Инсульт-профилактика, диагностика, лечение. — 1999. — С.-Птб. — С. 277-282.
4. Виндиш М. //Церебролизин - последние результаты в оценке мультимодального действия препарата // III-й Международный симпозиум по церебролизину. - Тезисы. - М., 1991. - С.81-86.
5. Butcher K., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived // Stroke. - 2004. - №35. P.1879-1885.
6. Carhuapoma J.R., Wang P.Y., Beauchamp N.J. et al. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage // Stroke. — 2000. — № 31(3). — P. 726-732.
7. Diringer M.N., Edwards D.F., Zazulia A.R. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage // Stroke. — 1998. — № 29(7). — P. 1352-1357.
8. Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J. et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage // Neurology. — 2001. — № 57. — P. 1611-1617.
- 9.

10. Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J. et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage // *Neurology*. – 2001. – № 57. – P. 1611-1617.
11. Mayer S.A., Sacco R.L., Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage // *Neurology*. – 1994. – № 44(8). - P. 1379-1384.
12. Moritani T., Ekholm S., Westesson P.L. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. - Springer, 2005. – 229 p.
13. Piswanger A., Paier B., Windisch M. // Modulation of protein synthesis development and aging // *Amino Acids*. – 1990. – V.3 – P.651-657.
14. Runz-Sandoval J.L., Cant C. ICH in young people: analysis of risk factors, location, causes and prognosis // *Ibid.* – 1999. – № 30. – P. 537-541.
15. Schellinger P.D., Fiebach J.B., Hoffmann K. et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage. Is there a perihemorrhagic penumbra? // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 1674-1680.
16. Schellinger P.D., Fiebach J.B., Jansen O. et al. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia // *Ann. Neurol.* – 2001. – № 49. – P. 460-469.
17. Schellinger P.D., Jansen O., Fiebach J. et al. A standardized MRI protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 765-768.
18. Windisch M., Piswanger A. // Changes of brain metabolism of rats due to long term treatment with a peptide derivative // *Drug. Res.* – 1985. – V.35.- P.1353-1356.
19. Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn C.P., Powers W.J. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 1999. – № 30(6). – P. 1167-1173.
20. Zazulia A.R., Diringer M.N., Videen T.O. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2001. – № 21(7). – P. 804-810.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Петриков С.С., Крылов В.В.

НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Больные с диагнозом геморрагический инсульт должны быть госпитализированы в отделения неврологии или нейрореанимации. При поступлении больного проводят клинико-неврологический осмотр с оценкой уровня бодрствования по Шкале Комы Глазго. В ближайшие часы от момента поступления показано выполнение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для определения характера инсульта и уточнения анатомических особенностей кровоизлияния. При неясном анамнезе у больных с нарушенным сознанием для уточнения диагноза (прежде всего исключения черепно-мозговой травмы) показано проведение рентгенографии черепа в двух проекциях. Для оценки тяжести состояния необходимо проведение электрокардиографии, рентгенографии грудной клетки, клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, консультация терапевта, при необходимости – кардиолога. При отсутствии гипертонического анамнеза, расположении гематомы не типичном для гипертонического кровоизлияния, но характерном для разрыва артерио-венозной мальформации (субкортикально, на стыке лобной и теменной, височной и затылочной долей) или артериальной аневризмы (в области основания лобной доли, сильвиевой щели, на стыке лобной и височной долей), наличии базального субарахноидального кровоизлияния и молодом возрасте пациента (менее 45 лет), для исключения разрыва аневризмы или мальформации необходимо проведение двусторонней каротидной и вертебральной ангиографии

Протезирование дыхательных путей и респираторная поддержка

Респираторная поддержка является одним из основных направлений интенсивной терапии больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии.

Нарушение проходимости дыхательных путей, угнетение дыхания, гипоксемия, гиперкапния приводят к вторичным ишемическим повреждениям головного мозга и ухудшают прогноз заболевания. Показаниями к проведению интубации трахеи и респираторной поддержке являются:

- угнетение уровня бодрствования до комы (ШКГ 8 баллов и менее);
- отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ);

- остро развившиеся нарушения ритма дыхания, патологические ритмы, дыхание агонального типа;
- тахипное более 30 в минуту, не связанное с гипертермией или выраженной неустранимой гиповолемией;
- клинические признаки гипоксемии и (или) гиперкапнии (PaO_2 менее 60 мм рт. ст., SaO_2 менее 90%, PaCO_2 более 55 мм рт. ст.);
- эпилептический статус.

Протезирование дыхательных путей с последующей респираторной поддержкой необходимо выполнять еще на догоспитальном этапе. Основными задачами респираторной поддержки является поддержание относительной нормокапнии (PaCO_2 — 33-40 мм рт. ст.) и достаточной оксигенации артериальной крови (PaO_2 более 100 мм рт. ст.). Для профилактики ишемии мозга все манипуляции связанные с размыканием контура аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) должны сопровождаться пре- и постоксигенацией 100% кислородом.

При необходимости длительной ИВЛ в течение 48 часов после начала респираторной поддержки следует производить трахеостомию. Очень важно контролировать давление в манжетах эндотрахеальных трубок при помощи специальных манометров. Оно не должно превышать давление в капиллярах слизистой трахеи, которое составляет 25-30 см вод. ст. При высоком давлении в манжете эндотрахеальной трубки кровотоки в слизистой трахеи прекращаются, что может привести к развитию стеноза трахеи, трахеомалации и возникновению трахео-пищеводных свищей. Внутриманжеточное давление поддерживают на уровне 20-25 см вод. ст.

При проведении ИВЛ рекомендуется избегать профилактического использования гипервентиляции (PaCO_2 25 мм рт.ст. и ниже). Гипокапния приводит к рефлекторному сужению артерий головного мозга и уменьшению внутричерепного давления. Таким образом, снижение ВЧД достигается за счет ограничения мозгового кровотока. Гипервентиляцию можно использовать как временную меру для снижения повышенного внутричерепного давления (ВЧД) и при резком неврологическом ухудшении. При использовании гипервентиляции рекомендуется мониторировать насыщение гемоглобина кислородом в луковиче яремной вены и/или напряжение кислорода в веществе головного мозга.

При невозможности коррекции гипокапнии при помощи подбора режимов ИВЛ проводят седативную терапию и, при необходимости, миорелаксацию, по сути, переводя больного в контролируемые режимы вентиляции.

Выбор режима респираторной поддержки осуществляют индивидуально. Как правило, в процессе проведения респираторной терапии проводят периодическую смену режимов вентиляции, подбирая их по потребностям больного. При отсутствии спонтанного дыхания проводят контролируемую механическую вентиляцию. При наличии спонтан-

ной дыхательной активности стараются использовать вспомогательные режимы ИВЛ и максимально синхронизировать дыхательные попытки больного с работой дыхательного аппарата. Следует помнить, что появление спонтанных вдохов при проведении управляемой ИВЛ вызывает выраженное повышение внутригрудного и внутричерепного давления.

При наличии признаков внутричерепной гипертензии следует с осторожностью использовать высокое положительное давление в конце выдоха (более 15 см вод. ст.), так как увеличение ПДКВ может привести к росту внутричерепного давления.

Прекращение ИВЛ определяется целым рядом факторов, главным из которых является восстановление устойчивого уровня бодрствования, стабилизация гемодинамических показателей и, самое главное – эффективность спонтанного дыхания.

Длительность периода отлучения от респиратора зависит от того, как долго больной находился на ИВЛ. В некоторых случаях при проведении длительной ИВЛ у больных развивается мышечная слабость, вынуждающая возобновлять искусственную вентиляцию легких.

После прекращения респираторной поддержки перед удалением трахеостомической трубки необходимо оценить наличие у больного расстройств глотания. Для этого в трахеостомическое отверстие ретроградно вводят фибробронхоскоп и дают пациенту выпить воду с красителем. Если при глотании подкрашенная жидкость не попадает в трахею, трахеостомическую трубку можно удалять. Если же происходит заброс красителя в дыхательные пути, то трахеостомическую трубку удалять нельзя из-за риска аспирационного синдрома. До разрешения расстройств глотания такие пациенты остаются канюленосителями.

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия является одним из основных методов интенсивной терапии больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии. Более половины пациентов с внутричерепными кровоизлияниями с угнетением уровня бодрствования до сопора и комы при поступлении в отделение реанимации находятся в состоянии гиповолемии, причиной которой чаще всего является кровопотеря, недостаточное поступление жидкости, повышенная температура тела, рвота и несахарный диабет. Гиповолемия вызывает централизацию кровообращения, обеспечивающую достаточное кровоснабжение жизненно важных органов (мозг, сердце) за счет ограничения кровотока в мышцах и внутренних органах. Централизация достигается за счет спазма преартериол и сопровождается шунтированием кровотока мимо органов и тканей, клеточной гипоксией, активацией патологических путей воспаления, синдромом системной воспалительной реакции. Длительное персистирование данного состояния повышает риск развития полиор-

ганной недостаточности и неблагоприятных исходов у больных с поражением головного мозга.

Проведение адекватной инфузионной терапии позволяет достичь нормоволемии, нормализовать сердечный выброс и доставку кислорода к пораженному мозгу.

