

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

SOME ASPECTS OF ANTIOXIDANT THERAPY IN HYPOXIC ENCEPHALOPATHY

Сорочану Ирина

ПМСУ Республиканская Клиническая Больница

Резюме

В данной статье отражены новые концепции патогенеза и терапии постгипоксической энцефалопатии. По данным литературы описывается клиническая классификация, биохимические стадии развития гипоксических энцефалопатий. Так же рассматриваются различные виды отёка мозга, патофизиологические звенья этого процесса. Отражены разновидности клинико-анатомических вариантов постаноксического поражения. Описаны основные синдромы неврологических расстройств перенесших гипоксические поражения центральной нервной системы, а так же основные направления антиоксидантной терапии.

Summary

This article reflects the new concepts of pathogenesis and therapy of post-hypoxic encephalopathy. On the basis of relevant sources of scientific information the article describes the clinical classification, biochemical stages of hypoxic encephalopathy. Different types of cerebral edema, the pathophysiological links of this process are also taken into consideration. The article reflects the variety of clinical and anatomic variants of post-anoxic injuries. Are described the main symptoms of neurological disorders in people who suffered from hypoxic injuries of the central nervous system, as well as the main directions of antioxidant therapy.

Постгипоксическая энцефалопатия (ПЭ) представляет собой прогрессирующее нарушение функционального состояния и морфологические расстройства церебральных структур – совокупность неврологических и психических нарушений, которые возникают после воздействия гипоксии различной длительности и выраженности. Она развивается у лиц, перенесших остановку системного кровотока с последующей реанимацией, терминальные состояния с частичной или полной аноксией. (16)

В клинической практике наблюдаются следующие основные виды ПЭ:

- первичные диффузные ПЭ (снижение уровня O₂: дыхательная недостаточность, клиническая смерть, расстройства альвеолярной диффузии и оксигенации)
- вторичные циркуляторные ПЭ (нарушения циркуляции и объема циркулирующей крови: гипотензия, снижение сердечного выброса, кровопотеря)
- вторичные токсические + ПЭ (эндо – и экзотоксикозы: отравления, тяжелые соматические заболевания)
- локальные ишемии и вторичные гипоксии (церебральные инсульты).

Головной мозг высокочувствителен к содержанию кислорода и глюкозы в крови. Это определяется высоким уровнем нейронального метаболизма при низком содержании кислорода, в то время как процессы, лежащие в основе специфической деятельности центральной нервной системы (ЦНС), такие как функционирование синапсов, АТФазные реакции нейронального проведения, синтез специфических белков для хранения и переработки информации, трансмембранный перенос нейромедиаторов,

аксо – и дендриток, сопряженные с фосфорилированием, одновременно чрезвычайно энергоемки и энергозависимы. (17) Снижение энергетического потенциала нервной ткани при ПЭ является триггерным механизмом активации повреждающего каскада с выбросом лактата, увеличением объема неактивных форм гемоглобина, структурными нарушениями мембран, инициируемыми высокой концентрацией H⁺ и высвобождением Ca²⁺ из мембран с дестабилизацией, как самих мембран, так и их ионоселективных каналов, со снижением активности АТФаз. (1) В то же время только эффективное функционирование ионоселективных каналов, представленных специфически фиксированными мембранными белками или специфическими комплексами липопротеидов, обеспечивает ионный гомеостаз клеток мозга и, следовательно, все энергозависимые процессы нейронального функционирования. Прекращение или нарушение регуляции ионного транспорта ведет к аноксической деполяризации, наступающей при уменьшении мозгового кровотока ниже 9-11 мл/100 г в 1 мин, а также к быстрому развитию отека мозга.

В ходе прогрессирования гипоксических расстройств имеют место несколько стадий (этапов постгипоксического ферментного каскада митохондриальной дыхательной цепи):

- стадия гипоксии компенсаторная: инактивация никотинамидаденилнуклеотид NAD/NADH – зависимого пути окисления, усиление сукцинатаксиантантного пути окисления
- стадия гипоксии некомпенсируемая: подавление электрон-транспортной функции цитохромов – снижение пропорционально снижению рO₂
- стадия гипоксии терминальная: полная инактивация цитохромоксидазы, прекращение окислительного фосфорилирования.

