

Т.А. Літовченко, О.Л. Тондй, Харківська медична академія післядипломної освіти; М.В. Маркова, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1

Нейропротекція у віддаленому періоді легкої закритої черепно-мозкової травми — реальні можливості

Загальна статистика свідчить, що частота черепно-мозкової травми (ЧМТ) становить близько 200 випадків на 100 тис. населення, а смертність через ЧМТ — 20 випадків на 100 тис. населення. ЧМТ є однією із провідних причин летальності та втрати працездатності у всьому світі, а її поширеність значно збільшується в індустріально-розвинених країнах та під час локальних військових конфліктів.

Травматичні пошкодження мозку характеризуються як «зміна функції головного мозку або інші ознаки патології, викликані зовнішньою силою». Це найтяжчий інвалідизувальний неврологічний розлад для понад 57 млн пацієнтів у всьому світі. Піки частоти ЧМТ спостерігаються серед осіб як молодого, так і більш пізнього віку. Саме ЧМТ є однією з найрозповсюдженіших причин захворюваності й летальних наслідків серед молодих осіб до 45 років. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) зазначає, що до 2020 р. ЧМТ стане основною причиною інвалідності та смертності.

Крім того, за експертними оцінками, у США кожного року 1,7 млн осіб отримують ЧМТ. В Європі щорічні витрати на охорону здоров'я, пов'язані з ЧМТ, перевищують 33 млрд євро. В Україні ЧМТ щороку отримують близько 100-200 тис. осіб, з них 11,5-13,5 тис. — діти до 15 років. Ці цифри, на жаль, мають стійку тенденцію до зростання. Серед постраждалих більшість мають фізичні вади, що призводить не тільки до навантаження на систему охорони здоров'я, але й, що важливіше, до функціональних порушень, які погіршують якість життя. Навіть легка ЧМТ спричиняє зниження резерву мозку та його «стійкості» до різноманітних патологій із відстроченим розвитком.

Легка ЧМТ, що не супроводжується змінами на комп'ютерній (КТ) та магнітно-резонансній томограмі (МРТ) — КТ/МРТ негативна, становить понад 85% усіх випадків. У США на ЧМТ припадає 1,3% невідкладних випадків загалом. «Пряма» вартість медичних витрат на лікування ЧМТ у США становить 4 млрд доларів щорічно. На додаток до випадків, що виникають у повсякденному житті, групою осіб, особливо схильних до травматизації, є професіональні спортсмени, школярі та студенти. Щорічно у США фіксується від 1,6 до 3,8 млн ЧМТ, пов'язаних зі спортом, і майже половина з них — це травми в дітей та підлітків. У середньому 25% спортсменів відзначають більш ніж 1 випадок струсів головного мозку, перенесений ними протягом життя.

Недаремно постійне зростання частоти ЧМТ дослідники називають «тихою епідемією» у всьому світі. **Важливо контролювати й лікувати ЧМТ якомога ефективніше за допомогою нових терапевтичних стратегій.**

Незважаючи на уявну «легкість» неврологічної симптоматики, у більшості постраждалих із ЧМТ навіть легкого та середнього ступеня тяжкості спостерігаються наслідки різної виразності — від функціональних до грубих неврологічних розладів, що також потребують корекції та впливають

на якість життя. У 50% хворих із наслідками ЧМТ спостерігається прогресування наявних ознак із часом або поява нових синдромів. **Перебіг травматичної хвороби головного мозку багато в чому залежить від ефективності реабілітаційних заходів, що вживають за тих чи інших наслідків ЧМТ.**

Нейропротекція являє собою комплекс заходів, спрямованих на захист нейронів від пошкодження і стимуляцію процесів нейропластичності, що впливають на різні ланки каскадів вторинного пошкодження мозку. **Одним із найперспективніших напрямів у лікуванні наслідків ЧМТ є медикаментозна нейропротекція.**

В основі патогенезу ЧМТ лежать поняття первинних і вторинних пошкоджень мозку (рис. 1).

Первинні пошкодження відбуваються у момент травми. Їхня виразність залежить від місця впливу травматичного агента, його інтенсивності й тривалості. У процесі первинного пошкодження виникають некроз мозкової тканини, пошкодження нейронів і гліальних клітин, формуються синаптичні розриви, тромбоз судин, порушується цілісність судинної стінки. По периферії вогнища первинного пошкодження виникає зона пенумбри (перифокального гальмування), в якій клітини морфологічно не пошкоджені й зберігають свою життєздатність, але потерпають від нестачі кисню та поживних речовин.

