

УДК 616.831-006-005.98-085.2

ЗАСТОСУВАННЯ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НАБРЯКУ І НАБУХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А. М. Кардаш, В. І. Черній, Г. А. Городник, Є. Л. Островой

Донецький державний медичний університет,
Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання, Донецьк

Ключові слова: пухлини головного мозку, набряк і набухання головного мозку, L-лізину есцинат.

Процеси набряку та набухання головного мозку становлять одну з найактуальніших медичних проблем нашого часу. Вони супроводжують найрізноманітніші нейрохірургічні, неврологічні й соматичні захворювання. Про важливість цієї проблеми для практичної діяльності образно сказав засновник нашої нейрохірургії М. Н. Бурденко: хто володіє мистецтвом лікувати і запобігати набряку головного мозку, той володіє ключем до життя й смерті хворого.

На ранніх стадіях свого розвитку набряк і набухання головного мозку є оборотними процесами, що піддаються медикаментозній корекції. У разі запізнення з діагностикою чи неадекватного лікування прогресування цих процесів призводить до необоротного переродження нервових клітин із значним порушенням їхньої функції, а в деяких випадках і до летального кінця [1].

Зробимо зауваження стосовно термінології. Набряк трактують як скупчення рідини в міжклітинному просторі мозку. Набухання вважається самостійним процесом, що має в основі не стільки нагромадження, скільки міцне зв'язування інтраструктуральної води з внутрішньоклітинними біоколоїдами. Можливе поєднання процесів і розвитку набряку-набухання мозку, за якого вільна рідина міститься в позаклітинному та внутрішньоклітинному просторах [4]. У зарубіжній літературі набряк зазвичай поділяють на два основні види:

1. Цитотоксичний набряк мозку характеризується перерозподілом води з міжклітинного у внутрішньоклітинний сектор мозкової тканини; збереженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) для білка. Однією з провідних складових механізму розвитку цитотоксичного набряку прийнято вважати порушення функції клітинних мембран, про явом чого є параліч клітинних насосів, які є системами забезпечення водно-електролітного співвідношення між секторами тканини. Іншим істотним чинником розвитку цитотоксичного набряку мозку є спричинене порушеннями метаболізму зрос-

тання внутрішньоклітинної осмолярності.

2. Вазогенним набряком мозку називається той його вид, виникнення якого пов'язане передусім з ушкодженням ГЕБ, «проривом» його для компонентів плазми крові. Характерною ознакою цього виду набряку можна вважати підвищення проникності бар'єра для білка. Провідним у разі вазогенного набряку мозку є порушення проникності судин, тобто порушення ГЕБ з переходом розчинних у воді макромолекул і складових частин плазми крізь ендотелій шляхом везикулярного (піноцитозного) транспортування при відкритті тісних міжендотеліальних контактів.

Така класифікація, запропонована І. Клатцо [9], здобула загальне визнання і стала основою більшості досліджень набряку мозку. Багато хто з авторів розглядає можливість гострого, підгострого або хронічного перебігу набряку-набухання мозку.

Щодо локалізації набряку-набухання мозку слід зауважити, що в більшості випадків процес поділяється на перифокальний і генералізований. В одних випадках осередковий процес протиставляють дифузному, а в інших — підкреслюють їхнє співіснування. Особливої уваги заслуговує питання про локалізацію набряку-набухання мозку стосовно сірої і білої речовини головного мозку. У літературі переважають твердження про те, що набряк-набухання вражає переважно білу речовину. Проте це більшою мірою стосується до вазогенного набряку з ушкодженням ГЕБ, зокрема за наявності пухлин головного мозку. У разі цитотоксичного набряку ураження зазнає сіра речовина.

Зупиняючись на питаннях патогенетичного механізму набряку-набухання мозку, хотілося б звернути особливу увагу на ті його ланки, які є характерними для вазогенного набряку.

Одним з основних чинників у циркуляторній системі, що визначають рівень кров'яного тиску в судинах мозку, є центральний (або системний) артеріальний тиск і центральний (або системний) венозний тиск, які можуть значно впливати на рі-

вень кров'яного тиску в мікросудинах. У першому разі гостра артеріальна гіпертензія, що зумовлює зрив авторегуляції і розширення мозкових артерій з потраплянням у тканину мозку біогенних мономінів, які циркулюють у крові, і порушенням функції ГЕБ, спричиняє розвиток вазогенного набряку мозку.

