

**В. І. Черній, Г. А. Городник, І. А. Андропова,
К. В. Назаренко, Т. В. Черній¹**

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАМАТНОЇ ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, Україна,

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

УДК 616.128-006.8-025

В. И. Черный, Г. А. Городник, И. А. Андропова, К. В. Назаренко, Т. В. Черный ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАМАТНОЙ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Цель исследования — изучение эффективности препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц®) на госпитальном этапе у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) для ранней нейропротекции за счет коррекции глутаматной эксайтотоксичности.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось в 2012–2014 гг. в ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Обследовано 60 пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма».

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль», которое проводилось с группой пациентов с тяжелой ЧМТ. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар от 4 до 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ); возраст от 20 до 50 лет; 1-я группа состояла из 30 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу, 2-я группа — из 30 больных, получавших, кроме терапии по протоколу, препарат амантадин (ПК-Мерц®), который применяли с первых суток после получения травмы в виде инфузионного раствора в дозе 500 мл (200 мг) 2 раза в сутки внутривенно медленно капельно в течение 7 сут. Изучали цереброкардиальные взаимоотношения у больных с тяжелой ЧМТ методами количественной электроэнцефалографии и кросс-корреляционного анализа вариабельности сердечного ритма, исследование мозгового кровотока — с помощью транскраниальной доплерографии; КТ головного мозга.

Результаты и обсуждение. Установлены высокие прямые корреляционные связи между повышением уровня сознания по шкале комы Глазго — Питсбург и снижением уровня АСМ дельта-диапазона, которые свидетельствовали о том, что после включения в терапию амантадина (ПК-Мерц®) именно снижение глутаматергической активности (снижение δ -, рост α -, β 1- и β 2-ритмов) у пациентов с тяжелой ЧМТ приводит к повышению уровня сознания. Это сочеталось с ростом мощности низкочастотного (LF — low frequency) спектра вариабельности сердечного ритма, что отражало значимую активацию стресс-реализующих механизмов адаптации. Снижение глутаматергической активности с помощью амантадина (ПК-Мерца®) сопровождалось активацией

холинергической активности и умеренной активацией дофаминергической активности, преимущественно в проекции стволовых структур, что способствовало восстановлению уровня сознания. Уже на 3-и сутки терапии шанс восстановления сознания на 5 баллов и более по ШКГ был выше в группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения амантадин (ПК-Мерц®).

У больных установлено резкое ослабление межполушарного взаимодействия большинства когерентных связей в основных частотных диапазонах ЭЭГ, отражающее степень торможения коры головного мозга. В динамике терапии с применением амантадина происходит усиление межполушарных когерентных связей фоновой ЭЭГ, выход из тормозного состояния коры.

При исследовании реактивности мозга в динамике терапии амантадином во 2-й группе исследования, в отличие от 1-й, отмечено статистически значимое (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) снижение $k_{fc} 1 (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$ на обеих половинах мозга, свидетельствующее об уменьшении дезорганизации ЭЭГ-паттерна более чем на 30 %.

По данным транскраниальной доплерографии, на 7-е сутки интенсивной терапии при благоприятном течении заболевания отмечен достоверный ($p \leq 0,05$, χ^2 ; T-W) рост скорости венозного оттока, симметричное снижение ЛСК, уменьшение вазоконстрикции интракраниальных сосудов практически до нормальных значений в обеих группах больных без четкой разницы.

Выводы. Уже на 3-и сутки терапии шанс восстановления сознания на 5 баллов и более по ШКГ был выше в группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения амантадин (ПК-Мерц®): OR ± 95 % ДИ=6,5 (1,8–23,2) при S=0,649.

Риск летального исхода на 7-е сутки был выше в группе, где использовали только стандартный комплекс лечения по протоколу: RR ± 95 % ДИ=0,273 (0,084–0,881) при S=0,598.

Применение амантадина (ПК-Мерца®) в острейшем периоде тяжелой ЧМТ обуславливало статистически значимое снижение риска смерти и летальности ($p=0,050$).

Ключевые слова: травматическая болезнь головного мозга, количественная ЭЭГ, вариабельность сердечного ритма, глутаматная эксайтотоксичность, амантадин (ПК-Мерц®)

UDK 616.128-006.8-025

V. I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I. A. Andronova, K. V. Nazarenko, T. V. Cherniy
THE CORRECTION OF GLUTAMATE EXITOTOXICITY IN PATIENTS
WITH SEVERE HEAD INJURY

Goal of study. The article presents the results of a study whose objective was to study the effectiveness of amantadine sulfate (PK-Merz) in patients with severe head injury for early neuroprotection due to a correction glutamate exitotoxicity.

Study design: open prospective study. The study included 60 patients with a diagnosis of severe traumatic brain injury: the level of impaired consciousness at admission to the hospital from 4 to 8 points on the Glasgow coma scale, age from 20 to 50 years. Group 1 consisted of 30 patients who received therapy according to standard Protocol. 2nd group — 30 patients who additionally received amantadine (PK-Merz), which was used in a form of an infusion solution at a dose of 500 ml (200 mg) 2 times per day by slow intravenously for 7 days. There studied the cerebro-cardiac relationship in patients with severe head injury methods of quantitative electroencephalography and cross-correlation analysis of heart rate variability.

Results and discussion. High and direct correlation between the increase in the level of consciousness on a scale of Glasgow-Pittsburgh and decreasing absolute spectral power in the Delta range in response to the introduction of amantadine

(PK-Merz) were investigated. This indicated that after inclusion in the therapy amantadine (PK-Merz) there is a decrease in the glutamatergic activity (δ decrease, the growth of α - and β 1- and β 2-rhythms) in patients with severe head injury resulted in higher levels of consciousness. This was combined with an increase in power of low-frequency (LF — low frequency) spectrum of HRV, reflecting a significant activation of stress mechanisms implementing adaptation. The decrease of glutamatergic activity by using amantadine (PK-Merz) was accompanied by activation of the cholinergic activity, and moderate activation of dopaminergic activity, primarily in the projection stem structures that helped to restore the level of consciousness. Patients found a sharp weakening of hemispheric interaction most coherent link in the main frequency bands of the EEG, reflecting the degree of inhibition of the cerebral cortex. In the dynamics of therapy with amantadine is a strengthening hemispheric relations coherent EEG, the output of the inhibitory state of the cortex.