Вторинні пошкодження являють собою каскад біохімічних запальних та імунологічних стресових реакцій, що активуються у відповідь на травму. Внаслідок наростання реакцій вторинного ураження відбуваються незворотне ішемічне пошкодження та загибель клітин безпосередньо біля вогнища первинного пошкодження, а при подальшому розвитку патологічного процесу — залучення й неушкоджених клітин головного мозку. Проте паралельно з реакціями вторинних пошкоджень у момент травми трапляється ініціація процесів нейрорегенерації та нейропарації. В реальних умовах регенерація й репарація нервової тканини суттєво обмежені. Їхня інтенсивність значною мірою поступається ступеню та інтенсивності вторинних пошкоджень, що призводять до ішемії мозку, погіршують відновлення психічної та моторної діяльності хворих, підвищують ризик несприятливого функціонального виходу. **Таким чином, першочерговими завданнями нейропротекції у постраждалих із ЧМТ є запобігання процесам вторинного пошкодження, блокада біохімічних каскадів, що призводять до загибелі клітини, на різних рівнях, а також стимуляція і підтримання нейрорегенерації та нейрогенезу.**

У сучасній медицині використовують декілька груп нейропротекторних препаратів, що діють на різні ланки біохімічного каскаду вторинного пошкодження головного мозку:

- блокатори кальцієвих каналів перешкоджають входу в клітину іонів кальцію та активують апоптозу, зменшують ексайтотоксичну дію;
- антиоксиданти й антигіпоксанти є антагоністами синтази азоту, акцепторами вільних радикалів, які запобігають їхньому утворенню, відновлюють активність ферментів антиоксидантного захисту, прискорюють гліколіз;
- антагоністи NMDA-рецепторів сприяють зменшенню ексайтотоксичної дії глутамату;
- блокатори запальної та імунної відповіді збільшують концентрацію протизапальних цитокінів, блокують активність фосфоліпаз, адгезію гранулоцитів;
- стабілізатори клітинних мембран;
- препарати, що поліпшують проведення нервового імпульсу в синапсах;
- блокатори апоптозу;
- препарати з дією, подібною до такої нейротрофічних факторів.

Застосування нейропротекторів, що блокують тільки один фактор пошкодження, є недостатньо ефективним, оскільки при ЧМТ відбувається ініціація відразу декількох біохімічних реакцій, що призводять до вторинного ураження клітини. Оптимальна нейропротекція має забезпечувати блокування цілої низки патологічних реакцій та активацію процесів відновлення.

Одним із провідних патогенетичних синдромів при ЧМТ є гіпоксія. Ефективною й перспективною стратегією її запобігання та терапії вважається застосування антигіпоксантів — фармакологічних агентів, що послаблюють і ліквідують гіпоксичні порушення шляхом підтримання й активації енергопродукції мітохондріального окиснювального фосфорилування. Механізм дії цієї групи препаратів складний і не до кінця досліджений.

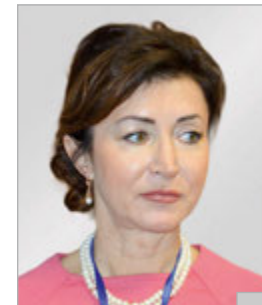
Для реалізації нейропротекторної дії антигіпоксантів має значення низка ключових моментів:

1. Зниження кисневої потреби, в основі якої лежить більш економне використання кисню. Це може бути наслідком пригнічення нефосфорильованих видів окиснення. До того ж значення має перерозподіл потоків O_2 від органів, що знаходяться у стані відносного функціонального і метаболічного спокою, де накопичення аденозиндифосфату (АДФ) є підпороговим для активації клітинного дихання, в напрямку інтенсивно функціонуючих органів із надпороговим рівнем вмісту АДФ для забезпечення необхідного ступеня стимуляції окиснювального фосфорилування.