Центральний (або системний) венозний тиск є іншим чинником, який може справляти значний вплив на рівень кров'яного тиску в мікросудинах мозку. Вплив системного венозного тиску на кров'яний тиск в мозку значно більший, ніж вплив системного артеріального тиску. Підвищення центрального венозного тиску може бути важливим чинником, що визначає рівень кров'яного тиску в мікросудинах мозку і сприяє переходу води з крові в тканину мозку під час розвитку набряку. Обмеження венозного відтоку порушує нормальний напрямок процесів проникності капілярів. При цьому транспілярне транспортування працює і у венозному, і в артеріальному кінцях капілярів у напрямку з судинного просвіту в тканину, посилюючи розвиток набряку [1]. Стосовно участі ГЕБ у механізмі розвитку набряку-набухання мозку слід зауважити, що, на думку І. Клатцо [5], проникність стінок мозкових судин є їхньою унікальною властивістю, яка одержала назву гематоенцефалічного бар'єра і забезпечує оптимальний гомеостатичний контроль біохімічного середовища мозку. Описано чотири механізми переходу розчинів крізь ендотеліальний бар'єр, найважливішим з яких за наявності пухлинного ураження головного мозку є uszkodження плазматичних мембран ендотелію.

Отже, для пухлинного процесу головного мозку характерним є розвиток перифокального, іноді вазогенного набряку мозку півкулі з локалізацією переважно в білій речовині. Проте на пізніх стадіях розвитку пухлинного процесу і в післяопераційному періоді не виключений розвиток набухання мозку або поєднання процесів набряку і набухання.

З огляду на переважно вазогенну природу пухлинного набряку, для його лікування упродовж багатьох років застосовують стандартний комплекс терапії. Вельми поширеними є уявлення щодо провідної ролі цереброваскулярних розладів у патогенезі набряку-набухання мозку, тому багато хто з авторів рекомендує для усунення названого стану лікарські препарати, що нормалізують судинну проникність [1]. За частотою застосування на першому місці стоять кортикостероїди. Для боротьби з набряком-набуханням мозку частіше за інші застосовують дексаметазон, метилпреднізолон. Ефект кортикостероїдів пов'язують з їхньою вазотропністю. Зокрема, дексаметазон зумовлює

зниження проникнення міченого альбуміну в мозок і ущільнення судинних стінок, нормалізує ГЕБ, значно підвищує мозковий кровообіг і церебральну вазомоторну відповідь, прискорює венозний відтік, знижує мозковий судинний опір. Їхнє застосування зумовлює зниження підвищеної судинної проникності, спричиненої брадикініном, трипсином, калікреїном. Проте численні рандомізовані дослідження не підтвердили ефективності кортикостероїдів для зниження внутрішньочерепного тиску, при цьому достовірно доведено збільшення кількості побічних ефектів (розвиток інфекції, діабету, кровотеч). Таким чином, позитивна дія кортикостероїдів нівелюється розвитком імуносупресії з подальшими інфекційними ускладненнями, значним підвищенням рівня цукру крові, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, можливістю кровотеч [2, 6].

Для усунення набряку-набухання у хворих з пухлинами головного мозку вельми широко застосовують осмотичні діуретики. Відзначають, що за допомогою осмотичних діуретиків зниження внутрішньомозкового тиску і поліпшення мозкового кровотоку досягається на 90–120 хвилині, після чого внутрішньомозковий тиск повертається до початкового рівня або перевищує його на 10–40%. Колишню доцільність застосування діуретиків у лікуванні набряку-набухання мозку не піддавали сумніву, тепер погляди досить суперечливі. Слід зауважити, що осмодіуретики справляють ефект дегідратації, якщо тільки ГЕБ інтактний. Якщо він uszkodжений, то введеної речовини потрапляють у мозок, і розвивається протилежний ефект — «синдром рикошету». Більшість авторів, відзначаючи значний дегідратаційний ефект осмодіуретиків, зауважують, що він звичайно є короткочасним, зумовлює дегідратацію головним чином у нормальній тканині мозку і різноманітні небезпечні ускладнення, зокрема розвиток «феномену віддачі». Окрім цього, застосування осмотичних діуретиків тоді, коли осмолярність плазми перевищує 310 мосмоль/л, протипоказане [1, 7].