Conclusions. Already on the 3rd day of therapy, the chance of recovery of consciousness for 5 or more points on the GCS was higher in the group, which used in addition to standard treatment Protocol amantadine (PK-Merz) (OR \pm 95% CI=6.5 (1.8–23.2), S=0.649).

The use of amantadine (PK-Merz) in acute severe head injury caused a statistically significant reduction of the death and mortality risk (p=0,050). The risk of death on the 7th day was higher in the group which used only the standard complex treatment protocol (RR \pm 95 % CI=0.273 (0.084–0.881).

Key words: traumatic disease of the brain, quantitative EEG, heart rate variability, glutamate excitotoxicity, amantadine (PK-Merz).

Сучасні дані щодо патофізіології ішемічного й травматичного ушкодження мозку свідчать про патогномонічну єдність механізмів клітинного ушкодження, що зумовлена тканинної ішемією, яка обов'язково виникає за умов гострої церебральної недостатності (ГЦН).

Ступінь тяжкості та прогноз перебігу черепно-мозкової травми (ЧМТ) визначаються первинним фактором (дією травмуючого агента на головний мозок) і вторинними ушкоджувальними чинниками, провідним з яких є гіпоксія [14]. Інтенсивність вторинних ушкоджень головного мозку залежить, насамперед, від тяжкості та тривалості порушення авторегуляції мозкового кровотоку, що проявляється його пасивною залежністю від системного артеріального тиску. Навіть за умов локальної ЧМТ вже через кілька хвилин мозковий кровотік зменшується безпосередньо в зоні удару більш ніж на 90 % [12].

Зниження церебрального кровотоку, що спостерігається при травмі головного мозку, призводить до тканинної ішемії та гіпоксії, які супроводжуються значним дефіцитом у тканині мозку кисню та глюкози. У зонах гіпоксично-ішемічного ушкодження протягом перших 3 год зростає енергетичний дефіцит; протягом 6 год розгортаються глутаматна ексайтотоксичність, порушення кальцієвого гомеостазу, лактат-ацидоз. Оксидантний стрес і локальне запалення досягають свого максимуму до 12–36 год, апоптоз — до 48 год; ці процеси перебігають довгостроково, сприяючи надалі дифузному ушкодженню центральної нервової системи (ЦНС) [10].

Комбінація травматичного ушкодження мозку та ішемії викликає гостру (швидка ексайтотоксичність) і відстрочену нейрональну загибель. Теорія ексайтотоксичності досить повно пояснює механізми загибелі нейронів при ушкодженнях головного мозку різного генезу [9]. Глутамат-кальцієвий каскад активується надмірним вивільненням збуджувальних нейротрансмітерів глутамату й аспартату із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір.

Перший етап глутамат-кальцієвого каскаду (індукція) характеризується порушенням енергетичного метаболізму (дефіцит АТФ, гальмування дихання в мітохондріальному ланцюзі, дискоординація в циклі Кребса, активація гліколізу), посиленням викидом аміноспецифічних нейротрансмітерів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності та шокним надходженням іонів Ca^{2+} у нейрони. На етапі ампліфікації триває збільшення концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} і поширюється глутаматна ексайтотоксичність. Третій етап (експресія) характеризується розвитком оксидативного стресу та нагромадженням низькомолекулярних цитотоксичних продуктів, причому найбільш важливою є продукція активних форм кисню (АФК) [2].

Первинним джерелом АФК є мітохондрії, які відіграють ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини. Розвивається «мітохондріальна дисфункція»: ушкодження мембран мітохондрій і відкриття мітохондріальної пори призводить до утворення в «паразитарних» біоенергетичних реакціях супероксидних радикалів, які, реагуючи з NO, утворюють пероксинітриди [2]. Нейротоксичність глутамату може реалізовуватися через усі підтипи іонотропних рецепторів: N-метил-D-аспартату (NMDA), 2-аміно-3-гідрокси-4-ізоксазол-5-метилпропанова кислота (AMPA), кайнова кислота і 2-аміно-4-фосфатнобутанова кислота (L-AP4) — і метаботропні рецептори (mGluR).

Одним з перспективних напрямів постішемичної корекції церебрального гомеостазу є застосування препаратів, які спрямовані на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду. До препаратів із глутамат-блокуючою дією належить оригінальний амантадину сульфат (ПК-Мерц®), який раніше використовували тільки як протипаркінсонічний засіб. Амантадин — неконкуруючий антагоніст дофамінових і NMDA-рецепторів, який збільшує вміст дофаміну в смугастому тілі, застосовується поряд з іншими для покращання когнітивних функцій при вегетативному статусі та синдромі «малої свідомості» [5].

Ідея використання цієї групи препаратів полягає у такому: на тлі коматозного стану виснажуються резерви ендogenousного дофаміну, що клінічно проявляється брадиканізією і низьким когнітивним рівнем. Подальше відновлення свідомості та рухової активності залежить від темпу відновлення концентрації дофаміну. Амантадин стимулює вироблення дофаміну і блокує його зворотне захоплення. Однак за механізмом дії амантадин здатний не тільки активно стимулювати виділення дофаміну з нейрональних депо, підвищувати чутливість дофамінергічних рецепторів до медіатора-дофаміну і нормалізувати нейрофізіологічні інтрацеребральні процеси, але одночасно має стабілізуючий вплив на специфічні глутаматенергічні рецептори, перериваючи наростання глутаматного викиду і пригнічуючи глутаматну ексайтотоксичність, що запускає подальші патобіохімічні механізми постішемичного каскаду [3; 5].