Решение о тактике инфузионной терапии выносят на основании результатов оценки волемического статуса больного. В реальной клинической практике врач ориентируется на показатели среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений и центрального венозного давления. Однако данные параметры обладают низкой чувствительностью при оценке волемического статуса у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и часто не соответствуют выраженности гиповолемии.

Среднее артериальное давление рассчитывают по формуле: $AD_{\text{ср}} = AD_{\text{сист}} + 2AD_{\text{диаст}}/3$. Показатель $AD_{\text{ср}}$ отражает как функцию миокарда, так и артериальный тонус. Низкие значения $AD_{\text{ср}}$ могут наблюдаться как при низком сердечном выбросе и повышенном артериальном тонусе, так и при нормальном или повышенном сердечном выбросе и низком артериальном тонусе. Желательно мониторировать артериальное давление инвазивно. Для этого катетеризируют лучевую артерию и через соединительную трубку заполненную физиологическим раствором к катетеру подсоединяют тензометрический датчик давления. Перед катетеризацией лучевой артерии необходимо оценить сохранность коллатерального кровотока по артериальной ладонной дуге. Для этого проводят пробу Аллена. В клинических условиях выполнить пробу Аллена не всегда возможно. В таких случаях на большой палец кисти больного надевают датчик для пульсоксиметрии и оценивают амплитуду плетизмографической кривой и показатель сатурации. Пережимают лучевую артерию и определяют динамику амплитуды волны и данных сатурации. Если указанные параметры не изменились, то коллатеральный кровоток считают сохранным.

Для правильной оценки церебрального перфузионного давления датчик для измерения артериального давления необходимо фиксировать на уровне отверстия Монро (проецируется на середину расстояния между наружным углом глазницы и наружным отверстием наружного слухового прохода).

Частота сердечных сокращений является одним из критериев гиповолемии и повышается при низком ударном объеме сердца. Однако ЧСС может возрастать и при нормальном волемическом статусе, например, при гипертермии, болевом синдроме и т.д.

Центральное венозное давление отражает давление в полости правого предсердия во время диастолы и является маркером преднагрузки миокарда. Нормальными считают значения ЦВД 10-12 мм рт.ст. (14-16 см вод.ст.). Важно знать, что ЦВД зависит не только от преднагрузки, но и

от давления в дыхательных путях и грудной клетке, функции правых отделов сердца, наличия легочной гипертензии и т.д. В связи с этим, даже высокие значения ЦВД не всегда достоверно отражают волевический статус пациента.

Наиболее часто в практике нейрореаниматолога встречается ситуация, когда в условиях гиповолемии относительно «нормальные» показатели АДср и ЧСС поддерживаются за счет высокого периферического сосудистого сопротивления. Данная ситуация крайне опасна у больных, находящихся в критическом состоянии, так как централизация кровообращения приводит к нормальному снабжению жизненно важных органов за счет ограничения перфузии остальных органов и тканей, что впоследствии чревато развитием полиорганной недостаточности.

Методы определения показателей системной гемодинамики. В настоящее время наиболее удобным и точным методом оценки системной гемодинамики у больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии, является транспульмональная термодиллюция. Для проведения измерений катетеризируют одну из подключичных или внутренних яремных вен и устанавливают специальный катетер с термистором в бедренную артерию в проксимальном направлении. Артериальный доступ позволяет осуществлять постоянный мониторинг показателей системной гемодинамики, температуры крови и забор проб артериальной крови. В катетер установленный в центральную вену вводят холодный раствор, температуру которого фиксирует специальный термодатчик. После прохождения малого круга кровообращения холодную метку улавливает термодатчик, расположенный в бедренной артерии. По полученным данным монитор выстраивает кривую термодиллюции и рассчитывает параметры системной гемодинамики. Методика транспульмональной термодиллюции позволяет оценивать сердечный выброс, преднагрузку, периферическое сосудистое сопротивление, внесосудистую воду в легких и другие важные параметры системной гемодинамики. Для улучшения индивидуальной оценки измеряемых параметров их принято оценивать в отношении к площади поверхности тела.

Наиболее удобным неинвазивным методом оценки показателей системной гемодинамики является чрезпищеводная доплерография. Для проведения измерений в пищевод вводят специальный зонд с ультразвуковым датчиком на конце. Монитор регистрирует скорость кровотока в нисходящей аорте и рассчитывает сердечный выброс, ударный объем сердца и периферическое сосудистое сопротивление.

У больных с геморрагическим инсультом при определении состава вводимых инфузионных сред следует учитывать разницу в строении периферического и церебрального капилляров, а также влияние осмотического и онкотического давлений плазмы крови на транскапиллярный обмен жидкости. Обмен жидкости между капилляром и интерстициаль-

ным пространством зависит от величины гидростатического давления, а также разницы осмотического и онкотического давлений и определяется уравнением Старлинга-Лэндиса:

$$Q = K[(P_c - P_{pc}) - \sigma(P_c - P_{pc})],$$

где:

Q — поток жидкости;

P — гидростатическое давление;

П — осмотическое давление;

c — капиллярный;

pc —интерстициальный;

K — коэффициент проницаемости мембраны для воды;

σ — коэффициент отражения (показатель проницаемости мембраны для растворенного вещества, т.е. если $\sigma < 1$, то мембрана в какой-то степени проницаема для растворенного вещества).

Осмолярность внутри- и внеклеточного пространств должна быть одинаковой. В условиях патологии вода перемещается из области с низкой осмолярностью в область с высокой осмолярностью.

Однако между транкапиллярным обменом жидкости в периферических тканях и головном мозге существует значительная разница. Эндотелий периферического капилляра имеет поры размером 65 ангстрем в связи, с чем небольшие ионы (Na^+ , Cl^-) могут свободно проникать в интерстициальное пространство. Белки, имеющие больший размер, в условиях не нарушенной проницаемости не могут проникнуть в интерстиций. Таким образом, концентрация электролитов в плазме и межклеточном пространстве одинакова, а транкапиллярный обмен жидкости поддерживается в основном за счет гидростатического градиента и онкотического давления белков плазмы крови. Транкапиллярный обмен жидкости в головном мозге отличается от периферического капилляра. Наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) не позволяет свободно проникать в межклеточное пространство мозга не только крупным молекулам, но и ионам. Так, коэффициент отражения ГЭБ для Na^+ составляет 1,0. Данная особенность делает мозг исключительно чувствительным осмометром. При интактном ГЭБ обмен жидкости между капилляром и интерстициальным пространством мозга зависит в большей степени от осмолярности плазмы крови, чем от колебаний коллоидно-онкотического давления. При повреждении ГЭБ определенный вклад в транкапиллярный обмен жидкости начинает вносить онкотическое давление плазмы.

Нормальные значения осмолярности плазмы крови составляют 280-285 мОсм/кг воды. Однако у больных с геморрагическим инсультом помимо основных осмотически активных субстратов (натрий, калий, глюкоза, мочевины) в плазме крови могут присутствовать и другие осмотически активные молекулы (например, маннитол, который использу-

ется для терапии синдрома внутречерепной гипертензии). Поэтому для точной оценки осмольности плазмы крови следует ее измерять прямым методом, а не рассчитывать по формулам.

Для проведения инфузионной терапии у больных с геморрагическим инсультом используют как коллоидные, так и кристаллоидные растворы. Однако эти препараты принципиально отличаются друг от друга.

Так, коллоидные растворы циркулируют в плазме крови и в условиях интактной проницаемости капиллярной стенки не проникают в интерстиций. Кристаллоиды практически не остаются в сосудистом русле и распределяются в интерстициальном пространстве. Таким образом, коллоидные препараты необходимы для проведения волемической терапии, т.е. для поддержания объема циркулирующей крови, а кристаллоидные для так называемой «жидкостной» терапии, т.е. для восполнения дефицита жидкости в интерстициальном и внутриклеточном секторах.

Следует учитывать, что все коллоидные растворы обладают различными фармакологическими свойствами. При выборе препарата ориентируются на продолжительность и выраженность волемического эффекта, а также на его безопасность. Важно, чтобы раствор не накапливался в организме, обладал минимальным аллергическим эффектом, не влиял на функцию почек, печени и гемостаза.

Коллоиды подразделяют на природные и синтетические. К природным относят препараты человеческого альбумина. К синтетическим — растворы декстранов, желатины и гидроксиэтилкрахмала. В настоящее время наибольшее распространение в лечении больных с геморрагическим инсультом получили современные растворы гидроксиэтилкрахмала (ГЭК). Гидроксиэтилкрахмал представляет собой производное амилопектина и производится из крахмала кукурузы или картофеля. Амилопектин состоит из молекул D-глюкозы, соединённых в разветвлённую цепь. При помощи добавления окиси этилена к молекулам глюкозы присоединяют гидроксиэтиловые группы, которые придают крахмалу устойчивость к гидролизу амилазой и повышают время циркуляции препарата в сосудистом русле. ГЭК классифицируют в зависимости от их концентрации, молекулярной массы, молярного замещения и характера замещения.