В формировании патологических изменений в мозге при ПЭ участвуют все уровни его организации и молекулярные механизмы, способные осуществлять фиксацию патологической информации за счет активации быстро и длительно действующих систем коммуникации нейронов и реализации их в тех или иных клинических синдромах. Все регуляторные протеиды, такие как ацетилхлорин, катехоламин, ГАМК-ергические системы, малые пептиды, стероиды, подразделяясь на ионотропные и метаболотропные, образуют функциональную непрерывность организационно-иерархического функционирования ЦНС. Клинические синдромы ПЭ являются чаще всего результатом дезинтеграции совокупного ионотропного (ГАМК и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы) и метаболотропного (катехоламиновые, серотониновые и мускариновые рецепторы ацетилхолина) воздействия, характеризующегося формированием генераторов патологического нейронального возбуждения, которое может носить как кратковременный, так и длительный характер и являться ключевым звеном в процессе образования устойчивых патологических систем мозга. Достаточно часто у больных с ПЭ возникают синдромы трофогенной дизрегуляции. (3)

Основные патологические механизмы, последовательно включающиеся в результате увеличения внеклеточной концентрации возбуждающих нейромедиаторов, подразделяются на две основные группы: 1) повреждения нейронов, которые связаны с ранним и острым набуханием и отеком ткани мозга, вызванным патологическим перераспределением ионов натрия, хлора и воды в период длительного открытия ионных каналов; 2) повреждение нейронов, обусловленное повышением концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме нейронов в момент аноксической деполяризации и стимулирующее вторичные процессы перекисного окисления липидов и оксидантного стресса. (5)

Особая значимость перекисного окисления и гидролиза фосфолипидов клеточных мембран в процессах формирования клинических проявлений ПЭ определяется очень высоким содержанием липидов – основного субстрата свободных радикалов и фосфолипаз – в нервной ткани, которая на 50% состоит из липидов. (6) Свободные радикалы – это молекулы или осколки молекул с неспаренным электроном на внешней молекулярной орбите, что резко повышает их реакционную способность. Система «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в обычных условиях работает по принципу обратной связи, нарушенной в условиях постаноксического дисбаланса церебрального гомеостаза, когда свободные радикалы приводят к накоплению пероксидов и повреждению мембран с формированием устойчивой самоподдерживающейся системы патологических расстройств микроциркуляции, обуславливающих морфологические и функциональные церебральные нарушения. (8)

Микрососудистые ансамбли, назначение которых – реализация микроциркуляторных церебральных механизмов, обеспечивающих высокую интенсивность взаимодействия между кровью, ликвором и веществом мозга, морфологически функционируют по принципу повторяющихся модулей. (2) Микроциркуляторные на-

рушения являются основным звеном большинства постаноксических церебральных расстройств, а реорганизация нейрональных сетей – главным способом хранения информации о патологическом состоянии. В развитии феномена невосстановления кровотока значительную роль играют временные изменения локального сосудистого гематокрита, выраженная адгезия лейкоцитов к эндотелию, резкое увеличение вязкости крови, коагулопатии, микротромбозы, сужения просвета капилляров вследствие набухания эндотелия и периваскулярной астроглии. (7)

Постаноксические изменения гемоциркуляторного русла проявляются обратимым феноменом непроходимости сосудов, в развитии которого определяющую роль играет вазоспазм за счет изменения просвета на фоне отека эндотелиоцитов и агрегация форменных элементов крови с возникновением микроэмболов. (9) Микроэмболия мозговых сосудов также лежит в основе повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера для макромолекул и в развитии вазогенного отека мозга. Морфологической основой гематоэнцефалического барьера разных отделов головного мозга имеет неодинаковую проницаемость и ферментативную активность. Транспорт веществ белковой природы через гематоэнцефалический барьер связан с пиноцитозной активностью и специализированными транспортными системами эндотелия мембран. (10)

Важнейшее звено в патогенезе отека-набухания головного мозга – повышение проницаемости сосудистых и клеточных мембран за счет увеличения содержания эндогенных катехоламинов, серотонина, активации калликреин-кининовой системы, простагландин-тромбоксановой системы, реализации аутоиммунных процессов. В развитии постгипоксического повреждения гематоэнцефалического барьера играет также роль воспалительный процесс микроциркуляторного русла на участках эндотелия, инициированный биологически активными веществами самой сосудистой стенки, прежде всего цитокинами. Гематоэнцефалический барьер очень чувствителен даже к непродолжительным гипоксическим воздействиям на мозг. (4)

В период реперфузии в результате активации фосфолипаз на различных участках гематоэнцефалического барьера значительно усиливается образование свободной арахидоновой кислоты. Эта кислота повторно включается в состав фосфолипидов мембран и превращается под действием циклооксигеназ в лейкотриены и радикалы кислорода. Наибольшей степени проницаемость гематоэнцефалического барьера с расстройствами его свойств и провоцированием отека достигает в третьем слое неокортекса, ганглиозном слое мозжечка, базальных ганглиях, гиппокампе и таламусе. Отек-набухание в постгипоксический период представляет собой состояние ткани, характеризующееся повышенной гидратацией, выраженным перераспределением свободной и связанной воды между водными секторами головного мозга. (15)