Якщо діагностовано набухання мозку, терапія осмотичними діуретиками протипоказана, оскільки не є патогенетично обґрунтованою. У разі набухання осмолярність у клітинах мозку різко підвищується, спостерігається масивний перехід рідини у внутрішньоклітинний сектор і зв'язок її з внутрішньоклітинними біоколоїдами, а мозок у цілому перебуває у стані водного дефіциту. Оскільки мозок уражений нерівномірно, введення сечогінних засобів зумовлює виведення води з ділянок мозку з відновленням кровотоком і нагромадження осмотично активних препаратів у найбільш uszkodжених ділянках мозку. Введення гіперосмолярних розчинів призводить до порушення

ГЕБ за рахунок збільшення міжэндотеліальних щілин. Викладене свідчить про неефективність і небезпечність дегідратаційної терапії у разі набуття головного мозку [1, 7].

Пропонований комплекс лікування набряку мозку у хворих з пухлинними ураженнями буде неповним, якщо до нього не ввійдуть препарати, які підвищують тонус венозних судин, тим самим поліпшуючи венозний відтік з порожнини черепа. Приміром, властивість знижувати підвищений лікворний і венозний тиск, виявляючи при цьому протинабрякову дію, має еуфілін. Таким чином, еуфілін запобігає набряку мозку чи зменшує його. Проте дехто з авторів вважає недоцільним застосовувати еуфілін, як похідне ксантину. У зонах ішемії, прилеглих до пухлини, фермент метаболізму ксантину піддається трансформації з Д-форми (ксантиндегідрогенази) в О-форму (ксантиноксидазу). Під її впливом при перетворенні гіпоксантину в ксантин, утворюється супероксид (O_2^-) — високореактивний кисневий радикал, який значно активує пероксидне й гідрогенпероксидне окиснення ліпідів [3, 8].

З огляду на сказане вище, безперечно актуальним є розроблення нових препаратів для застосування у комплексі інтенсивної терапії набряку головного мозку. Поява на фармакологічному ринку України нового вітчизняного протинабрякового препарату «L-лізину есцинат» є, поза сумнівом, своєчасною.

У сироватці крові сіль L-лізину есцинат швидко дисоціює на іони лізину й есцину, виявляючи усі притаманні есцину фармакологічні властивості — як за їхнім спектром, так і за виразністю. Есцин захищає від руйнування лізосомальними гідролазами глікозаміноглікани в стінках мікросудин і прилеглий до них сполучній тканині, нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність і чинить антиексудативну, протинабрякову та знеболювальну дію. Препарат підвищує тонус судин, справляє імунорегуляційний і гіпоглікемічний ефекти.

Матеріал і методи

У нейрохірургічному центрі ДОКТМО в період 2001–2002 рр. проліковано 524 пацієнти з пухлинами головного мозку. У 2001 році проліковано 261 хворого, з них прооперовано 192. З пухлинами супратенторіальної локалізації 178, позамозкової локалізації 55, внутрішньомозкової 123 — прооперовано 158. Субтенторіальної локалізації 45 хворих, позамозкової 10, внутрішньомозкової 35 — прооперовано 34. Померло 24 пацієнти, летальність становила 9,2%. Післяопераційна летальність — 10,4%. До протоколу перед-, інтра- та післяопераційної терапії набряку мозку входило

застосування глюкокортикоїдів, петлевих діуретиків, еуфіліну, інколи під час операції і в ранньому післяопераційному періоді проводили інфузію манітолу в дозі 0,5 г/кг.