Наиболее распространенными в клинической практике являются 6 и 10% концентрации крахмалов. Чем выше концентрация раствора, тем больше его коллоидно-онкотическое давление и выраженнее волемический эффект. По молекулярной массе ГЭК разделяют на высокомолекулярные (450-480 кДа), среднемолекулярные (130-200 кДа) и низкомолекулярные (40-70 кДа). Чем выше молекулярная масса, тем больше препарат накапливается в ретикулоэндотелиальной системе и влияет на функцию почек. Так, высокомолекулярные гидроксиэтилкрахмалы вызывают почечную недостаточность чаще, чем среднемолекулярные. В связи с этим максимальная разрешенная суточная доза 6% раствора ГЭК

с молекулярной массой 450 кДа составляет 20 мл/кг массы тела, с молекулярной массой 200 кДа – 33 мл/кг массы тела, а с молекулярной массой 130 кДа – 50 мл/кг массы тела.

Молярное замещение – это отношение общего количества гидроксипроксиэтилированных групп к общему количеству молекул глюкозы в растворе ГЭК. Например, молярное замещение 0,5 свидетельствует о том, что на 10 молекул глюкозы приходится 5 гидроксипроксиэтиловых групп, а при молярном замещении 0,4 на 10 молекул глюкозы приходится 4 гидроксипроксиэтиловых групп. Молярное замещение может быть низким (0,4-0,5) и высоким (0,6-0,7). Величина молярного замещения влияет на длительность циркуляции ГЭК в плазме крови и гемостаз. Чем выше молярное замещение, тем дольше препарат циркулирует в плазме крови и больше влияет на гемостаз, вызывая гипокоагуляцию. Характер замещения указывает к какому углеродному атому глюкозы прикреплено большее количество гидроксипроксиэтиловых групп – С2 или С6. Характер замещения может быть низким (менее 8) и высоким (больше 8). Чем выше характер замещения (отношение С2:С6), тем медленнее происходит расщепление препарата в сосудистом русле и дольше продолжают его эффекты. Следует отметить, что в настоящее время наибольшей доказательной базой по эффективности и безопасности применения у больных с внутримозговыми кровоизлияниями обладает раствор гидроксипроксиэтилкрахмала 130/0.4/9:1.

Кристаллоидные растворы в основном распределяются в интерстициальном пространстве. Через один час после инфузии кристаллоидного раствора «Рингер-лактат» только 20% от введенного количества остается в сосудистом русле. В связи с этим данные препараты принципиально не подходят для использования в качестве объемозамещающих средств. Наиболее распространенным в клинической практике кристаллоидным раствором является «физиологический» раствор хлорида натрия (0,9% раствор NaCl). Однако, характеристики «физиологического» раствора существенно отличаются от состава плазмы крови. Так, осмолярность плазмы крови составляет 290-295 мОсм/л, а 0,9% раствора NaCl – 308 мОсм/л. Выраженная разница наблюдается также по показателю pH и концентрации Cl⁻. В норме pH плазмы крови – 7,42, а «физиологического» раствора – 5,7, концентрация Cl⁻ – 103 ммоль/л и 154 ммоль/л соответственно. Избыточное поступление хлоридов может вызывать гиперхлоремический метаболический ацидоз.

В настоящее время существуют современные кристаллоидные растворы, сбалансированные по электролитному составу. По сравнению с обычными кристаллоидами состав данных препаратов приближен к составу плазмы крови (Табл. 1). «Идеальный» сбалансированный электролитный раствор должен иметь наиболее приближенные к плазме крови pH и концентрацию натрия и хлоридов.

Таблица 1

Некоторые биохимические характеристики плазмы крови и различных электролитных растворов

Показатель	Плазма крови	0,9% р-р NaCl	Рингер-лактат	Йоностерил
Натрий (ммоль/л)	141	154	130	137
Хлор (ммоль/л)	103	154	109	110
Калий (ммоль/л)	4-5	-	4	4
Кальций (ммоль/л)	5	-	3	1,65
Магний (ммоль/л)	2	-	-	1,25
pH	7,4	5,7	6,5-6,7	5,0-7,0
Осмолярность (мОсм/л)	290-295	308	273	291

При расчете объема инфузионной терапии у больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии, следует учитывать физиологическую потребность в жидкости (25-30 мл/кг/сутки), а также дополнительные факторы, влияющие на водный обмен. Учитываются потери жидкости связанные с дыханием и потоотделением (400-500 мл в сутки), лихорадкой (10 мл в час на 1°C), парезом кишечника (20 мл в час), стулом, полиурией, дренированием цереброспинальной жидкости. При проведении расчетов следует учитывать объем энтерального питания. По нашим данным в остром периоде геморрагического инсульта средний объем инфузионной терапии, необходимый для обеспечения нормоволемии, составляет 40-50 мл/кг/сутки.

Коррекция артериального давления

Важной особенностью интенсивной терапии больных с геморрагическим инсультом является необходимость тщательного контроля уровня артериального давления. В настоящее время существуют международные рекомендации по коррекции артериального давления у данной категории пациентов (Табл. 2, 3)

Таблица 2

Алгоритмы коррекции артериальной гипертензии у больных с геморрагическими инсультами

Уровень артериального давления	Признаки внутричерепной гипертензии	Методы терапии
АД сист > 200 мм рт.ст. или АДср > 150 мм рт.ст.	Независимо от наличия признаков ВЧГ	Агрессивное снижение АД постоянной в/в инфузией гипотензивных препаратов. Измерение АД каждые 5 мин
АД сист > 180 мм рт.ст. или АДср > 130 мм рт.ст.	Есть	Мониторинг ВЧД. Снижение АД постоянным или дробным введением гипотензивных препаратов. Поддержание ЦПД 60-80 мм рт.ст.
АД сист > 180 мм рт.ст. или АДср > 130 мм рт.ст.	Нет	Плановое снижение АД постоянным или дробным введением гипотензивных препаратов до АДср 110 мм рт.ст. или АД 160/90 мм рт.ст. Оценка состояния больного каждые 15 минут.

Таблица 3

Лекарственные средства, рекомендуемые для коррекции артериальной гипертензии у больных с геморрагическим инсультом

Препарат	В/в болюсная доза	Дозировка для постоянного введения
Лабеталол	5-20 мг каждые 15 мин	2 мг/мин (максимальная дозировка – 300 мг в сутки)
Никардипин	-	5-15 мг/час
Эсмолол	250 мкг/кг	25-300 мкг/кг/мин
Эналаприл	1,25-5 мг каждые 6 часов (в связи с риском артериальной гипотензии первая тестовая дозировка должна быть не более 0,625 мг)	-
Гидралазин	5-20 мг каждые 30 мин	1,5-5 мкг/кг/мин
Ниприд	-	0,1-10 мкг/кг/мин
Нитроглицерин	-	20-400 мкг/мин

Коррекция водно-электролитных расстройств

Важную роль в лечении больных с геморрагическим инсультом играет коррекция водно-электролитных расстройств и, в первую очередь, гипер- и гипонатриемии.

Несахарный диабет. Наиболее частой причиной гипернатриемии у больных с геморрагическим инсультом является несахарный диабет, развивающийся вследствие недостаточного синтеза и/или секреции антидиуретического гормона (АДГ), вырабатываемого в гипоталамусе. В нормальных условиях повышение осмоляльности плазмы крови стимулирует выброс АДГ, что влечет за собой снижение диуреза за счет повышенной реабсорбции воды в почках. У больных с поражением головного мозга снижение концентрации АДГ в плазме крови приводит к развитию полиурии и гипернатриемии. Помимо приведенных симптомов отмечают снижение осмоляльности и удельного веса мочи. При возникновении несахарного диабета назначают синтетический аналог АДГ – десмопрессин в дозе: внутривенно – 4 мкг, назально (в виде спрея) – 10 мкг, пер ос или в желудочный зонд – 0,1-0,2 мг и корригируют дефицит ОЦК за счет инфузии кристаллоидных и коллоидных препаратов.

Избыточная продукция АДГ и синдром церебральной потери соли являются наиболее частыми причинами развития гипонатриемии у больных с геморрагическим инсультом. Дифференциальная диагностика этих состояний имеет существенное значение для лечебной тактики (Табл. 4). Важным дифференциальным признаком является волевический статус. При избыточной продукции АДГ отмечается гиперволемия, а при синдроме церебральной потери соли – гипо- или нормоволемия. Клинические симптомы гипонатриемии проявляются при снижении концентрации натрия в плазме крови до 120 ммоль/л. Важнейшими из них являются угнетение уровня бодрствования до комы и возникновение тонических судорог.

Основной задачей терапии обоих синдромов является коррекция концентрации натрия в плазме крови.

Потребность в натрии рассчитывают по формуле:

Необходимое количество натрия (ммоль) = (125 или желаемая концентрация Na^+ – Na^+ фактический (ммоль/л)) \times 0,6 \times Вес (кг)

Повышать концентрацию натрия следует медленно со скоростью 0,5-1 ммоль/л/ч до достижения уровня 125-130 ммоль/л. Для этого проводят инфузию 3% раствора NaCl (513 ммоль натрия в 1 литре раствора) или 7,2% раствора NaCl в ГЭК 200/0,5 (ГиперХАЕС) (1232 ммоль натрия в одном литре раствора).