Аналіз публікацій, що висвітлюють нейропротективні властивості оригінального амантадину сульфату в інфузійній і таблетованій формах випуску (ПК-Мерц®) у терапії інсульту та травми, містить докази ефективності його застосування [11; 13; 15].

Наведені результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з вивчення ефективності оригінального амантадину сульфату (ПК-Мерц®) при тяжкій ЧМТ [11]. Обстежено 35 пацієнтів із травматичним ушкодженням мозку внаслідок дорожньо-транспортних пригод. Оригінальний амантадину сульфат (ПК-Мерц®) призначали дозою 200 мг внутрішньовенно двічі на добу протягом 6 тиж. Отримані обнадійливі статистично достовірні результати у вигляді істотного по-

ліпшення за шкалами функціональної незалежності та недієздатності, достовірні відмінності за шкалою коми Глазго (ШКГ). Аналогічні висновки зроблені D. Steube et al. [15] у результаті відкритого проспективного дослідження 38 пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку і тяжкими розладами вігільності.

Підтверджені нейропротективні властивості оригінального амантадину сульфату (ПК-Мерц®) [13] у відкритому рандомізованому порівняльному ретроспективному дослідженні у 68 пацієнтів у комі після тяжкої ЧМТ. Показано, що інфузії ПК-Мерцу® покращують прогноз при церебральній комі внаслідок травми: відсоток хворих із відновленою свідомістю достовірно відрізнявся на користь пацієнтів, які отримували амантадин, — 60,6 проти 33,3 % у контрольній групі, а також достовірно зменшилася кількість летальних випадків у хворих, які отримували амантадин (6 проти 51,5 % у контрольній групі).

Мета даного дослідження — вивчення ефективності препарату амантадину сульфату (ПК-Мерц®) на госпітальному етапі у пацієнтів із тяжкою ЧМТ для ранньої нейропротекції за рахунок корекції глутаматної ексайтотоксичності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося протягом 2012–2014 рр. у Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні (ДОКТМО) на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Усього в дослідженні брали участь 60 пацієнтів з діагнозом «тяжка черепно-мозкова травма» (табл. 1). Дизайн дослідження: відкрите проспективне дослідження типу «випадок-контроль». Критеріями включення в дослідження були: пацієнти з тяжкою ЧМТ; рівень порушення свідомості при надходженні до стаціонару від 4 до 8 балів за ШКГ; вік від 20 до 50 років; згода родичів пацієнтів.

Таблиця 1

Характеристики основних груп пацієнтів

Показник	1-ша група	2-га група	Усього	Критерій χ^2
Кількість людей у групі, абс.; %	30; 100	30; 100	60; 100	
Чоловіки, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	16; 53,3 (35,6–70,6)*	20; 66,6 (49,1–82,1)*	36; 60 (47,9–71,9)*	p=0,574
Жінки, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	14; 46,7 (29,4–64,4)*	10; 33,3 (17,9–50,9)*	24; 40 (28,1–52,6)*	p=0,574
Вік, роки (M \pm m)/Ме (± 95 % ДІ)	59 \pm 4,2 / 60 (38–70)	53,0 \pm 8,6 / 55 (33–66)	58 \pm 4,6 / 58 (40–70)	p=0,325
Померло, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	11; 36,7 (20,6–54,4)*	3; 10 (2–23)*	14 23,3 (13,6–34,8)*	p=0,050

Примітка. * — визначення довірчого інтервалу часток (ДІ %), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуїло — Ляха — Гур'янова для множинного порівняння часток.

ента на участь у дослідженні. До критеріїв виключення були зараховані такі пацієнти: кількість балів за ШКГ менше 4 і більше 8; наявність двостороннього фіксованого мідріазу; систолічний артеріальний тиск при надходженні менше 90 мм рт. ст.; сатурація кисню у крові при надходженні <93 %; відома гіперчутливість до препарату ПК-Мерц®; супровідні некомпенсовані захворювання або гострі стани, здатні суттєво вплинути на результати дослідження; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

До 1-ї групи увійшло 30 пацієнтів, які отримували терапію за стандартним протоколом. Стандартна терапія включала: гемодинамічну підтримку (Tripple H Therapy), респіраторну підтримку, обов'язковими були правило 4 катетерів і стабілізація шийного відділу хребта. Використовували протисудомну терапію, нормалізували температуру тіла, підтримували нормоглікемію (інфузія інсуліну). Проводили профілактику трофічних розладів, розвитку стресових виразок у шлунково-кишковому тракті, захисту очей, гнійно-септичних ускладнень. Обов'язковими були аналгоседація, дегідратаційна терапія, антиоксидантна терапія, парентеральне та ентеральне харчування.

До 2-ї групи включено 30 хворих, які отримували, крім терапії за протоколом, препарат амантадин (ПК-Мерц®) [5], який застосовували з перших діб після отримання травми у вигляді інфузійного розчину дозою 500 мл (200 мг) двічі на добу внутрішньовенно повільно крапельно протягом 7 діб від моменту надходження хворих до стаціонару. Швидкість інфузії — 500 мл амантадину сульфату становила 180 хв.

Для оцінки терапевтичної ефективності та переносимості досліджуваного препарату, пацієнтам проведено обстеження із застосуванням таких методів: фізикальний огляд (аускультация серця і легенів, пальпація та перкусія органів черевної порожнини, вимірювання температури тіла, визначення частоти серцевих скорочень, артеріально тиску, огляд шкіри і видимих слизових оболонок); неврологічний огляд (осередкова і дислокаційна симптоматика, порушення рівня свідомості за ШКГ та шкалою Глазго — Пітсбург); щоденне вимірювання добового діурезу; загальний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів); загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін і його фракції, сечовина, креатинін, глюкоза, коагулограма); сатурація кисню; електроенцефалограма (ЕЕГ) із топографічним картуванням; варіаційна пульсометрія; комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку.