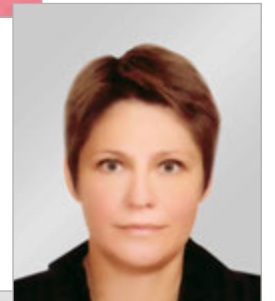
2. Підтримання гліколізу в умовах його швидкого самообмеження при гіпоксії внаслідок накопичення надлишку лактату й розвитку ацидозу. Активація глюконеогенезу, що призводить до збільшення утворення глюкози і дозволяє економніше витрачати запаси глікогену. У мітохондріях відбуваються зрушення в бік переважання окиснення вуглеводів, що вигідно в умовах гіпоксії, оскільки на одиницю споживаного O_2 вони «дають» найбільшу кількість енергії.

3. Підтримання структури та функції мітохондрій при гіпоксії, що проявляється зменшенням набування мітохондрій і дезструкції крист, уповільненням пригнічення дегідрогеназ при дефіциті кисню.

4. Захист біологічних мембран від вільнорадикального окиснення. Усі антигіпоксанти



Т.А. Літовченко



О.Л. Тондй



М.В. Маркова

певною мірою діють на процеси вільнорадикального окиснення та ендогенну антиоксидантну систему. Цей вплив полягає у прямому чи непрямому ефекті. Додаткова дія притаманна всім антигіпоксантам і впливає переважно на підтримання достатньо високого енергетичного потенціалу при дефіциті O_2 , що, своєю чергою, запобігає негативним метаболічним зрушенням, які кінцевим чином призводять до активації вільнорадикального окиснення та пригнічення антиоксидантної системи. Крім того, антигіпоксанти здатні прискорювати репараційний та адаптивний синтез РНК, ферментів, функціональних і структурних білків. Цю активність умовно позначають як «репараційну» або «відновлювальну».

Сучасним антигіпоксантом прямої енергізувальної дії є лікарський засіб **Мекс-Здоров'я (сукцинатвмісне похідне 3-оксипіридину)**.

Екзогенний сукцинат погано проникає до клітин і тому чинить слабкий ефект. Препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат містить у своїй молекулі сполуку бурштинової кислоти, що забезпечує розширення терапевтичних можливостей речовини. Важливою позитивною властивістю антиоксидантів цієї групи є здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Дія препарату полягає в антиоксидантному та мембранопротекторному ефекті й забезпечується:

- пригніченням вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран і модулюванням синтезу простагландинів;
- підвищенням активності антиоксидантних ферментів організму;
- збільшенням вмісту фракцій полярних ліпідів та зниженням співвідношення холестерин/фосфоліпіди;
- модулюванням активності ферментів і рецепторних комплексів мембран клітин мозку та крові (еритроцитів і тромбоцитів);
- активацією енергосинтезувальних функцій мітохондрій.

Нами було проведено дослідження ефективності використання препарату Мекс-Здоров'я (етилметилгідроксипіридину сукцинат) в осіб

Закінчення на наст. стор.

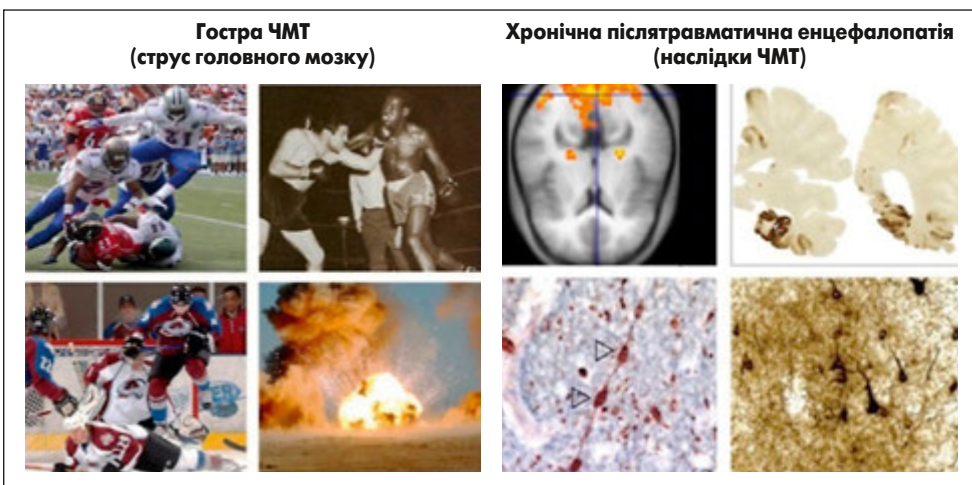


Рис. 1. Формування післятравматичної енцефалопатії

Примітка: Адаптовано за McKee A.C., Robinson M.E., 2014.