При избыточной выработке АДГ проводят дегидратационную терапию, а при синдроме церебральной потери соли корригируют гиповолемию. Для уменьшения выделения натрия с мочой при синдроме

церебральной потери соли назначают кортикостероиды, обладающие минералокортикоидной активностью (флудрокортизона ацетат в дозе 0,2-0,4 мг/сут).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика синдромов водно-электролитных нарушений при внутричерепных кровоизлияниях

Параметр	Синдром избыточной выработки АДГ	Синдром церебральной потери соли	Несахарный диабет
Диурез	Нормальный или снижен	Нормальный или повышен	Повышен
Удельный вес мочи	Повышен	Повышен	Снижен
Концентрация натрия в моче	Повышена	Повышена	Снижена
Осмоляльность мочи	Повышена	Повышена	Снижена
ОЦК	Повышен	Снижен	Снижен
Концентрация натрия в плазме крови	Гипонатриемия	Гипонатриемия	Гипернатриемия
Осмоляльность плазмы	Снижена	Снижена	Повышена
Гематокрит	Нормальный или низкий	Повышен	Повышен

При быстрой коррекции гипонатриемии возможно развитие синдрома понтинного миелолиза. В основании моста олигодендроциты расположены наподобие сетки, что существенно ограничивает их подвижность. В условиях гипонатриемии данные клетки не имеют возможности выразить отекать и теряют больше натрия, чем остальные структуры мозга. При быстрой коррекции гипонатриемии в олигодендроцитах моста мозга происходит значительное нарастание осмоляльности с привлечением избыточного количества жидкости и формированием изолированного отека моста. Клинически данное состояние проявляется развитием тяжелой двусторонней пирамидной недостаточности, часто приводящей к летальному исходу.

Трансфузионная терапия

Точные причины возникновения анемии у больных с геморрагическим инсультом до конца не ясны. Возможными причинами являются кровопотеря, угнетение выработки эритропоэтина и разрушение эритроцитов при развитии системной воспалительной реакции. Основной целью гемотрансфузии является обеспечение достаточной доставки кислорода к тканям. Следует отметить, что переливание компонентов до-

норской крови является операцией трансплантации чужеродной ткани, не являющейся абсолютно безопасной для реципиента как в иммунологическом отношении (возможное развитие аллоиммунизации с образованием антител против антигенов эритроцитов и белков плазмы), так и в плане обеспечения вирусной безопасности. В нашей практике показаниями для трансфузии эритроцитов у больных с геморрагическим инсультом является снижение концентрации гемоглобина до 80-90 г/л. При необходимости ежедневного переливания эритроцитарной массы или массивной гемотрансфузии используют отмытые физиологическим раствором эритроциты. Показаниями для использования свежезамороженной плазмы являются:

- снижение концентрации фибриногена до 0,8 г/л,
- снижение протромбинового индекса менее 70%,
- удлинение тромбинового времени или активированного частичного тромбoplastинового времени более чем в 1,8 раза от нормы.

Лечение внутричерепной гипертензии

Коррекция внутричерепной гипертензии является одной из важнейших задач интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии.

Для снижения повышенного внутричерепного давления используют «пошаговый» подход:

- Компьютерная томография головного мозга для исключения причин повышения ВЧД, требующих хирургической коррекции. При наличии вентрикулярного катетера проводят контролируемое дренирование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).
- Возвышенное положение головного конца кровати (15-30 градусов). Использование данной методики позволяет улучшить венозный отток от головного мозга и снизить внутричерепное давление.
- Коррекция гипертермии. Повышение температуры тела на 10С увеличивает метаболическую потребность мозга на 8% и приводит к нарастанию внутричерепного объема крови и повышению ВЧД. Подъем температуры всего на несколько градусов может очень быстро истощить резервы травмированного мозга. В связи с этим необходимо любыми доступными способами обеспечить, по крайней мере, нормотермию. У больных с внутричерепной гипертензией следует поддерживать ядерную температуру ниже 38°С. Снижение температуры мозга всего на один градус приводит к значимому уменьшению ВЧД. Для коррекции гипертермии используют как медикаментозные, так и физические методы охлаждения. Хорошо зарекомендовали себя специальные охлаждающие водяные матрасы.

- Седативная терапия. В условиях повышенного ВЧД и сниженной кранио-церебральной податливости наличие двигательного возбуждения или борьба больного с аппаратом искусственной вентиляции легких может привести к повышению внутригрудного давления и давления в яремных венах, приводя к дальнейшему увеличению ВЧД. В связи с этим, грамотная седация является одним из ключевых факторов контроля ВЧД. Основными препаратами, используемыми для проведения седативной терапии и аналгезии, являются пропофол, опиоиды и бензодиазепины.
- Купирование судорог. Развитие фокальных и вторично генерализованных эпилептических припадков в острой стадии ОЦН наблюдается у 3-4% больных. Развитие судорожного синдрома увеличивает метаболизм мозга и приводит к повышению ВЧД. Для купирования судорог чаще всего используют бензодиазепины (10-20 мг (0,2-0,5 мг/кг) в/в болюсно и затем повторно 10 мг в/в или в/м) или вальпроевую кислоту (5-15 мг/кг в сутки). При серии эпилептических припадков или эпилепсии используют повторные в/в введения бензодиазепинов до 0,5 мг/кг, либо вальпроевую кислоту (10 мг/кг в/в в течение 3-5 минут и 0,6 мг/кг в виде внутривенной инфузии до 2500 мг/сутки). При неэффективности данной терапии больного вводят в барбитуровый наркоз при помощи в/в инфузии тиопентала натрия (до 5 – 6 г в сутки).
- Гиперосмолярные растворы. Введение гиперосмолярных растворов является наиболее распространенным методом нехирургической коррекции внутричерепной гипертензии. Использование подобных препаратов приводит к возникновению временного градиента осмотического давления между плазмой крови и интерстициальным пространством мозга, вызывая перемещение жидкости во внутрисосудистое пространство. Для снижения ВЧД можно использовать маннитол, гипертонические растворы хлорида натрия и комбинацию гипертонического хлорида натрия с коллоидными препаратами. Наиболее широко для коррекции ВЧД применяют болюсное введение маннитола в дозе 0,25-1 г/кг массы тела. Однако следует отметить, что маннитол накапливается в клетках головного мозга и ЦСЖ, в связи с чем его повторные введения могут приводить к развитию феномена отдачи (ребаунд-эффект). Осложнениями использования маннитола являются сердечная недостаточность, гиперкалиемия, почечная недостаточность и гиперосмолярный синдром. В последнее время с целью снижения ВЧД активно используют гипертонические растворы хлорида натрия. Данные препараты изначально использовали не в целях снижения ВЧД, а для «малообъемной реанимации» у пациентов с геморрагическим шоком. По сравнению со стандартной протившоко-

вой терапией, малообъемная реанимация обеспечивает быстрое восполнение внутрисосудистого объема жидкости и приводит к увеличению сердечного выброса, артериального давления и улучшению микроциркуляции. Для увеличения продолжительности гемодинамических эффектов были созданы комбинации гипертонических растворов хлорида натрия с коллоидными препаратами. Добавление коллоида способствует продолжительному удержанию жидкости в сосудистом русле и создает дополнительное онкотическое давление. В настоящее время в России существует комбинация 7,2% раствора хлорида натрия с гидроксипроксиэтилкрахмалом (ГиперХАЕС). При использовании гиперосмолярных растворов необходимо тщательно контролировать осмоляльность плазмы крови. Необходимо учитывать, что повышение осмоляльности более 320 мОсм/кг способствует развитию почечной недостаточности. Осмотический диурез, вызванный маннитолом и гипертоническими растворами натрия хлорида, может привести к гипотонии, особенно у пациентов с исходной гиповолемией. В связи с этим следует учитывать, что наиболее продолжительными эффектами на ВЧД и системную гемодинамику обладает комбинация гипертонического хлорида натрия с гидроксипроксиэтилкрахмалом.

- Барбитураты. Барбитураты вызывают снижение мозгового кровотока и угнетают церебральный метаболизм, а при использовании в высоких дозах могут уменьшать внутричерепной объем крови и снижать ВЧД. Однако применение барбитуратов может сопровождаться выраженной артериальной гипотонией и снижением церебрального перфузионного давления. Таким образом, при использовании данного вида терапии необходимо тщательно мониторировать гемодинамику и поддерживать ЦПД в необходимых пределах.
- Гипотермия. Гипотермия является одним из перспективных методов терапии повышенного ВЧД. Умеренное снижение температуры головного мозга угнетает церебральный метаболизм, что в свою очередь может приводить к уменьшению мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД. Важно отметить, что охладить больного до необходимой температуры необходимо очень быстро (в течение 30-60 мин), а согреть очень медленно (0,2-0,3°С в час).
- Декомпрессивная краниотомия. В настоящее время декомпрессивная краниотомия является последним методом интенсивной терапии повышенного ВЧД, который используют при неэффективности консервативных мероприятий. Однако, несмотря на наличие явных положительных эффектов, данная методика пока не может быть рекомендована в широкую клиническую практику из-

за отсутствия достаточной доказательной базы. При выполнении декомпрессивной краниотомии необходимо стремиться к формированию достаточно большого костного дефекта и осуществлять свободную пластику твердой мозговой оболочки.

Питание больных с внутрочерепными кровоизлияниями

Основной целью нутритивной поддержки больных с геморрагическим инсультом является обеспечение организма донаторами энергии (углеводы и липиды) и пластического материала (аминокислоты) для компенсации гиперметаболических и гиперкатаболических расстройств.

У всех пациентов с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии, возникает синдром гиперкатаболизма — гиперметаболизма, который характеризуется дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм-катаболизм». Они выражаются в увеличении потребности в донаторах энергии и пластического материала, росте энергопотребности, развитии патологической толерантности тканей организма к «обычным» нутриентам. В результате у больных формируется выраженная белково-энергетическая недостаточность.