У 2002 році проліковано 263 хворих, з них прооперовано 199. З пухлинами супратенторіальної локалізації 198, позамозкової локалізації 84, внутрішньомозкової 114 — прооперовано 175. Субтенторіальної локалізації 34 хворих, позамозкової 5, внутрішньомозкової 29 — прооперовано 24. Померло 18 пацієнтів, летальність становила 6,8%. Післяопераційна летальність — 6,5%. До протоколу перед-, інтра- та післяопераційної терапії набряку мозку входило застосування L-лізину есцинату: по 10 мл за дві доби до операції, у день операції 10 мл до видалення пухлини і 10 мл після закінчення операції і переведення хворого на самостійне дихання. У ранньому післяопераційному періоді протягом двох діб хворі отримували 20 мл препарату, на третю добу 10 мл. Застосування L-лізину есцинату позначилося на зниженні загальної летальності у пацієнтів з пухлинами головного мозку в 2002 році проти 2001 року — на 2,4%, а післяопераційної летальності — на 3,9%. Терапевтичну ефективність L-лізину есцинату оцінювали на підставі результатів клінічних та інструментальних досліджень. Вивчали соматичний і неврологічний статус, результати аксіальної комп'ютерної томографії (АКТ), ультразвукового обстеження головного мозку (ЕхоЕС), біохімічного дослідження крові.

Стан хворих оцінювали як відносно задовільний у 5% пацієнтів, свідомість — ясна, іноді спостерігали незначні мнестичні порушення. У 65% хворих стан був середньої тяжкості, свідомість — помірна, періодично глибоке оглушення. Неврологічний дефіцит виявлявся у помірній осередковій симптоматиці з наявністю геміпарезів, незначних афатичних порушень, бульбарного синдрому, менингеального симптомокомплексу. У тяжкому стані перебували 25% пацієнтів, свідомість — глибоке оглушення, сопор, у кількох хворих короткочасна поверхнева кома, що добре піддається медикаментозній корекції. У всіх пацієнтів була наявна осередкова симптоматика, афатичні порушення, різні за ступенем виразності бульбарний і менингеальний симптоми. У 5% пацієнтів стан оцінювали як вкрай тяжкий, кома поверхнева, глибока, потрібно було провести інтубацію трахеї і штучну вентиляцію легень. Під час проведення ЕхоЕС у хворих визначалося зміщення серединних структур мозку (М-ехо) на 4–15 мм, кількість додаткових відбитих сигналів була підвищеною, особливо з боку об'ємного утворення, спостерігали розширення основи середнього М-ехо комплексу до 8–14 мм, розщеплення його

вершини. У деяких хворих у вкрай тяжкому стані спостерігали звуження основи М-ехо до 3–4 мм, кількість додаткових відбитих сигналів не перевищувала двох. АКТ головного мозку виявила: об'ємне утворення оточене перифокальною зоною набряку різної інтенсивності та ширини, у деяких хворих у тяжкому стані набряк поширювався по білій речовині всієї півкулі, а інколи мав дифузний характер. У 60% хворих, стан яких був вкрай тяжким, під час АКТ спостерігали відсутність межі між білою та сірою речовиною, шлуночки набували щілиноподібної форми, що могло свідчити про переважання набухання головного мозку.

Результати та обговорення

Застосування L-лізину есцинату в лікуванні хворих з пухлинами головного мозку в 2002 році зумовило зниження загальної та післяопераційної летальності. Потрібно відзначити, що неврологічний дефіцит у пацієнтів, що були в стані середньої тяжкості, мав тенденцію до регресу вже перед оперативним утручанням. Застосування L-лізину есцинату у цих хворих в передопераційному періоді та під час операції створює сприятливі умови для роботи нейрохірургів. Інтраопераційно набряк мозку не розвивався, що дало змогу уникнути введення осмотичних і петлевих діуретиків,

кортикостероїдів, не застосовувати режим гіпервентиляції. У пацієнтів у тяжкому і вкрай тяжкому стані застосування L-лізину есцинату не завжди спричиняло такі очевидні позитивні результати, тому в ранньому післяопераційному періоді більшості хворих потрібно було посилити дегідратаційну терапію, застосування інгібіторів протеаз, блокаторів кальцієвих каналів і под. Очевидно, свою найвиразнішу дію L-лізину есцинат виявляє у пацієнтів з переважанням набряку головного мозку, на що, як було сказано вище, і спрямовані основні фармакологічні властивості препарату. У разі набухання головного мозку, коли збільшення його об'єму пов'язане з підвищенням внутрішньоклітинної осмолярності, і за наявності поєднаної форми набряку-набухання дія L-лізину есцинату не така значна.

Висновки

Застосування L-лізину есцинату у пацієнтів з пухлинами головного мозку зумовлює зменшення набряку мозку і зниження загальної та післяопераційної летальності. Цей ефект значно виразніший у пацієнтів з переважанням набряку головного мозку, що дає підставу рекомендувати L-лізину есцинат для лікування хворих з цією патологією.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга* / В. И. Черный, А. М. Кардаш, Г. А. Городник, В. Ф. Дроботько.— К.: Здоров'я, 1997.— 228 с.
2. *Инсульт: Практ. рук. для ведения больных* / Ч. П. Ворлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн и др.— СПб.: Политехника, 1998.— 629 с.
3. *Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте* / А. И. Трещинский, Ф. С. Глумчер, А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.— 1998.— № 1.— С. 49–74.
4. *Квитницький-Рыжов Ю. Н.* Современное учение об отеке и набухании головного мозга.— К.: Здоров'я, 1988.— 184 с.
5. *Клатцо И.* Отек головного мозга // 5-й Междунар. симпозиум по мозговому кровообращению.— Тбилиси: Мецниереба, 1986.— 176 с.
6. *Хинтон Р.* Инсульт // Неврология: Пер. с англ. / Под ред. М. Самуэльса.— М.: Практика, 1997.— С. 293–317.
7. *Черный В. И.* Острая церебральная недостаточность / В. И. Черный, Г. А. Городник.— К.: Здоров'я, 2001.— 425 с.
8. *Шлапак И. П.* Вторичные системные нарушения при тяжелой черепно-мозговой травме, мониторинг внутричерепного давления, особенности анестезии и интенсивной терапии (Обзор литературы) / И. П. Шлапак, М. Н. Пилипенко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.— 2000.— № 1 (10)— С. 52–68.
9. *Klatzo I.* Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema // J. Neuropathol. Exp. Neurol.— 1967.— N 26.— P. 1–13.

ПРИМЕНЕНИЕ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТЕКА И НАБУХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. М. Кардаш, В. И. Черний, Г. А. Городник, Е. Л. Островой

В нейрохирургическом центре Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения в период 2001–2002 гг. пролечено 524 пациента с опухолями головного мозга. В 2001 г. — 261 больной, летальность составила 9,2%, послеоперационная летальность — 10,4%. В протокол терапии отека мозга входило применение глюкокортикоидов, петлевых диуретиков, в некоторых случаях инфузия маннитола. В 2002 г. пролечено 263 больных, летальность — 6,8%, послеоперационная летальность — 6,5%. В протокол терапии отека мозга входило применение L-лизина эсцината по 10 мл за двое суток до операции, в день операции 10 мл до удаления опухоли и 10 мл после окончания операции и перевода больного на самостоятельное дыхание. В раннем послеоперационном периоде в течение двух суток больные получали 20 мл препарата, на третьи сутки 10 мл. Применение L-лизина эсцината у пациентов с опухолями головного мозга приводит к уменьшению отека мозга и снижению общей и послеоперационной летальности. Этот эффект значительно более выражен у пациентов с преобладанием отека головного мозга, что позволяет рекомендовать L-лизина эсцинат для лечения больных с этой патологией.

APPLICATION OF L-LYSINI-AESCINATIS FOR TREATMENT HYPOSTASIS AND SWELLING IN PATIENTS WITH BRAIN-GROWTH

A. M. Kardash, V. I. Chernii, H. A. Horodnyk, Ye. L. Ostrovoi

In neuro-surgical center of Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association over the period 2001–2002, 524 patients with brain-growth was treated. In 2001 — 261 patients, lethal outcome arranged 9.2%, postoperative lethal outcome — 10.4%. The brain-growth therapy protocol included use of glucocorticoids, loop diuretics, in some cases — infusion of mannitol. In 2002 year 263 patients were terated, lethal outcome arranged 6.8%, postoperative lethal outcome — 6.5%. The brain-growth therapy protocol included the use of L-lysini-aescinatis in draught 10 ml before two days to operation, in operation day — 10 ml before brain-growth ablation and when operation finished and patient translated in without assistance breathing. In earlier postoperative period on the interval two days patients received 20 ml of preparation, on third day — 10 ml. Application of L-lysini-aescinatis in patients with brain-growth adducing to decrease edema brain and lowering general and postoperative lethal outcome. This effect expressed noticeably more in the patients with advantage edema brain, which permits to recommend L-lysini-aescinatis for this pathology.