Початок на попередній стор.

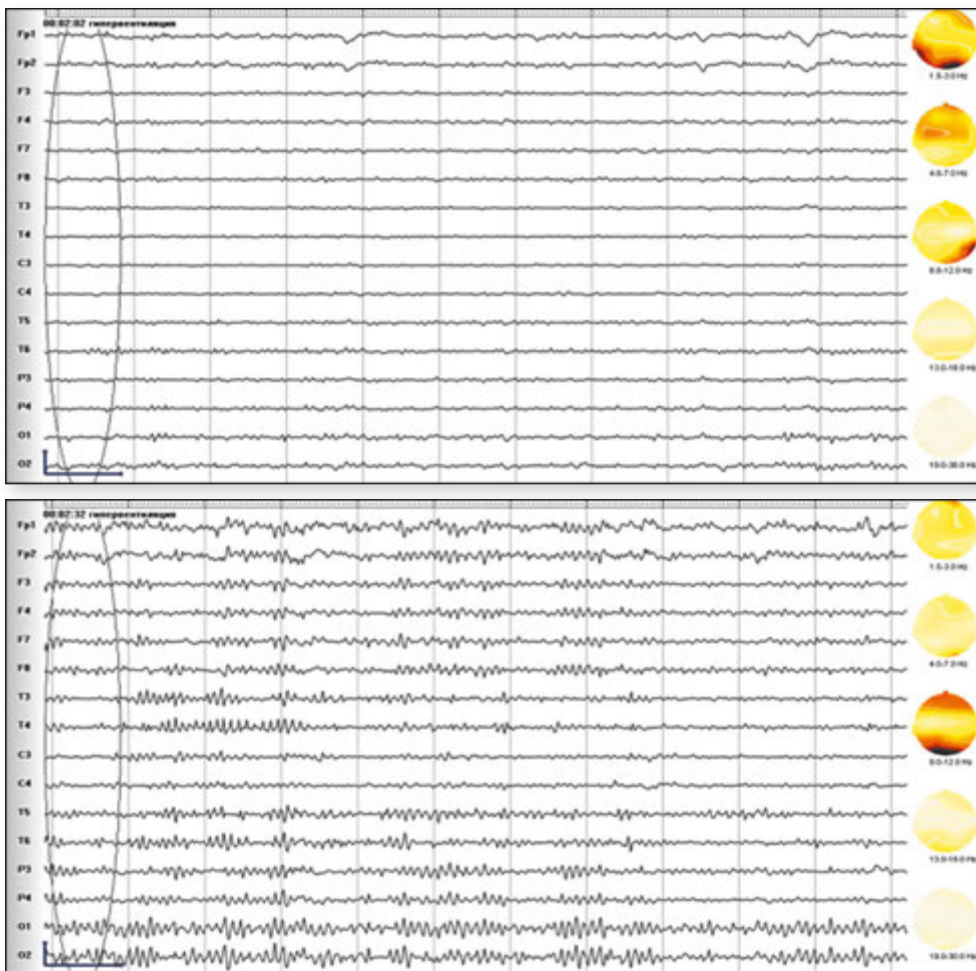


Рис. 2. А (до лікування) – патерн низьковольтної ЕЕГ (3,6 мкВ), домінує альфа-ритм низької амплітуди, субдомінує тета-ритм, знижена медіанна частота спектра; Б (після лікування) – збільшення середньої амплітуди ЕЕГ (6,3 мкВ), амплітуди і виразності альфа-ритму, повільна активність не зареєстрована*

Примітка: * Власні дані авторів.

із наслідками перенесеної легкої ЧМТ. Мета полягала в оцінюванні впливу препарату на психоемоційний стан пацієнтів та їхні когнітивні функції.

Матеріали й методи

У групі спостереження було 50 пацієнтів (26 чоловіків та 24 жінки) віком від 20 до 50 років із перенесеною в анамнезі легкою закритою ЧМТ у вигляді струсу або забиття головного мозку легкого ступеня (табл. 1). У всіх учасників давність травми становила від 1 до 5 років (у середньому $3,4 \pm 0,5$ року). Пацієнти в минулому були проконсультовані нейрохірургом та неврологом, верифікацію проводили за допомогою КТ та МРТ.