Основным принципом нутритивной поддержки больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии, является обеспечение ранней нутритивной поддержки, соответствующей потребностям больного в белке и энергии. Поступление питательных субстратов в составе сбалансированных по калорийности и содержанию белка смесей позволяет предупредить развитие белково-энергетической недостаточности и ускорить реабилитацию больных.

Энергетические потребности больных с геморрагическим инсультом, находящихся в критическом состоянии, составляют 20-25 ккал/кг массы тела в сутки. Однако у части пациентов энергопотребность повышается и составляет 25-35 ккал/кг массы тела. Для точной оценки энергопотребности больных используют метод непрямой калориметрии. Данная методика основана на оценке потребления кислорода и выделения углекислоты. После определения данных параметров за известный отрезок времени проводят расчет реальной энергопотребности больного, а также респираторного коэффициента. Респираторный коэффициент представляет собой отношение выделенной углекислоты к потребленному кислороду и в норме составляет 0,75-0,85. По динамике данного показателя можно оценить, какой из субстратов (белки, жиры или углеводы) используется организмом в данный момент для обеспечения энергией. При преимущественном расходе углеводов респираторный коэффициент повышается, а жиров, наоборот, снижается. При отсутствии метаболографа энергетические потребности пациентов рассчитывают по формулам, однако расчетные величины часто не отражают реальной ситуации, так как масса тела пациентов варьирует в зависимости от объема жидкости в

организме, а во многих отделениях реанимации в принципе невозможно определить вес больных.

У больных с геморрагическим инсультом потребность в белке составляет 1-2 г/кг массы тела. Для точного расчета потребности в белке анализируют баланс азота или концентрацию короткоживущих белков в плазме крови (транстирретин, ретиносвязывающий белок). Считают, что 1 г выделенного азота соответствует распаду 6,25 г белка и 25 г мышечной массы. Необходимо стремиться к достижению нулевого или положительного азотистого баланса.

$$\text{Баланс азота (г/сут)} = \text{введенный белок (г)} / 6,25 - \text{азот мочевины (г)} - 4$$

$$\text{Азот мочевины (г/сут)} = \text{мочевина (ммоль/сут)} \times 0,033$$

Расчет баланса азота позволяет дифференцированно подходить к назначению различных смесей для энтерального питания, в зависимости от количества содержащегося в них белка (Табл. 5).

Таблица 5

Содержание белка в различных жидких смесях для энтерального питания

Белок (г)	Название смеси						
	Нутрикомп Ликвид Стандарт	Нутри-комп Ликвид Энергия	Нутризон Энергия	Нутризон стандарт	Диазон	Фрезубин Оригинал	Фрезубин ВП Энергия
В 100 мл смеси	3,43	5,1	6	4,0	4,3	3,8	7,5
В 2000 мл смеси	68,6	102	120	80	86	76	150

Питание можно осуществлять как энтерально, так и парентерально. Преимуществами энтерального питания перед парентеральным являются меньший риск развития гипергликемии и инфекционных осложнений. Для проведения энтерального питания устанавливают назо- или орогастральный зонд. При неэффективности гастрального варианта питания более 2-х суток проводят установку тонкокишечного зонда. В таком случае для питания больных следует использовать специальные полуэлементные смеси. При необходимости длительного энтерального зондового питания более 4-х недель возможно наложение гастростомы.

Важно отметить, что раннее начало энтеральной нутритивной поддержки является надежной профилактикой возникновения стресс-язв желудочно-кишечного тракта. Помимо раннего назначения энтерального питания эффективным средством профилактики стресс-язв ЖКТ является использование блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Однако применение H₂-гистаминоблокаторов сопряжено с повышенным риском колонизации микроорганизмов в исходно стерильном желудке. В настоящее время помимо блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (Ранитидин 150 мг в/в 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки, Фамотидин

40 мг 1 раз в сутки) используют ингибиторы протонной помпы (Омепрозол 20 мг 2 раза в сутки).

При невозможности осуществления или недостаточности энтерального питания проводят частичное или полное парентеральное питание. По современным представлениям парентеральное питание в обязательном порядке должно включать в себя комбинацию раствора глюкозы, аминокислот и жировую эмульсию. Важно знать, что для усвоения одного грамма азота необходимо 150 небелковых ккал. В настоящее время существуют специальные смеси «три-в-одном», в которых имеется комбинация всех этих компонентов в составе одного пакета.

Особое место в структуре лечебного питания больных, находящихся в критическом состоянии, занимают препараты, способные оказывать влияние на выраженность воспалительного процесса, так называемое «иммунное» питание. К ним относят питательные смеси, содержащие ω -3 жирные кислоты и глутамин. Использование глутамина в составе парентерального питания способствует снижению летальности и количества инфекционных осложнений. В настоящее время помимо внутривенной формы глутамина (Дипептивен) существует специальная смесь для энтерального питания, содержащая значительное количество этого иммунонутрицевтика (Интестамин).

Важной проблемой интенсивной терапии больных с геморрагическим инсультом является коррекция уровня глюкозы в плазме крови.

Гипергликемия отмечается у большинства больных с геморрагическим инсультом независимо от наличия предшествующего диабета. Этот феномен называют стрессовой гипергликемией. Стойкая гипергликемия в остром периоде геморрагического инсульта напрямую связана с тяжестью состояния больного и указывает на неблагоприятный прогноз. Появление современных методов нейромониторинга позволило существенно расширить представления о влиянии концентрации глюкозы в артериальной крови на церебральный метаболизм.

По нашим данным у части пациентов артериальная гипергликемия не сопровождается повышением содержания глюкозы в веществе мозга, а агрессивная коррекция гипергликемии может приводить к выраженному снижению концентрации глюкозы как в «пораженном», так и условно «интактном» веществе головного мозга. При анализе исходов заболевания у обследованных больных мы отметили, что в острейшем периоде коматозного состояния концентрация глюкозы в «пораженном» веществе мозга у умерших больных и пациентов, перешедших в вегетативное состояние, была достоверно ниже аналогичного показателя у больных, выздоровевших без неврологического дефицита. Полученные данные согласуются с результатами исследований, показавших, что низкая концентрация глюкозы в веществе головного мозга коррелирует с плохим прогнозом заболевания у больных с внутричерепными кровоизлияниями.

Таким образом, коррекция гипергликемии у больных с внутримозговыми кровоизлияниями должна проводиться с большой осторожностью, так как агрессивная инсулинотерапия может привести к гипогликемии и ухудшить состояние головного мозга.

У больных с геморрагическим инсультом следует стремиться к поддержанию уровня гликемии 8-10 ммоль/л. При концентрации глюкозы в плазме крови 10 ммоль/л и выше вводят 4-8 ЕД инсулина п/к с последующим мониторингом уровня гликемии 4-6 раза в день в течение 2-3 дней. При персистирующей гипергликемии более 8-10 ммоль используют постоянное внутривенное введение инсулина. Инфузию инсулина начинают со скорости 2-4 ЕД/ час. В дальнейшем скорость и дозу вводимого препарата подбирают индивидуально, ориентируясь на уровень гликемии. Для поддержания нормогликемии и максимально раннего отказа от применения инсулина рекомендуется ограничить экзогенное введение глюкозы и использовать специальные смеси для энтерального питания (типа Диабет).

Следует отметить, что искусственное питание необходимо проводить не только в остром периоде заболевания или повреждения головного мозга, но и при реабилитации больных с внутримозговыми кровоизлияниями. В реабилитационном периоде постепенно прекращают зондовое питание и начинают кормить больных через рот. Для этого используют специальные гиперкалорические смеси с высоким содержанием белка (Нутридринк, Кальшейк). В отличие от зондовых смесей для питания, в такие препараты добавлены различные вкусовые добавки.

Профилактика тромбоза глубоких вен голени

Тромбоз глубоких вен голени (ТГВГ) является нейротрофическим осложнением иммобилизационного синдрома. ТГВГ — основная причина развития тромбоэмболии легочной артерии, возникновение которой резко увеличивает риск развития летального исхода. Факторами риска образования внутривенных тромбов являются: стаз венозной крови, повреждение сосудистой стенки, длительная иммобилизация, наличие внутривенных тромбозов в анамнезе, беременность, острый инфаркт миокарда, использование эстрогенов, дефицит антитромбина 3, дефицит протеина С, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность, ожирение, возраст старше 40 лет, ДВС-синдром, васкулиты.

Частота развития тромбоэмболии легочной артерии может быть значительно снижена при помощи своевременной профилактики. С первых суток нахождения больного в отделении нейрореанимации необходимо использовать компрессионные чулки или периодическую пневмомассаж ног (при условии отсутствия ран на ногах) вплоть до перевода больного на амбулаторное лечение. В комбинации с механической профилактикой следует использовать низкомолекулярные гепарины или

небольшие дозы нефракционированного гепарина. Проведение гепаринотерапии в острейшем периоде внутримозгового кровоизлияния может повышать риск повторного внутримозгового кровотечения. В связи с этим больным с внутримозговыми кровоизлияниями травматического и нетравматического генеза гепаринотерапию начинают на 3-4 сутки после развития заболевания. Нефракционированный гепарин вводят в дозе 5 тыс. ЕД 3-4 раза/сутки под кожу живота. Целью гепаринотерапии является поддержание активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза выше нормальных значений (50-60 секунд).

Более безопасно использование низкомолекулярных гепаринов [надропарин (Фраксипарин) 0,3-0,6 мл/сутки п/к, эноксипарин (Клексан) 0,2-0,4 мл/сутки п/к, дальгепарин (Фрагмин) 2500 ЕД/сутки п/к]. Применение низкомолекулярных гепаринов не требует специального лабораторного контроля. По мере активизации больного и увеличения его нахождения в вертикальном положении более 3-х часов профилактику тромбозов легочной артерии можно прекратить.

НЕЙРОМОНИТОРИНГ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Петриков С.С., Крылов В.В.

НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Нейромониторинг является важной частью интенсивной терапии больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), находящихся в критическом состоянии. В структуре нейромониторинга выделяют следующие направления:

- нейровизуализация,
- измерение внутримозгового давления,
- оценка мозгового кровотока,
- определение церебральной оксигенации и метаболизма,
- нейрофизиологический мониторинг.

Методы нейровизуализации

К основным методам нейровизуализации относят компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

КТ и МРТ позволяют получать послойное изображение структур головного мозга в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях, оценивать степень аксиальной и поперечной дислокации мозга, состояние ликворных пространств, наличие и динамику внутримозговых гематом и зон ишемии. Полученные данные оказывают существенное влияние на тактику интенсивной терапии.

В связи с необходимостью раннего выявления внутричерепных кровоизлияний КТ головного мозга является методом выбора у больных с гипертензивными гематомами, а МРТ — у пациентов с ишемическим инсультом.

При КТ необходимо определить:

- величину смещения срединных структур головного мозга,
- состояние паренхимы головного мозга (наличие отека мозга, зон ишемии их количество, локализацию, объём, плотность),
- наличие внутримозговых кровоизлияний (количество гематом, локализацию, объём плотной части и зоны перифокального отёка, плотность),
- состояние субдурального пространства (наличие гигром, гематом; их локализация, объём, плотность),
- состояние желудочковой системы (расширения, сужения или деформации желудочковой системы). Обязательным является вычисление вентрикулокранных индексов (ВКИ): ВКИ передних рогов боковых желудочков, ВКИ тел желудочков, ВКИ III желудочка и ВКИ IV желудочка,
- локализацию вентрикулярного кровоизлияния, объём и плотность сгустков,
- состояние конвекситальных субарахноидальных пространств (размеры конвекситальных субарахноидальных пространств; характер и плотность их содержимого),
- состояние базальных цистерн (характер визуализации, степень деформации, наличие содержимого и его плотность)

При отсутствии положительной динамики состояния пациента через 12-24 часа проводят повторную КТ головного мозга. При нарастании и появлении новой неврологической симптоматики осуществляют экстренное КТ исследование.

МРТ головного мозга проводят для ранней диагностики ишемических изменений головного мозга и определения давности паренхиматозного внутричерепного кровоизлияния. Принцип магнитно-резонансной томографии основан на регистрации радиосигналов протонов водорода, находящихся в различных тканях организма. Стандартные протоколы МРТ включают в себя T1 (чувствительные к наличию жира и крови) и T2-взвешенные изображения (чувствительные к отеку и инфильтрации). Для повышения точности диагностики опухолей, воспалительных изменений, сосудистых мальформаций используют внутривенное контрастное усиление при помощи редкоземельного металла гадолиния.

При помощи диффузионно-взвешенной МР томографии можно не только констатировать наличие ишемии ткани мозга, но и определять ее выраженность, а перфузионно-взвешенную МРТ используют для оценки церебральной микроциркуляции. Принцип данного режима основан на

оценке распределения введенного контрастного вещества в капиллярной сети мозга. Для лучшей визуализации структур мозга, непосредственно примыкающих к желудочкам, был создан режим FLAIR, позволяющий подавлять сигнал цереброспинальной жидкости.

Одним из наиболее современных направлений МРТ является МР трактография или диффузионно-тензорная МРТ. Данный метод позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга и может использоваться для оценки степени повреждения мозга при развитии гипертензивных гематом.

Измерение внутричерепного давления

Внутричерепное давление представляет собой разницу между давлением в полости черепа и атмосферным давлением. Измерение ВЧД позволяет выявить внутричерепную гипертензию, оценить ее выраженность и рассчитать церебральное перфузионное давление. Внутричерепная гипертензия вызывает увеличение сопротивления церебральному кровотоку, а также развитие дислокационного синдрома и вклинения ствола мозга. Наличие ВЧГ является жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленного лечения.

Нормальные значения внутричерепного давления зависят от возраста и положения тела. Так, у взрослого человека в положении на спине нормальные значения ВЧД составляют 7-15 мм рт. ст., у новорожденных — 1,5-6 мм рт. ст., у детей — 3-7 мм рт. ст. Показанием к терапии, как у детей, так и у взрослых, является стойкое увеличение ВЧД выше 20 мм рт. ст.

Выраженность внутричерепной гипертензии в зависимости от уровня внутричерепного давления

Выраженность внутричерепной гипертензии	Уровень ВЧД (мм рт. ст.)
Отсутствует	3-15
Слабая	16-20
Средняя	21-30
Выраженная	31-40
Очень выраженная	41 и более

Показанием для установки датчика измерения ВЧД у больных с ОНМК является угнетение уровня бодрствования до 8 и менее баллов по Шкале Комы Глазго.

Определение ВЧД проводят при помощи различных устройств.

Чаще всего используют мониторинг внутрижелудочкового давления. Преимуществом использования данного метода является возможность одновременного измерения ВЧД и дренирования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Существует несколько систем для внутрижелудочкового измерения ВЧД.

Гидравлическая система. Принцип работы гидравлической системы основан на передаче давления столба цереброспинальной жидкости на специальное измеряющее устройство. После установки вентрикулярного катетера к нему в стерильных условиях присоединяют измеряющую систему. Проводят калибровку датчика давления по атмосферному давлению, после чего открывают вентрикулярный катетер и начинают регистрацию ВЧД. Для правильного измерения ВЧД датчик давления должен быть закреплен на уровне отверстия Монро (проецируется на середину расстояния между наружным отверстием наружного слухового прохода и наружным углом глазницы). Если датчик расположен ниже уровня отверстия Монро, то значение ВЧД будет завышено, а если выше, то занижено. Использование гидравлических систем имеет ряд недостатков. Основными из них являются опасность развития гнойно-септических осложнений и большая вероятность блокирования катетера из-за нарастающей компрессии желудочков и обтурации его просвета сгустком крови. Необходима периодическая калибровка внешнего измерительного устройства из-за колебаний атмосферного давления. При тяжелом поражении головного мозга установка вентрикулярного катетера часто вообще невозможна из-за небольших размеров спавшихся желудочков. В настоящее время существуют одноразовые системы для одновременного измерения внутричерепного давления и контролируемого дренирования цереброспинальной жидкости. Использование таких систем позволяет не только эффективно контролировать ВЧД, но и уменьшать частоту развития инфекционных осложнений, связанных с вентрикулостомией.

Монитор Шпигельберга. Принцип работы монитора основан на установке в желудочек мозга специального двухпросветного вентрикулярного катетера. На конце катетера расположен баллончик, соединенный с измерительным устройством. Второй канал катетера используется для дренирования ЦСЖ. После проведения вентрикулостомии монитор заполняет баллончик воздухом и по степени давления ЦСЖ на стенки баллончика определяет ВЧД. Разделение каналов для регистрации ВЧД и дренирования ЦСЖ позволяет измерять внутричерепное давление даже в условиях обтурации или дислокации вентрикулярного катетера, что принципиально невозможно при использовании гидравлических систем. При использовании прибора не требуется ручной калибровки измерительного устройства по атмосферному давлению.

Помимо измерения ВЧД монитор Шпигельберга позволяет определять церебральную податливость (комплаинс).

Возможно определение ВЧД в субдуральном, субарахноидальном и эпидуральном пространствах. Достоинствами такого измерения являются простота установки датчиков и низкая вероятность травматизации вещества мозга. Однако применение данных устройств довольно часто не дает необходимой точности. Показания датчика могут искажаться

при избыточном локальном давлении на него, например, костных выступов.

Альтернативой внутрижелудочковому определению ВЧД является использование паренхиматозных датчиков. Достоинствами паренхиматозного измерения являются низкий риск травматизации вещества мозга, гнойно-септических осложнений, простота установки и отсутствие необходимости в перекалибровке. Существует несколько видов паренхиматозных датчиков, однако в нашей стране распространены только два из них.

Монитор Шпигельберга. Методика измерения принципиально не отличается от внутрижелудочкового измерения ВЧД. В вещество мозга устанавливают однопросветный катетер с баллончиком на конце. После установки катетера монитор заполняет баллончик воздухом и по степени давления ткани мозга на стенки баллончика определяет ВЧД.

Монитор «Codman». Принцип работы датчика «Codman» основан на регистрации ВЧД специальным измерительным устройством (микрочип), расположенным на конце датчика. Полученная с микрочипа информация выводится на экран прикроватного монитора. Особенностью монитора является необходимость в калибровке на границе водной и воздушной сред перед установкой в вещество мозга.

В настоящее время в процессе исследования находятся отоакустические методы измерения ВЧД. Они основаны на изменении комплайнса барабанной перепонки в ответ на изменения давления перелимфы в лабиринте улитки при колебаниях ВЧД.

Методы оценки мозгового кровотока

Поддержание нормального мозгового кровотока (55 мл на 100 грамм вещества мозга в минуту) является одной из важнейших задач интенсивной терапии больных с инсультом. Существующие в настоящее время методы мониторинга позволяют определять глобальный и регионарный объемный кровоток, а также оценивать линейную скорость кровотока в основных артериях головного мозга.

В нейрореанимационной практике используют следующие методы оценки мозгового кровотока:

- методика Кети-Шмидта,
- позитронно-эмиссионная томография,
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография,
- термодиффузия,
- Транскраниальная доплерография.

Метод Кети-Шмидта позволяет с высокой точностью проводить количественную оценку мозгового кровотока в мл на 100 г вещества мозга в минуту. Методика была разработана в 1948 году S. Kety и C. Shmidt и заключается в ингаляции закиси азота (N_2O) с последующим измерением

концентрации N_2O в периферической артериальной крови и в луковиче яремной вены. По полученным данным по принципу Фика рассчитывают мозговой кровоток. Принцип Фика основан на том, что концентрация в ткани мозга вещества, которое не метаболизируется мозгом и легко диффундирует в него, пропорциональна разнице концентрации этого вещества в притекающей артериальной и оттекающей венозной крови. Таким образом, при увеличении мозгового кровотока артерио-венозная разница в концентрации N_2O будет уменьшаться, а при снижении мозгового кровотока — увеличиваться. Метод Кети-Шмидта был модифицирован для использования не только закиси азота, но и других газов (например, криптон и ксенон). Методика позволяет определять только глобальный мозговой кровоток и не дает возможности определения кровотока в различных областях головного мозга.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет одновременно получать томографические срезы и осуществлять регионарные исследования метаболизма и мозгового кровотока. Метод основан на внутривенном или ингаляционном введении включающихся в биологические процессы меченных изотопов (C^{11} , F^{18} , O^{15} и др.), с последующей их индикацией в веществе мозга. ПЭТ позволяет определять регионарный объемный мозговой кровоток, т.е. при использовании данного метода можно точно установить какой объемный кровоток существует в различных отделах головного мозга. Следует отметить, что методика не может быть применена непосредственно у кровати больного и требует транспортировки пациента в отделение томографии. Возможности использования ПЭТ ограничиваются также дороговизной таких томографов и необходимостью размещения их вблизи циклотрона для производства препаратов, содержащих быстро распадающиеся изотопы.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет определять регионарный мозговой кровоток по распределению радиоактивных изотопов ($Хе^{133}$, $Тс^{99}$) в веществе мозга. Захват изотопов клетками мозга происходит в течение 5 минут после их внутривенного введения, а полное удаление из вещества мозга в течение 24 часов. ОФЭКТ не позволяет проводить достоверную количественную оценку объемного мозгового кровотока. Определить изменения кровотока в различных областях мозга можно только при сравнении интенсивности накопления изотопов при повторных исследованиях. Таким образом, ОФЭКТ может быть использована только для динамической оценки мозгового кровотока с интервалами между исследованиями не менее суток.

Метод термодиффузии является единственной возможностью количественной оценки регионарного объемного мозгового кровотока в постоянном режиме, непосредственно у кровати больного. В вещество головного мозга устанавливают специальный датчик с двумя термисторами. Проксимальный (пассивный) термистор определяет температуру

мозга, а дистальный — активно нагревается. Мозговой кровоток рассчитывают по формуле: Мозговой кровоток (мл на 100 грамм вещества мозга в минуту) = $K \times (1/V - 1/V_0)$, где K — константа теплопроводности головного мозга, V — разница электрического напряжения между двумя термисторами, V_0 — разница электрического напряжения между двумя термисторами при отсутствии кровотока.

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) является неинвазивным методом оценки линейной скорости кровотока по магистральным сосудам шеи и головного мозга. Принцип ТКДГ основан на феномене изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся форменных элементов крови. Допплерограмма — графическое представление распределения линейных скоростей эритроцитов в исследуемом участке артерии за сердечный цикл.

Дуплексная (двойная) доплерография позволяет одновременно проводить эхоотомографию и доплерографию, что обеспечивает визуализацию на экране монитора не только функциональных показателей мозгового кровотока, но и структурно-морфологического изображения экстра- и интракраниальных сосудов.

Показаниями для проведения ТКДГ являются:

- диагностика и динамическая оценка ангиоспазма, развивающегося после внутричерепного кровоизлияния,
- оценка состояния ауторегуляции мозгового кровотока,
- неинвазивная диагностика внутричерепной гипертензии.

Стандартный протокол транскраниальной доплерографии включает в себя определение систолической (ЛСКс), диастолической (ЛСКд) и средней (ЛСКср) линейных скоростей кровотока во внутренних сонных, средних, передних, задних мозговых и базилярной артериях.

Состояние ауторегуляции мозгового кровотока оценивают при помощи компрессионного теста по коэффициенту овершута (КО) (отношение ЛСКср первого пика после прекращения компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии к ЛСКср в покое). Нормальные значения КО 1,2-1,5. При значениях КО близких к 1,0 следует констатировать нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. В качестве косвенного признака внутричерепной гипертензии используют пульсационный индекс, который рассчитывают как отношение разности между ЛСКс и ЛСКд к ЛСКср (в норме 0,8-0,9).

Следует отметить, что методика доплерографии не позволяет определять объемные показатели кровотока и обладает высокой «оператор-зависимостью» (например, измеренная скорость кровотока может отличаться при изменении угла наклона датчика). При динамическом наблюдении за линейной скоростью кровотока желательно, чтобы все исследования выполнялись одним специалистом.

Методы оценки оксигенации и метаболизма мозга

К методам оценки оксигенации и метаболизма головного мозга относят: определение насыщения гемоглобина кислородом в яремной вене, прямое определение напряжения кислорода в ткани мозга, церебральную оксиметрию и микродиализ вещества головного мозга.

Югулярная оксиметрия (Sv_jO₂). Метод основан на определении насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от головного мозга венозной крови. Датчик для измерения Sv_jO₂ устанавливают ретроградно в луковичку внутренней яремной вены. Можно использовать как обычный катетер для катетеризации центральных вен, так и специальный фиброоптический катетер. Установка центрального венозного катетера позволяет измерять Sv_jO₂ дискретно в пробах крови, забираемых несколько раз в сутки.

Фиброоптический катетер дает возможность осуществлять постоянную югулярную оксиметрию с периодической калибровкой по данным Sv_jO₂ в пробах венозной крови. Использование постоянного мониторинга улучшает выявляемость эпизодов ишемии и качество лечения больных.

После установки необходимо верифицировать положение катетера при помощи рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Кончик катетера должен проецироваться на уровень сосцевидного отростка височной кости. При смещении катетера в дистальном направлении результаты измерений искажаются из-за примеси экстрацеребральной крови.

Имеются данные о неравномерности венозного оттока от головного мозга и отличии показателей Sv_jO₂ в правой и левой яремных венах. В связи с этим существует три подхода к выбору стороны для проведения югулярной оксиметрии:

1. Катетер устанавливают в ипсилатеральную основному поражению вену.
2. Определяют доминантную яремную вену либо при помощи доплерографии (определяют диаметр левой и правой яремных вен — доминантной считается вена большего диаметра), либо по изменению внутричерепного давления при поочередном пережатии обеих яремных вен. Катетер устанавливают на стороне большего увеличения внутричерепного давления. Если давление увеличивается одинаково с обеих сторон, то катетеризируют правую яремную вену, так как в подавляющем большинстве случаев она является доминантной.
3. При невозможности проведения доплерографии и измерения внутричерепного давления катетеризируют правую яремную вену.

Показатель SvjO₂ отражает взаимоотношения между доставкой и потреблением кислорода в головном мозге.

Нормальными считают показатели SvjO₂ находящиеся в пределах 55%-75% при условии достаточной оксигенации артериальной крови. Уровень SvjO₂ ниже 55% считается проявлением ишемии головного мозга. Наиболее частыми причинами эпизодов десатурации являются низкое церебральное перфузионное давление, гипервентиляция, вазоспазм, анемия и гипоксемия. Увеличение SvjO₂ выше 75% может свидетельствовать о развитии гиперемии головного мозга. Под гиперемией понимают избыточный объемный мозговой кровоток (более 60 мл на 100 грамм вещества мозга в минуту) (феномен «роскошной перфузии»). Однако для более точной диагностики гиперемии необходимо в совокупности оценивать уровень внутричерепного давления и объемную скорость мозгового кровотока (при гиперемии будет отмечаться увеличение ВЧД и объемного МК). Следует учитывать, что SvjO₂ может повышаться при наличии патологического артерио-венозного сброса (например, при артерио-венозных мальформациях), значительном увеличении фракции кислорода во вдыхаемой смеси, выраженном ограничении кровотока в ишемизированных областях головного мозга, смерти мозга.

Югулярная оксиметрия является методом оценки глобальной церебральной оксигенации и может не отражать нарушений регионарной оксигенации головного мозга. Проведение югулярной оксиметрии может сопровождаться осложнениями, связанными с выполнением пункции и катетеризации яремной вены. К ним относят повреждение сонной артерии, нервных стволов шейного сплетения, риск гнойно-септических осложнений и тромбоз яремной вены.

Прямое определение напряжения кислорода в веществе головного мозга (PbrO₂). Методика определения напряжения кислорода при помощи специального полярографического электрода Кларка непосредственно в веществе головного мозга была впервые описана в 50-х годах прошлого столетия. В настоящее время существует два типа приборов для измерения PbrO₂.

1. «Licox» – принцип работы монитора основан на отдельной установке полярографического электрода и температурного датчика в вещество мозга. Принцип полярографического метода основан на диффузии кислорода через O₂-проницаемую мембрану в электролитный раствор с последующим превращением его в гидроксильные ионы. Указанная реакция приводит к появлению электрического тока, величина которого прямо пропорциональна концентрации кислорода в электролитном растворе.
2. «Neurotrend» – в вещество мозга устанавливают специальный комбинированный датчик, позволяющий одновременно измерять как напряжение кислорода, так и температуру, напряжение углекисло-

ты и рН. Изначально «Neurotrend» был разработан для постоянно-го инвазивного измерения газового состава артериальной крови.

Нормальные величины P_{brO_2} составляют 25-35 мм рт.ст. при напряжении кислорода в артериальной крови 80-100 мм рт.ст. Критически низкими значениями P_{brO_2} считают 8-15 мм рт.ст. Эпизоды снижения P_{brO_2} ниже 10 мм рт. ст. значительно увеличивают риск развития летального исхода.

Достоинствами методики являются высокая точность и низкий риск гнойно-септических осложнений.

Однако существуют факторы, ограничивающие ценность измерения P_{brO_2} :

1. Время, необходимое для «калибровки» датчика к условиям окружающей ткани, составляет 1-4 часа. Соответственно истинные данные P_{brO_2} могут быть получены не раньше, чем через несколько часов после установки.
2. Датчик может располагаться рядом с крупными артериальными сосудами, что может исказить данные в сторону завышения.
3. Огромное влияние на показатели P_{brO_2} оказывает изменение фракции кислорода во вдыхаемой смеси.
4. Напряжение кислорода отличается в различных участках головного мозга. При смещении датчика к корковым отделам на 1 см P_{brO_2} может увеличиваться на 10 мм рт. ст.

Наиболее важно добиваться мониторингования P_{brO_2} в зоне, примыкающей к месту первичного повреждения (penumbra), так как основной целью интенсивной терапии является улучшение оксигенации именно этих отделов мозга.

Определение напряжения кислорода в веществе мозга имеет важное значение в подборе уровня церебрального перфузионного давления и определении резервов ауторегуляции мозгового кровотока.

Следует учитывать, что методика является регионарной и полученные результаты следует оценивать только в совокупности с данными о глобальной оксигенации головного мозга, полученными при югулярной оксиметрии.

Церебральная оксиметрия (rSO_2) является неинвазивным методом оценки регионарной оксигенации головного мозга. Принцип методики основан на детекции параинфракрасного излучения (длина волны 730 и 810 нм) двумя фотодиодами. Этот специальный технический прием – разделение фотодиодов – используют для детекции сигнала от мозга, не смешанного с сигналами от экстрацеребральных тканей. Параинфракрасное излучение поглощается гемоглобином и его восстановленной фракцией. Так как в корковых отделах головного мозга 70-80% крови является венозной, то показания церебрального оксиметра отражают, в основном, насыщение кислородом гемоглобина венозной крови мозга.

Датчик церебрального оксиметра располагают на коже лобной области на границе волосистой части головы. После подключения датчика к прибору на экран в постоянном режиме выводится показатель rSO_2 .

Используют как одноканальные, так и двухканальные церебральные оксиметры. Как и для Sv_jO_2 нормальные значения rSO_2 находятся в пределах 55%-75% при условии нормальной оксигенации артериальной крови. Уровень rSO_2 ниже 55% расценивают как проявление ишемии, а выше 75% как развитие гиперемии головного мозга. Однако, как и в случае с югулярной оксиметрией, для точной установки диагноза гиперемии необходимо в совокупности оценивать уровень внутричерепного давления и объемную скорость мозгового кровотока. Следует учитывать, что показатели rSO_2 также могут увеличиваться при наличии патологического артерио-венозного сброса и увеличении фракции кислорода во вдыхаемой смеси.

Основным преимуществом церебральной оксиметрии перед другими методами оценки церебральной оксигенации является неинвазивность. Этот простой в использовании метод позволяет осуществлять контроль за регионарной оксигенацией головного мозга при проведении различных кратковременных манипуляций (интубация трахеи, трахеостомия, санация трахеобронхиального дерева, фибробронхоскопия). Однако использование методики ограничивает большое количество артефактов из-за диспозиции датчиков и примеси экстрацеребральной крови.

Тканевой микродиализ. В настоящее время единственным методом оценки метаболизма головного мозга является тканевой микродиализ. Методика тканевого микродиализа основана на пассивной диффузии веществ, находящихся в интерстициальной жидкости головного мозга, через полупроницаемую мембрану.

Для проведения микродиализа используют специальные двуполостные катетеры, конечный отдел которых представлен полупроницаемой мембраной. Катетер устанавливают непосредственно в вещество головного мозга, а к его внутреннему каналу подключают специальный инфузионный насос с раствором, близким по электролитному составу к тканевой жидкости. Когда раствор достигает полупроницаемой мембраны, происходит диффузия метаболитов из интерстициальной жидкости в полость катетера по градиенту концентрации. После прохождения полупроницаемой мембраны перфузионный раствор оттекает по наружной части катетера и накапливается в микроампуле. Для накопления достаточного количества диализата требуется 17-20 минут, после чего микропробирку помещают в специальный биохимический анализатор, позволяющий определять концентрации интересующих метаболитов.

Тканевой микродиализ используют у больных с инсультом, требующих мониторинга внутричерепного давления.

Установку катетера в паренхиму мозга осуществляют либо через фрезевое отверстие, либо через специальное устройство для фиксации датчиков «bolt», которое закрепляют во фрезевом отверстии. У больных с ишемическим инсультом один катетер устанавливают в ишемизированные отделы мозга, а второй — в интактное вещество мозга. У пациентов с геморрагическим инсультом один катетер устанавливают в зону, непосредственно прилежащую к внутримозговому кровоизлиянию, а второй помещают в неповрежденную область мозга.

Катетеры для микродиализа содержат золотой фрагмент в дистальном конце, который легко идентифицируется при КТ мозга.

При помощи микродиализа возможно определение концентрации глюкозы, глицерола, глутамата и отношения лактат/пируват. Глюкоза является основным субстратом, необходимым для нормального функционирования головного мозга. В аэробных условиях глюкоза расщепляется до пирувата, который служит субстратом для окислительного фосфорилирования и продукции АТФ в митохондриях. При нарушении доставки кислорода метаболизм глюкозы переключается на анаэробный путь, который сопровождается синтезом лактата из пирувата.

Отношение лактат/пируват позволяет выявить соотношение между анаэробным и аэробным метаболизмом в веществе мозга. Увеличение отношения лактат/пируват более 20 свидетельствует о преобладании анаэробного метаболизма над аэробным.

Концентрация глицерола прямо коррелирует со степенью повреждения клеточных мембран, а глутамат является маркером эксайтотоксичности и увеличение его концентрации также свидетельствует о выраженном клеточном повреждении.

Нормальные значения показателей, определяемых при помощи тканевого микродиализа в интерстициальной жидкости головного мозга

Показатели	Норма при бодрствовании
Глюкоза (ммоль/л)	1,7 ± 0,9
Пируват (мкмоль/л)	166±47
Лактат (ммоль/л)	2,9±0,9
Отношение Лактат / Пируват	23±4
Глутамат (мкмоль/л)	16±16
Глицерол (мкмоль/л)	35±11

Нейрофизиологический мониторинг

Нейрофизиологический мониторинг — это наблюдение за состоянием нервной системы с помощью нейрофизиологических методов. Основными методами нейрофизиологического мониторинга являются электроэнцефалография и оценка вызванных потенциалов.

Электроэнцефалография – метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его спонтанных электрических потенциалов.

У больных с инсультом ЭЭГ используют для:

- диагностики причины и глубины нарушения сознания,
- прогнозирования исхода комы,
- регистрации эпилептиформной активности и подбора противосудорожной терапии,
- анализа структуры цикла сон-бодрствование,
- определения смерти мозга,
- оценки глубины седации.

Главным ограничением применения ЭЭГ является ее недостаточная надёжность в отражении функциональных изменений мозга ниже коры, т.е. ЭЭГ сигнал демонстрирует преимущественно кортикальную активность.

Вызванные потенциалы (ВП) – метод исследования головного мозга, основанный на регистрации электрических реакций нервной системы на предъявляемый стимул. В зависимости от места стимуляции выделяют соматосенсорные, зрительные и акустические вызванные потенциалы. Их совокупность дает представление о сохранности восходящих проводящих путей.

ВП используют в комбинации с ЭЭГ для разрешения следующих задач:

- диагностика причины и глубины нарушения сознания,
- оценка глубины седации,
- прогнозирование исхода комы.

Из-за высокой стоимости и технической сложности методика исследования ВП наиболее широко используется только в специализированных отделениях нейрореанимации и нейрохирургических центрах.

ДЛЯ ЗАМЕТОК