Інструментальні дослідження проводили у спеціально обладнаній лабораторії, ЕЕГ і електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували паралельно у досліджуваного в стані розслабленого неспання протягом не менше 30 хв. Накладення ЕЕГ-електродів виконували згідно з міжнародною системою «10–20». Як апаратну складову діагностичного комплексу застосовували комп'ютерний цифровий енцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200. Схема комутації 8-канальна, монополярна із загальними вушними референтними електрододами. Реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні, синхронно з ЕЕГ-каналами. Реєстрацію біосигналів проводили з частотою квантування 500 Гц. Чутливість ЕЕГ-каналів — 10 мкВ, ЕКГ — 100 мкВ. Фоновий запис ЕЕГ і ЕКГ здійснювали тривалістю 300 с. Використовували фотостимуляційні проби на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 25 Гц. Зберігали початкові записи біосигналів у цифровому форматі, без застосування програмних засобів фільтрації, у файл з розширенням EDF (European Data Format). Обробку біосигналів проводили у програ-

мному забезпеченні, розробленому в середовищі графічного програмування National Instruments Lab VIEW. Передобробка біосигналів включала в себе процес програмної фільтрації. Застосовували мережеві фільтри ЕЕГ- і ЕКГ-каналів із центральною частотою фільтрації 50 Гц. Так само для попередньої обробки ЕЕГ-каналів використовували фільтри низьких частот, з пороговим значенням фільтра 35 Гц і фільтри високих частот зі значенням 0,1 Гц.

Спектральний аналіз біосигналів проводили синхронно в ЕЕГ-відведеннях і ЕКГ-каналі за допомогою математичного апарату швидкого перетворення Фур'є (ШПФ). З метою поліпшення якості спектрального аналізу використовували віконну функцію Ханнінга [6]. Роздільна здатність методу становить 0,1 Гц. Спектр нативного ЕЕГ-сигналу розкладається на складові діапазони: дельта — 0,5–3,9 Гц, тета — 4–7,9 Гц, альфа 0 — 8–9 Гц, альфа 1 — 9,5–11 Гц, альфа 2 — 11,5–12,9 Гц, бета 1 — 13–20 Гц, бета 2 — 20,5–35 Гц. Спектр варіабельності серцевого ритму (ВСР) вивчається в діапазонах: дуже низьких частот (VLF) 0–0,41 Гц, низьких частот (LF) 0,04–0,15 Гц, високих частот (HF) 0,15–0,4 Гц. Для оцінки динаміки нейрофізіологічних змін вивчали усереднені показники спектрального аналізу ЕЕГ із 8 відведеннями, зокрема відносну спектральну потужність (ВСП). Показники усереднювали шляхом обчислення медіанного значення спектральної щільності в кожному діапазоні у 8 відведеннях. Як інтегральний кількісний аналіз ЕЕГ застосовували інтегральний коефіцієнт, розрахований для правої (R) і лівої (L) гемісфер відповідно: $kfc\ 1 = (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$. Інтегральний коефіцієнт відображає співвідношення нормальних і патологічних ритмів на фоновій ЕЕГ [6].

Нині відомі клініко-експериментальні дослідження, що пов'язують активність певних діапазонів ЕЕГ з функціонуванням різних медіаторних систем ЦНС [1; 7]. Повільні біоелектричні процеси мозку частотою 1 Гц розглядаються як результат діяльності нейрогліальної популяції, з церебральним енергетичним обміном — корелят процесів метаболізму. Активність 6–7,5 Гц пов'язана з холінергічною системою; активність 5–6 Гц — з серотонінергічною системою; активність 4–5 Гц — з адренергічною активацією; активність 11–12 Гц — з активацією дофамінергічної системи; активність 24–25 Гц (бета 2) — серотонінергічної системи. За даними літератури, основними ЕЕГ-ефектами активації рецепторів глутамату є посилення ритмів у діапазоні 0,5–3 Гц (тобто у діапазонах дельта-активності) й ослаблення в смузі частот 8–26 Гц (у діапазоні α - і β -ритмів) [8].

Аналіз варіабельності серцевого ритму — сучасна методологія та технологія дослідження й оцінки стану регуляторних систем організму, зокрема функціонального стану різних відділів вегетативної нервової системи. Метод дозволяє судити про ступінь напруження регуляторних систем, роз'єднання процесів центрального і периферичного регулювання відповідно до рекомендацій Північноамериканського кардіологічного співтовариства. Застосовували статистичні, геометричні розрахунки й аналіз частотно-часової області. 3-поміж частотних показників досліджували: TP (m^2) — total power — тотальна потужність (ТП) спектра, характеризує лише періодичні процеси в ритмі серця і не містить нелінійних і неперіодичних компонентів; VLF (m^2) — very low frequency — дуже низькі частоти (ДНЧ), потужність частот у діапазоні 0,003–0,04 Гц, характеризує надсегментарний рівень регуляції і вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинну систему; LF (m^2) — low frequency — низькі частоти (НЧ) — потужність частот у діапазоні 0,04–0,15 Гц, характеризує вплив симпатичного відділу ЦНС на серцевий ритм, зокрема, активність вазомоторного центру довгастого мозку і барорефлекс; HF (m^2) — high

frequency — високі частоти (ВЧ), потужність частот у діапазоні 0,15–0,4 Гц, показник вагусної (парасимпатичної) активності; LF/HF (НЧ/ВЧ) — симпатовагусний баланс.

Результати дослідження та їх обговорення

При надходженні до нейрохірургічного відділення інтенсивної терапії рівень порушення свідомості у 10 (33,3 %) пацієнтів 1-ї групи та 13 (43,3 %) хворих 2-ї групи визначався як 4–5 балів за ШКГ. У 12 (40 %) пацієнтів 1-ї групи і 12 (40 %) хворих 2-ї групи — як 6–7 балів за ШКГ. У 8 (26,7 %) пацієнтів 1-ї групи і 5 (16,7 %) хворих 2-ї групи — як 8–10 балів за ШКГ (табл. 2). При порівнянні 1-ї і 2-ї груп (χ^2 , W-W, кКУ $p > 0,05$) було виявлено, що відмінності рівнів порушення свідомості за ШКГ не були статистично значущими у 1-шу та 3-тю добу дослідження ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Лише на 7-му добу у 2-й групі кількість пацієнтів з 11 балами і більше за ШКГ була значуще більшою (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$), ніж у 1-й групі.

Із 30 пацієнтів 1-ї групи до 7-ї доби дожили 19 % хворих, 11 (36,7 %) осіб померли протягом перших 4 діб терапії. З-поміж 30 пацієнтів 2-ї групи до 7-ї доби дожили 27 осіб, 3 (10 %) хворих померли у перші три доби терапії, тобто ризик смерті на 7-му добу терапії у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп має значущі відмінності (відносний ризик (RR) ± 95 % ДІ = 0,273 (0,084–0,881), стандартна помилка відносного ризику S = 0,598). Ризик летального кінця був вищим у 1-й групі, де використовували тільки стандартний комплекс лікування за протоколом.

Таблиця 2

Рівень порушення свідомості у балах за шкалою коми Глазго в динаміці обстеження, абс.; Ме (± 95 % ДІ)

ШКГ, бали	1-ша група			2-га група		
	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
4–5	10; 33,3 (17,9–50,9)*	4; 13,3 (3,7–27,6)*	1; 3,3 (0–12,8)*	13; 43,3 (26,4–61,1)*	2; 6,7 (0,7–18,1)*	0; 0 (0–6,2)*
6–7	12; 40 (23,5–57,8)*	3; 10 (2–23)*	1; 3,3 (0–12,8)*	12; 40 (23,5–57,8)*	5; 16,7 (5,7–31,8)*	0; 0 (0–6,2)*
8–10	8; 26,7 (12,7–43,6)*	4; 13,3 (3,7–27,6)*	8; 26,7 (12,7–43,6)*	5; 16,7 (5,7–31,8)*	7; 23,3 (10,2–39,8)*	7; 23,3 (10,2–39,8)*
11 і більше	0; 0 (0–6,2)*	8; 26,7 (12,7–43,6)*	9; 30 (15,2–47,3)**	0; 0 (0–6,2)*	13; 43,3 (26,4–61,1)*	20; 66,7 (49,1–82,1)**
ex. let.	0; 0 (0–6,2)*	10; 33,3 (17,9–50,9)**	11; 36,7 (20,6–54,4)**	0; 0 (0–6,2)*	3; 10 (2–23)**	3; 10 (2–23)**
Усього, абс.; %	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100

Примітка. * — визначення довірчого інтервалу часток (ДІ %), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуїло — Ляха — Гур'янова для множинного порівняння часток; # — статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$) у 1-й і 2-й групах за критерієм χ^2 .

Слід зазначити, що тільки у 4 (13,3 (3,7–27,6) %) пацієнтів 1-ї групи на 3-тю добу та у 6 (20 (7,9–35,9) %) хворих 1-ї групи на 7-му добу було зафіксовано поліпшення показників стану свідомості за ШКГ — збільшення на 5 балів і більше, що свідчило про недостатню ефективність проведеної терапії за стандартним протоколом. У 2-й групі дослідження було виявлено більше пацієнтів (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$), ніж у 1-й, рівень неврологічного дефіциту яких знизився, а рівень свідомості підвищився більше ніж на 5 балів за ШКГ. На 3-тю добу таких хворих було 15 (50 (32,5–67,5) %), на 7-му — 23 (76,7 (60,2–89,6) %). При обчисленні показника відношення шансів (OR, odds ratio) [9; 10] виявлено, що шанс відновлення свідомості на 5 балів і більше за ШКГ до 3-ї доби терапії у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп дослідження має значущі відмінності (OR \pm 95 % ДІ=6,5 (1,8–23,2) при стандартній помилці відношення шансів S=0,649). Цей шанс був вищим у 2-й групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування амантадин (ПК-Мерц®), і збільшувався до 7-ї доби: OR \pm 95 % ДІ=13,143 (3,836–45,024) при стандартній помилці відношення шансів S=0,628.

У хворих 2-ї групи, рівень свідомості яких, за даними ШКГ, підвищувався (у 15 (50 %) хворих на 3-тю добу та 23 (76,7 %) пацієнтів на 7-му добу), було виявлено такі статистично значущі ($p \leq 0,05$; T-W, кКУ) зміни показників спектральної потужності ЕЕГ і варіабельності серцевого ритму (ВРС): зменшення абсолютної спектральної потужності (АСП) дельта-ритму і відносної спектральної потужності (ВСП) дельта-активності ЕЕГ більш ніж на 30 %, зниження АСП тета-ритму; зменшення показника VLF, %; різке зниження рівня 1-го інтегрального коефіцієнта в лівій гемисфері (рис. 1).

Водночас було виявлено значуще збільшення ($p \leq 0,05$; T-W, кКУ): абсолютної та відносної потужності α -, β 1- і β 2-активності, що поєднувалося зі зростанням загальної потужності ВРС, абсолютної і відносної (%) потужності показника LF (рис. 2).

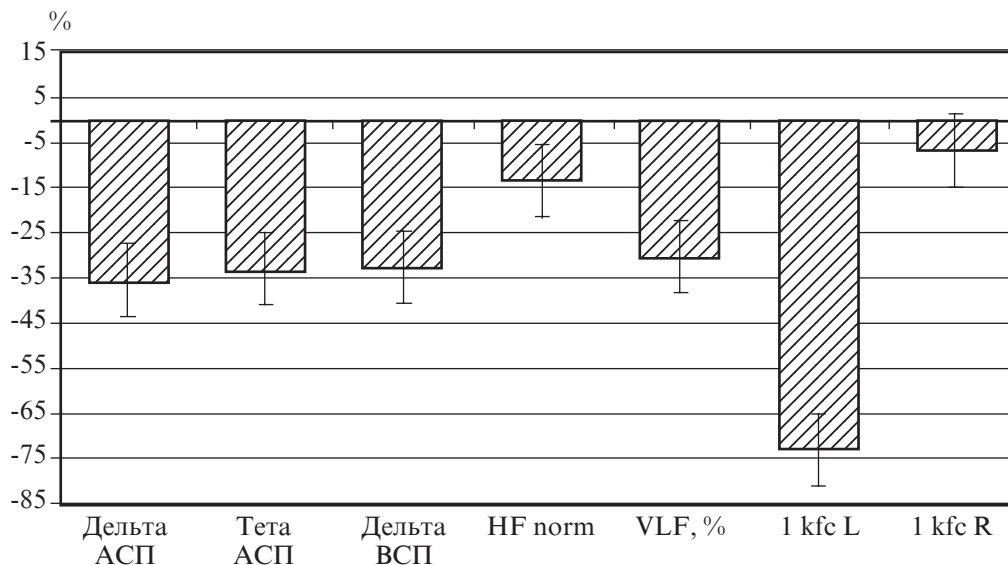


Рис. 1. Зниження показників електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму на 3-тю добу терапії у пацієнтів 2-ї групи дослідження

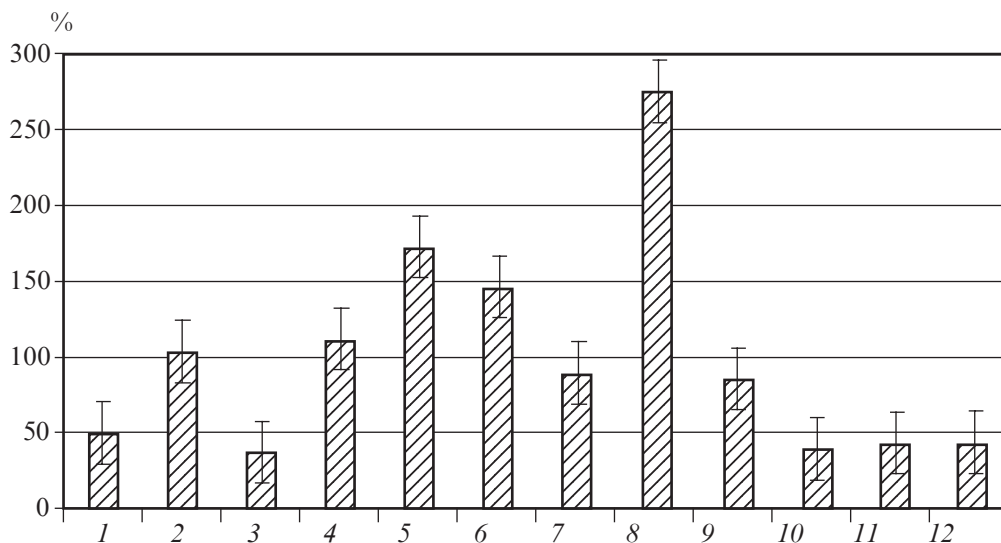


Рис. 2. Збільшення показників електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму на 3-тю добу терапії у пацієнтів 2-ї групи дослідження: 1 — Бета 1, АСП; 2 — Бета 2, АСП; 3 — Альфа S, ВСП; 4 — Бета I, ВСП; 5 — Бета II, АСП; 6 — Total Power; 7 — VLF, АСП; 8 — LF, АСП; 9 — HF, АСП; 10 — LF norm; 11 — LF/HF; 12 — LF, %

Доведено, що основними ЕЕГ-ефектами активації рецепторів глутамату, за даними літератури, є посилення ритмів у діапазоні 0,5–3 Гц (тобто у діапазонах дельта-активності) при ослабленні в смузі частот 8–26 Гц (у діапазоні α - і β -ритмів). Тому зафіксовані нами у відповідь на застосування амантадину ЕЕГ-зміни (зниження δ -, зростання α -, β_1 - та β_2 -ритмів) відображали зменшення активності глутаматергічної системи. Це поєднувалося зі зростанням (χ^2 , W-W, кКУ; $p \leq 0,05$) LF або вегетативного діапазону, що відображає гіперактивність симпатичних центрів довгастого мозку та значну активацію стрес-реалізуючих механізмів адаптації (див. рис. 2).

При цьому були зафіксовані високі прямі кореляційні зв'язки (ВПКЗ) між підвищенням рівня свідомості за шкалою коми Глазго — Пітсбург і зниженням рівня АСП дельта-діапазону (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (КРКС) $\rho = 0,65$; коефіцієнт рангової кореляції Кендала (КРКК) $\tau = 0,8$). Тобто зменшення глутаматергічної активності у пацієнтів із тяжкою ЧМТ призводило до підвищення рівня свідомості. Також були виявлені ВПКЗ між змінами (%) АСП і ВСП дельта-діапазону і показником HF ВРС.

Зниження (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) рівня дельта-активності високо обернено корелювало зі збільшенням рівня LF % (КРКС, $\rho = -0,71$, КРКК, $\tau = -0,89$). Таким чином, адаптаційні можливості ЦНС і організму в цілому зростали при зниженні активності глутаматергічної системи ЦНС. Були зафіксовані високі обернені кореляційні зв'язки (ВОКЗ) між змінами (%) АСП і ВСП дельта-діапазону і змінами рівнів абсолютної і відносної потужності α -, β_1 - і β_2 -ритмів (КРКС, $\rho = -0,65$; КРКК, $\tau = -0,85$), що було відображенням прямого антиглутаматного ефекту амантадину (ПК-Мерц®).

У 2-й групі дослідження, на відміну від 1-ї, було виявлено зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) міжпівкульної (МП) когерентності у симетричних лобових відділах за рахунок поєднання в α - та β -діапазонах — ознака підвищення напруженості в ретикулярній і лімбіко-гіпокампальній системах [8]. Також було зафіксовано зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) МП когерентності в симетричних центральних відділах за рахунок поєднання у повільнохвильовому й $\alpha 1$ -діапазонах — ознаки підвищення активності структур середнього мозку та діенцефальних структур [4] (рис. 3).

У пацієнтів 2-ї групи дослідження у відповідь на введення препарату амантадин (ПК-Мерц®) було зафіксовано зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) показників АСП у діапазоні 6–7,5 Гц (предиктор активації холінергічної системи) у лівій лобовій і правій окципітальній ділянках — у проекції так званої когнітивної осі [7]. Також було відзначено збільшення (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) АСП у діапазоні 11–12 Гц (предиктор активації дофамінергічної системи) симетрично в окципітальних відділах, у проекції стовбура мозку (див. рис. 3).

Висновки

1. Високі прямі кореляційні зв'язки між підвищенням рівня свідомості за шкалою коми Глазго — Пітсбург і зниженням рівня АСП дельта-діапазону свідчили про те, що після включення в терапію амантадину сульфату (ПК-Мерц®) саме зниження глутаматергічної активності у пацієнтів з тяжкою ЧМТ приводить до підвищення рівня свідомості.

2. У відповідь на включення в терапію амантадину сульфату (ПК-Мерц®) на 2-гу–4-ту добу були зафіксовані ЕЕГ-зміни (зниження δ -, зростання α -, $\beta 1$ - і $\beta 2$ -ритмів), які відображали зниження активності глутаматергічної системи. Це поєднувалося зі зростанням потужності низькочастотного (LF — low frequency) спектра ВСР, що свідчило про значну активацію стрес-реалізуючих механізмів адаптації.

3. Зниження глутаматергічної активності за допомогою амантадину сульфату (ПК-Мерц®) супроводжувалося активацією холінергічної активності, переважно в проекції так званої когнітивної осі, та помірною активацією дофамінергічної активності, переважно в проекції стовбурових структур, що сприяло відновленню рівня свідомості.

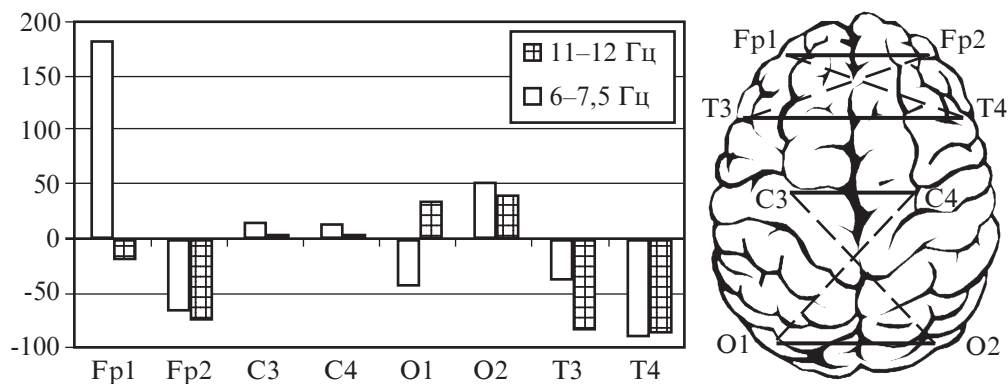


Рис. 3. Зміни нейромедіаторної електроенцефалографічної активності в діапазонах 6–7,5 і 11–12 Гц після введення амантадину у хворих 2-ї групи дослідження

4. Вже на 3-тю добу терапії шанс відновлення свідомості на 5 балів і більше за ШКГ був вищим у групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування інфузійний амантадину сульфат (ПК-Мерц®): $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 6,5 (1,8-23,2)$ при стандартній помилці відношення шансів $S = 0,649$. Цей шанс збільшувався до 7-ї доби: $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 13,143 (3,836-45,024)$ при стандартній помилці відношень шансів $S = 0,628$.

5. Ризик летального кінця на 7-му добу був вищим у групі, де використовували тільки стандартний комплекс лікування за протоколом: відносний ризик (RR) $\pm 95\% \text{ ДІ} = 0,273 (0,084-0,881)$, стандартна помилка відносного ризику $S = 0,598$. Застосування інфузійного амантадину сульфату (ПК-Мерц®) у найтяжчому періоді тяжкої ЧМТ зумовлювало статистично значуще зниження ризику смерті та летальності ($p = 0,050$).

6. Отримані дані зниження летальності, динаміки регресу неврологічної симптоматики, зниження глутаматергічної активності свідчать про доцільність використання амантадину сульфату (ПК-Мерц®) в інфузійній формі випуску дозою 400 мг діючої речовини на добу протягом 7 днів і більше у пацієнтів з ЧМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности* / И. А. Андропова, Т. В. Черный, К. В. Назаренко [и др.] // *Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга : материалы Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург ; Колтуши, 24–26 июня 2014 г. – СПб., 2014. – 2014. – С. 17.*

2. *Нейропротекция и нейропластичность : монография* / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная [и др.]. – К. : Логос, 2015. – 512 с.

3. *Кропотов Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия* / Ю. Д. Кропотов. – Донецк : Изд. «Заславский А. Ю.», 2010. – 512 с.

4. *Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии* / Г. Н. Болдырева, Л. А. Жаворонкова, Е. В. Шарова [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности.* – 2003. – Т. 53, № 6. – С. 1093–1099.

5. *Никонов В. В. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-мерц) в лечении повреждений мозга (обзор литературы)* / В. В. Никонов, И. Б. Савицкая // *Медицина неотложных состояний.* – 2012. – № 5 (44). – С. 44–48.

6. *Острова Т. В. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекту / Т. В. Острова, В. И. Черный, А. И. Шевченко.* – Донецк : ИПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. – 180 с.

7. *Шарова Е. В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга* / Е. В. Шарова // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – 2009. – Т. 5, № 1/2. – С. 49–58.

8. *Ахметова Е. Р. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинэргической систем мозга : дис. ... канд. биол. наук* / Е. Р. Ахметов. – Пушкино, 2000. – 99 с.

9. *Ghosh S. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines* / S. Ghosh, D. K. Kaushik, J. Gomes // *Indian J. Exp. Biol.* – 2010. – N 48 (6). – С. 529–537.

10. Greve M. W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M. W. Greve, B. J. Zink // Mt. Sinai J. Med. – 2009. – Vol. 76 (2): 97–104.
11. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial / J. M. Meythaler, R. C. Brunner, A. Johnson, T. A. Novack // J. Head Trauma Rehabil. – 2002. – Vol. 17 (4). – P. 300–313.
12. Park E. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury / E. Park, J. D. Bell, A. J. Baker // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2009. – N 29 (3). – P. 575–584.
13. Saniova B. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate / B. Saniova, M. Drobny // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2006. – Vol. 26. – P. 1475–1482.
14. Siesjo B. K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review) / B. K. Siesjo // Ann. Emerg. Med. – 2007. – N 22 (6). – P. 959–969.
15. Steube D. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury / D. Steube, R. Gortelmeyer // Neurology. – 2000. – Vol. 6 (6). – P. 307–312.

REFERENCES

1. Andronova I.A., Cherniy T.V., Nazarenko K.V., Cherniy V.I., Andronova M.A. *Materialy vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Neyrokhimicheskie mekhanizmy formirovaniya adaptivnykh i patologicheskikh sostoyaniy mozga, 24-26 iyunya 2014 g.* [The possibility of quantitative EEG in the study of neurotransmitter systems in the CNS in acute and chronic cerebral insufficiency. Materials of All-Russian conference with international participation "Neurochemical Mechanisms of Formation of Adaptive and Pathological States of the Brain, 24-26 jul. 2014"]. St. Petersburg-Koltushi, 2014, p. 17 (In Russian.)
2. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Nagornaya E.A. *Neyroproteksiya i neyroplastichnost : monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity :monograph.]. Kyev, Logos, 2015. 512 p.
3. Kropotov Yu.D. *Kolichestvennaya EEG, kognitivnyye vyzvannyie potentsialyi mozga cheloveka i neyroterapiya* [Quantitative EEG and cognitive evoked potentials of the human brain and neural therapy]. Donetsk, Publisher "Zaslavskiy A. Yu.", 2010. 512 p.
4. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. Intercentral relations of the EEG as a reflection of the systemic organization of the human brain in health and disease. *Zhurnal vysshey nervnoi deyatelnosti* 2003; 53 (6): 1093-1099.
5. Nikonov V.V., Savitskaya I.B. The role of antagonists of glutamate receptors (PK-Merz) in the treatment of brain injury (review of literature). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2012; 44 (5): 44-48.
6. Ostrova T.V., Cherniy V.I., Shevchenko A.I. *Algoritm diagnostiki reaktivnosti TsNS metodami shtuchnogo intelektu* [An algorithm for the diagnosis of CNS reactivity methods of artificial intelligence]. Donetsk, Nauka i osvita, 2004. 180 p.
7. Sharova E.V. Modern possibilities of EEG in the analysis of functional disorders in severe brain damage. *Neuronauku: teoretychni ta klinichni aspekty* 2009; 5 (1/2): 49-58.
8. Akhmetova E.R. *Elektroentsefalograficheskii analiz vzaimodeystviya glutamat i kholinergicheskoy sistem mozga*. Dis. cand. biol. nauk [Electroencephalographic analysis of the interaction of glutamate and cholinergic systems of the brain. Cand. boil. Sci. diss.]. Puschino, 2000. 99 p.

9. Ghosh S., Kaushik D. K., Gomes J. et al. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines. *Indian J. Exp. Biol* 2010; 48 (6): 529-537.

10. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J. Med* 2009; 76 (2): 97-104.

11. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabil* 2002; 17 (4): 300-313.

12. Park E., Bell J.D., Siddiq I.P., Baker A.J. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 2009; 29 (3): 575-584.

13. Saniova B., Drobny M. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2006; 26: 1475-1482.

14. Siesjo B.K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review). *Ann. Emerg. Med* 2007; 22 (6): 959-969.

15. Steube D., Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2000; 6 (6): 307-312.

Надійшла 2.07.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Буднюк

УДК 615.244-616.08-031.74

Є. О. Баусов, Ю. В. Волкова, М. О. Долженко

ВПЛИВ ВІКУ НА СТУПІНЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У GERONТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 615.244-616.08-031.74

Е. А. Баусов, Ю. В. Волкова, М. А. Долженко

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА СТЕПЕНЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У GERONТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕОТЛОЖНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Актуальность. В последнее время постоянно увеличивается количество геронтологических хирургических пациентов, нуждающихся в urgentных оперативных вмешательствах под общей анестезией, а это неизбежно приводит к увеличению числа случаев послеоперационной когнитивной дисфункции.

Цель. Изучение закономерности влияния возраста на степень развития послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных после неотложных абдоминальных операций, что в дальнейшем поможет в разра-