Для участі у дослідженні відбирали хворих без актуальних соматичних захворювань.

Усі хворі скаржились на головний біль різної інтенсивності: від 4 до 8 балів за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) (табл. 2). Головний біль був дифузним, а також локалізованим у потиличній та скроневих ділянках; переважно – середньої інтенсивності, давлячий або розпирюючий. Інколи він супроводжувався елементами фото- та фонофобії, зрідка – нудотою без блювання. Усі пацієнти відзначали тривожність, занепокоєння станом свого здоров'я, зниження самооцінки. Більшість (43 особи) скаржилися на зниження когнітивних функцій – уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті.

Стать/вік	20-30 років		31-40 років		41-50 років		Загалом	
	осн.	контр.	осн.	контр.	осн.	контр.	осн.	контр.
Чоловіки	6	4	9	3	2	3	17	9
Жінки	7	4	3	5	3	1	13	11
Загалом	13	8	12	8	5	4	30	20

Примітки: осн. – основна група; контр. – група контролю.

ВАШ, кількість балів	20-30 років	31-40 років	41-50 років	Загалом
	кількість хворих			
4-6	7	11	14	32
7-8	5	5	8	18
Загалом	12	16	22	50

Вік (роки) / бали	До лікування		Після лікування	
	основна (n=30)	контроль (n=20)	основна (n=30)	контроль (n=20)
20-30	37,3±0,2	36,8±0,2	32,4±0,1	36,8±0,2
31-40	46,1±0,3	45,3±0,7	39,1±0,3*	43,7±0,4
41-50	42,4±0,7	41,1±0,5	37,3±0,1*	39,7±0,1

Примітка: * Відмінності значущі (p<0,05).

Табл. 4. Оцінка динаміки когнітивних функцій за шкалою MMSE

Вік/бали	До лікування		Після лікування	
	основна (n=30)	контроль (n=20)	основна (n=30)	контроль (n=20)
20-30	25,0±0,3	24,2±0,1	28,7±0,4	25,4±0,2
31-40	24,1±0,5	25,4±0,6	28,3±0,2*	26,8±0,5
41-50	24,3±0,4	24,2±0,2	28,1±0,1*	26,1±0,1

Примітка: * Відмінності значущі (p<0,05).

Табл. 5. Оцінка динаміки показників самооцінки за шкалою Айзенка

Показники	До лікування		Після лікування	
	основна (n=30)	контроль (n=20)	основна (n=30)	контроль (n=20)
Тривожність	11,7±0,1	12,1±0,1	6,7±0,5*	9,2±0,1
Фрустрація	12,8±0,1	11,7±0,5	7,4±0,5*	9,1±0,5
Агресивність	11,9±0,3	11,6±0,5	7,1±0,5*	8,6±0,5
Ригідність	13,2±0,2	12,9±0,4	8,2±0,5*	9,1±0,3

Примітка: * Відмінності значущі (p<0,05).

Табл. 6. Динаміка показників інтенсивності головного болю за ВАШ

ВАШ, бали	До лікування		Після лікування	
	основна (n=30)	контроль (n=20)	основна (n=30)	контроль (n=20)
0-3	0	0	9	4
4-6	18	14	13	10
7-8	12	6	8	6
9-10	0	0	0	0
Загалом	30	20	30	20

У всіх хворих у неврологічному статусі виявляли розсіяну мікросимптоматику у вигляді симптомів Манна різного ступеня виразності, розладів конвергенції, поживлення сухожилкових рефлексів, похитування в позі Ромберга, вегетативної лабільності.

Пацієнти були довільно розділені на дві групи: основну (n=30) та контрольну (n=20). Хворим основної групи (n=30) призначали Мекс-Здоров'я протягом 30 днів за такою схемою: 200 мг/добу внутрішньовенно струминно повільно 10 днів, надалі – по 200 мг внутрішньом'язово 20 днів. Крім досліджуваного засобу всі хворі отримували стандартне відновлювальне лікування. Контрольна група була представлена 20 пацієнтами з аналогічною патологією, але без включення у лікувальний комплекс препарату Мекс-Здоров'я.