При цитотоксическом отеке отечные изменения затрагивают преимущественно астроглию и элементы нейронов и в меньшей степени – внеклеточное пространство, ноне затрагивают элементы гематоэнцефалического барьера. При вазогенном отеке прежде всего повышается

проницаемость гематоэнцефалического барьера, резко возрастает объем внеклеточного пространства и лишь на поздних этапах в патологический процесс вовлекается астроглия. (19)

Конечный этап постгипоксического поражения головного мозга – морфологические расстройства нервных и глиальных клеток по типу некроза и апоптоза с формированием того или иного варианта постаноксической энцефалопатии. (12)

Выделяют следующие разновидности клинико-анатомических вариантов постаноксического поражения:

- диффузно-очаговые повреждения головного и спинного мозга
- парциальные некрозы головного мозга (неполные, полные, инфаркты мозга, кровоизлияния в рыхлую ткань и т.д.)
- изолированный тотальный некроз головного мозга
- респираторный мозг
- субтотальный некроз мозгового ствола и мозжечка.

В результате специального анализа неврологического, психического и нейропсихического статуса большого числа пациентов, перенесших гипоксическую агрессию различной степени выраженности, выявлены три типа восстановления функций ЦНС – неосложненное, осложненное и задержанное. (11)

Установлены **основные синдромы неврологических расстройств** у лиц, перенесших гипоксические поражения ЦНС в ходе критических состояний различного генеза. К ним относятся: неврозоподобный синдром; синдром нейроциркуляторной дистонии; интеллектуально-мнестические нарушения; мозжечковый, пирамидный, эпилептиформный, психоорганический синдромы; корковая слепота; акинетический мутизм; персистирующее вегетативное состояние. (6)

В зависимости от характера неврологических расстройств выделяют такие типы восстановления функций ЦНС у лиц, перенесших гипоксические поражения различной выраженности: гиперреактивный тип с преобладанием симптомов раздражения; гипореактивный тип с выраженной аспонтанностью, атонией. (21)

Нарушенная в ходе функционально-морфологических постгипоксических расстройств интегративно-пусковая деятельность головного мозга реализуется в последовательном выключении различных уровней афферентных, интегративных и эфферентных систем, объединяющих основные функциональные церебральные системы, такие как ассоциативная, лимбическая, двигательная и вегетативная. (20)

Реальным способом коррекции этих расстройств является соблюдение основных стратегических принципов терапии больных, перенесших любые терминальные состояния:

- контроль и лечение неврогенных дыхательных расстройств
- контроль и лечение внутричерепной гипертензии
- ранняя диагностика и эффективная терапия расстройств интегративной деятельности мозга (комагических состояний)

- диагностика и лечение основных неосложненных неврологических расстройств
- лечение тяжелых неврологических осложнений вследствие поражения внутренних органов

Комплексная патогенетическая терапия постгипоксических церебральных расстройств направлена на сохранение структурно-функциональной деятельности нейрональных образований с использованием современных нейропротекторов различных групп: средства, ингибирующие рецепторы возбуждающих аминокислот; эндогенные полиамины; антагонисты кальция, блокирующие ионоселективные кальциевые каналы; средства, потенцирующие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию; антиоксиданты; антигипоксанты; естественные нейротрофины; центральные холиномиметики. (18)

Алгоритмы терапии при постгипоксических расстройствах включают в себя комплексное воздействие на поддержание нейронального гомеостаза в условиях сохранения адекватного системного кислородного, электролитного, ферментативного и белкового гомеостаза на фоне снижения выраженности уровня посткритического эндотоксикоза и стабилизации сосудистого тонуса для сохранения церебральной перфузии. Ниже приведены алгоритмы базовой терапии у больных с ПЭ, направленные на поддержание церебральной перфузии, сохранение оксигенации и нейрометаболическую защиту мозга на фоне применения антигипоксантов и специфических нейротрансмиттеров. (13)

Основные направления терапии при ПЭ:

- стабилизация системного и нейрометаболизма поддержанием оксигенации, нейротрансмиттеров
- стабилизация микроциркуляции методами активации церебральной перфузии
- коррекция эндотоксикоза, расстройств гемостаза
- активация иммунитета и механизмов саногенеза, мероприятия по уходу.

К основным принципам инфузионной коррекции у пациентов в критических состояниях, соблюдение которых позволяет добиться сохранения стабильного системного гомеостаза, относятся следующие:

- инфузия: 30 мл на 1 кг массы тела в сутки – NaCl 0,9%, 5% глюкоза, плазма, инфузионные энергокорректоры
- гемодилюция до показателей гематокрита – 35-35%: плазма, коллоиды, 5% глюкоза + 0,25 % новокаин, инфукол, инфузионные энергокорректоры
- контроль осмолярности плазмы – 300 ммоль, поддержание баланса электролитов крови (Na 140; K 4-5); NaCl, 4% KCl, маннитол, трисоль, ацесоль, инфузионные энергокорректоры
- стабилизация артериального давления, сердечного ритма, реологических свойств крови: декстраны, реопротекторы, антикоагулянты, кардиотоники, антиаритмики, вазопрессоры, гипотензивные средства.

Использование приведенных схем интенсивной терапии и коррекции постгипоксических нейрональных расстройств позволяет значительно (на 7-10%) снизить летальность пациентов с ПЭ, а также уменьшить выраженность неврологического дефицита у больных, перенесших это тяжелое заболевание. (14)

Библиография

1. «Механизмы церебральной гемодинамики и их компенсация». И.Ю. Кудрявцев, В.А. Шахнович, В.В. Васильченко, Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, О.Н. Дубровина. НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, Москва. Журнал «Неврология и психотерапия» им. С.С. Корсакова, 2007 г., Специальный выпуск, стр. 382.
 2. «Поражение головного мозга и состояние церебральной гемодинамики у больных с приобретенным пороком сердца». В.В. Машин, Н.Р. Васицкий, А.В. Фоякин, Н.Е. Золотухина, М.М. Асалулаева. Ульяновский Государственный Университет, Кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, Россия; НИИ Неврологии РАМН, лаборатория кардионеврологии, Москва, Россия, стр. 366-367.
 3. «Нейрокардиальные состояния в патогенезе болезней кровообращения и принципы их коррекции». В.Д. Трошин, НГМА, Нижний Новгород, стр. 342.
 4. «Комплексные лечебные мероприятия при церебральном инсульте». Е. Гусев, В. Скворцова. Журнал для практикующих врачей №3, 2003 г., стр. 11-12.
 5. «Ддисциркуляторная энцефалопатия» (хроническая ишемия мозга). С.Т. Сова; Журнал для практикующих врачей №3. 2003 г., стр. 39-40.
 6. Fisher CM. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand.* 1969, 45: S5-S56.
 7. J.A. Gottfried, S.A. Mayer, D.C. Shungu, Y. Chang, and J.H. Dyun, "Delayed Posthypoxic Demyelination: Association with Arylsulfatase A Deficiency and Lactic Acidosis on Proton MR Spectroscopy." *Neurology* 49, 1400-1404 (1997).
 8. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: Pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993; 21:104-10.
 9. Tippin, J., Adams, H.P., & Smoker, W.R.K. (1984). Early computed tomographic abnormalities following profound cerebral hypoxia. *Archives of Neurology*, 41:1098.
 10. Serrano M, Ara JR, Fayed N, et al. Hypoxic encephalopathy and cortical laminar necrosis. *RevNeurol.* 2001;32:843-847.
 11. Bassetti, C; Bomio, F; Mathis, Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *JNNP.* 1996, 6:610-5.
 12. Chen R, Bolton CF, Young GB. Prediction of Outcome in Patients with Anoxic Coma: A Clinical and Electro-physiological study. *Crit Care Med* 24:672-678, 1996.
 13. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985 Mar 8;253(10):1420-6.
 14. Caplan L. Hypoxic-ischemic encephalopathy and cardiac arrests. In: Caplan L. (Ed). *Caplan's Stroke*. Butterworth—Heinemann. Boston. 2000: 283-94.
 15. Maiese K, Caronna J. Coma after cardiac arrest: Clinical features, prognosis, and management. In: Ropper A. (Ed). *Neurological and neurosurgical intensive Care*. Raven Press. New York. 1993: 331-49.
 16. Wijdicks EFM. Neurologic complications of cardiac arrest. In: Wijdicks EFM. (Ed). *Neurologic complications of critical illness*. Oxford University Press. Oxford. 2002: 123-42.
 17. Young B. Anoxic and ischemic brain injury. In: Young B, Ropper A, Bolton Ch. (Eds). *Coma and impaired consciousness*. McGraw-Hill. New York. 1998: 409-56.
 18. Wijdicks EFM. Anoxic-ischemic encephalopathy. In: Gilchrist J. (Ed). *Prognosis in neurology*. Butterworth-Heinemann. Boston. 1998: 7-10.
 19. Buunk G, Van der Hoeven J, Meinders A. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke.* 1997; 28: 1569-73.
 20. Gluckman P, Gunn A. Neuroprotection in hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Bär P, Beal F. (Eds). *Neuroprotection in CNS Diseases*. Marcel Dekker. New York. 1997: 409-29.
 21. Levy D, Caronna J, Singer H, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985; 253: 1420-6.
-