Результати та обговорення

Показники особистісної та ситуативної тривожності аналізували за шкалою Спілберга – Ханіна, когнітивні функції – за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), рівень самооцінки – за шкалою Айзенка. Ці функції оцінювали до лікування й через 30 днів від початку курсу. Також для контролю стану змін біоелектричної активності головного мозку проводили електроенцефалографію (ЕЕГ) за стандартною методикою, до і після терапії.

У таблицях 3-6 показано динаміку оцінювання у дослідженні показників.

Варто зауважити, що після курсу лікування простежувалося суттєвіше зменшення сприйняття як особистої, так і ситуативної тривожності в основній групі порівняно з контрольною, причому найбільше зниження показників тривожності відзначено у віковій групі 31-40 років (p<0,05). Рівень високої тривожності став помірно виразним, а помірної – знизився.

Після закінчення курсу лікування в основній групі відзначалося більш значне поліпшення показників когнітивних та особистісних функцій порівняно з контрольною. У всіх пацієнтів групи спостереження після завершення терапії зменшилися показники порушення самооцінки. Проте в основній групі ці дані більш показово відрізнялися від аналогічних до лікування (p<0,05). Ступінь інтенсивності головного болю змінювався в основній та контрольній групах, але відмінності не були достовірними.

Ефективність проведеної терапії підтверджено даними ЕЕГ. При первинному ЕЕГ-обстеженні у всіх хворих було виявлено дифузні порушення спонтанної електричної активності, в більшості випадків – із субдомінуванням низькоамплітудного тета-ритму; також мало місце порушення зональних відмінностей, альфа-ритму чи повна його відсутність, або низькоамплітудна активність без зональних розбіжностей – «пласка» ЕЕГ. Після проведеного курсу лікування препаратом Мекс-Здоров'я спостерігали нормалізацію зональних відмінностей, наростання індексу альфа-ритму і зниження індексу повільної активності, тенденцію до наростання амплітуди основних ритмів (рис. 2).

Висновки

Таким чином, препарат Мекс-Здоров'я достовірно сприяє поліпшенню психоемоційних показників та когнітивних функцій у хворих із наслідками закритої ЧМТ легкого ступеня та позитивно впливає на стан біоелектричної активності мозку. Вплив на інтенсивність головного болю виявлений, але ми не розцінюємо його як значущий.

Відомо, що первинна нейропротекція, спрямована на переривання швидких механізмів глутамат-кальцієвого каскаду з метою корекції дисбалансу збуджувальних і гальмівних нейротрансмітерів, можлива лише в перші години після впливу травмувального агента (приміром, механічна травма, інсульт, радіаційне пошкодження). Вторинна нейропротекція спрямована на переривання відстрочених механізмів смерті клітин і включає застосування трофічних факторів, антиоксидантів, нейропептидів тощо й може бути застосована навіть у віддаленій термін. До лікарських засобів, що поліпшують метаболізм нейронів, належить етилметилгідроксипіридину сукцинат, який протягом багатьох років активно застосовують у неврології при лікуванні осіб із гострими й хронічними цереброваскулярними захворюваннями.

Результати наших досліджень свідчать на користь клінічної ефективності вітчизняного препарату Мекс-Здоров'я в лікуванні хворих із наслідками перенесеної легкої ЧМТ навіть у достатньо віддаленому періоді.

Список літератури знаходиться в редакції



Мекс-Здоров'я



розчин для ін'єкцій,
50 мг/мл по 2 мл

ШЛЯХ ДО ВІДНОВЛЕННЯ ЗНАЙДЕНО!

МАЄ ВИРАЖЕНУ АНКсіОЛіТІЧНУ ДіЮ,
здатний усувати страх, тривогу,
напругу, занепокоєння¹

**ПОКРАЩУЄ психоемоційні показники
й когнітивні функції у хворих
з наслідками черепно-мозкової
травми²**

**ДОВЕДЕНА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
вітчизняного препарату Мекс-
Здоров'я в лікуванні хворих
з наслідками перенесеної легкої
ЧМТ навіть у достатньо віддаленому
періоді²**

**ОБМЕЖУЄ РУЙНІВНУ ДіЮ продуктів
ПОЛ і СПРІЯЄ СТАБІЛІЗАЦІЇ
біомембран клітин¹**

**ПОКРАЩУЄ ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС
клітини, в умовах гострої кисневої
недостатності¹**



112 років
досвіду

687 препаратів
у портфелі

Експорт у **20**
країн світу

ПРОВІДНИЙ ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ!