Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и кардиохирургии
Клиническая Рудничная больница г. Макеевки

«Анестезия и интенсивная терапия у пациентов с синдромом ВЧГ: роль воспаления в нейрорегенерации и нейродегенерации, отдельные аспекты интенсивной терапии

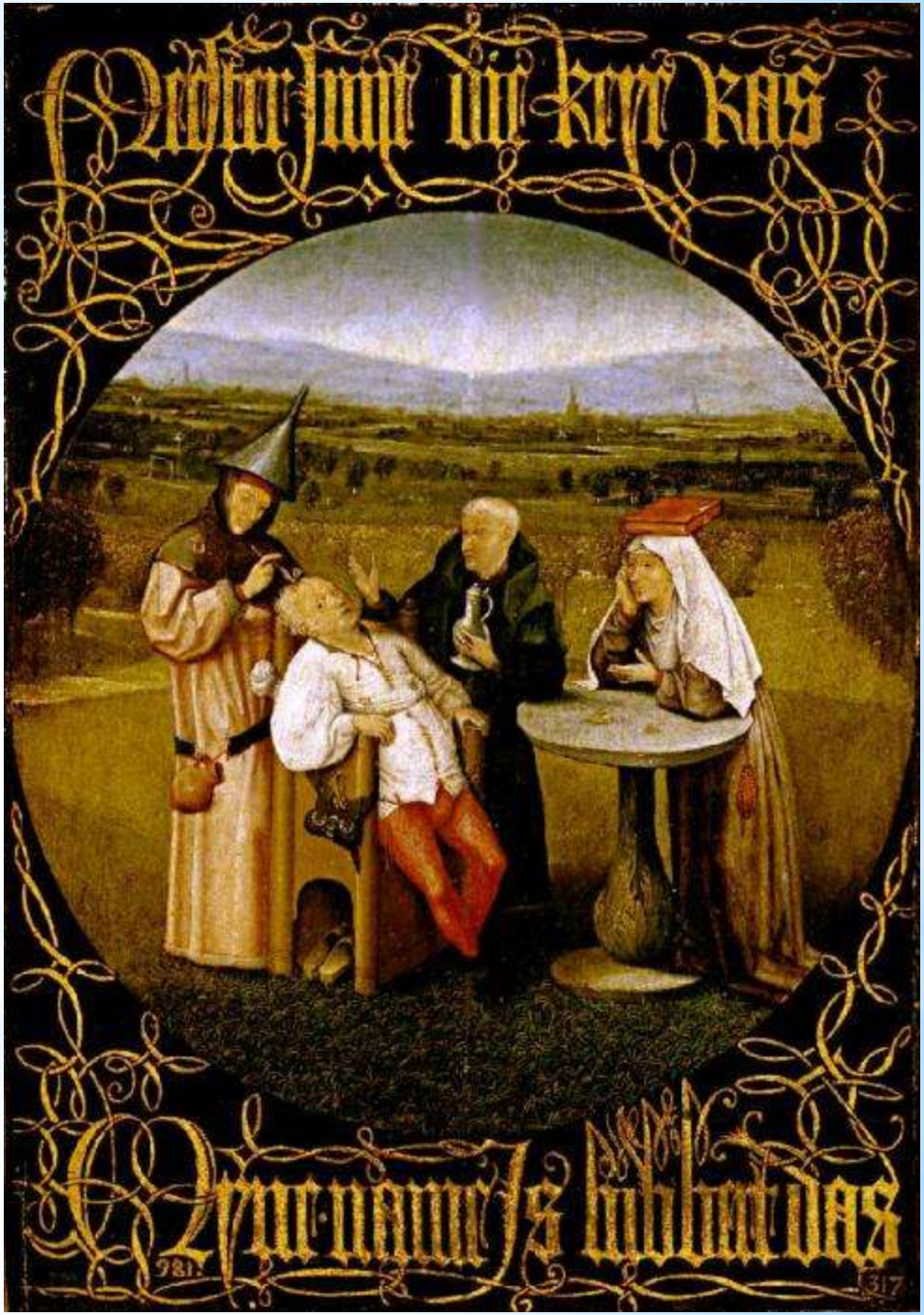
(Кровосберегающие технологии, коррекция систем гемостаза и гемодинамики. Воздействие на NMDA и холинорецепторы)»

Заведующий отделением анестезиологии и ИТ,
к.мед.н., доцент, врач высшей категории, городской анестезиолог
Колесников А.Н.

Вместо актуальности.

Проблема безопасности нейрохирургических операций и минимизация рисков проведенного лечения занимает умы исследователей еще с XIV века (Иероним Босх, «Извлечение камня глупости»).

Судя по данным картины, «камень глупости» находится как раз в проэкции желудочков головного мозга, следовательно, управляя синдромом ВЧГ, мы можем реально влиять на уровень «глупости» наших пациентов.



Маркеры повреждения нейронов

Белок S-100 - Маркёр потенциального повреждения мозга рост S100 начинается в период первых 8 часов, повышение сохраняется в течение 72 часов, концентрация S100 коррелирует с объемом повреждения и неврологическими последствиями инсульта. Повышение S100 после спонтанных *субарахноидальных кровотечений* *и геморрагических инсультах* коррелирует с тяжестью патологии (уровень выше 0,3 мкг/л ассоциирован с неблагоприятным течением). *Травматические повреждения мозга* сопровождаются ростом уровня S100 в спинномозговой жидкости и сыворотке.

Маркеры повреждения нейронов

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) является маркером всех дифференцированных нейронов

Цилиарный нейротрофический фактор относится к семейству нейротрофических цитокинов (Stankoff B. et.al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: a novel role for CNTF and CNTF - related molecules. // J. Neurosci.2002. - Vol.22. - №21. - P.9221-9227), которые регулируют фенотип нейромедиаторов, дифференцировку глиальных и предшественников нервных клеток и способствуют выживанию (регенерации) дифференцированных нейронов (Ip NY. The neurotrophins and neuropoietic cytokines: two families of growth factors acting on neural and hematopoietic cells. // Ann. N Y Acad. Sci. - 1998. - Vol.840. - P.97-106).

Цель:

оценка состояния процессов воспаления, нейрорегенерации и нейродегенераци у пациентов с внутричерепной гипертензией (ВЧГ) и оценка влияния компонентов анестезии на эти процессы.

Объект исследования

*Показатели воспаления (*IL1, IL6, TNF, CRP*), нейродегенерации (S-100) и нейрорегенерации* (CNTF) у детей и взрослых с синдромом ВЧГ

Дизайн исследования

- *экспериментальное проспективное многоцентровое открытое исследование*

Пациенты и методы

1. **Клиническая часть**.

Исследование проводилось клинике нейрохирургии (руководитель д.мед.н. Кардаш А.М.), отделении нейрореанимации (зав.отд. д.мед.н. Городник Г.А.) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) (2003-2009 г.г.). Отделениях анестезиологии и интенсивной терапии, нейрохирургии, неврологии КМУ «Клиническая Рудничная больница» (2009-2014 гг.).

Обследовано: 658 взрослых пациентов и 464 детей, которые были прооперированы по поводу острого или хронического поражения ЦНС и 40 детей различных возрастных групп для получения данных группы сравнения .

Методы исследования

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ

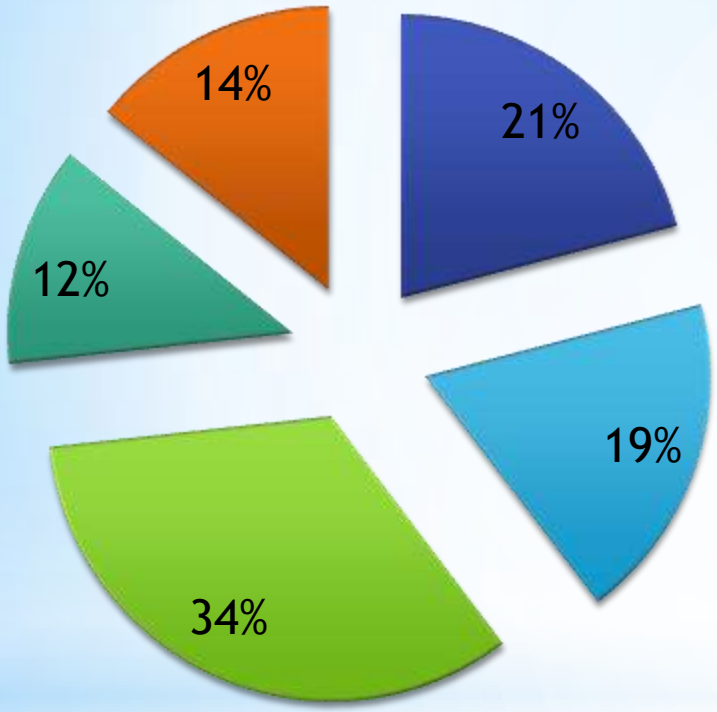
Показатели воспаления, нейродегенезации и нейрорегенерации в венозной крови (методом ИФА, лаборатория каф.иммунологии и аллергологии ДонНМУ, руководитель проф. Прилуцкий А.С.)

* Белок S-100
* Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)
* CRP (С-реактивный белок)
* IL1
* IL6
* TNF

} провоспалительные цитокины

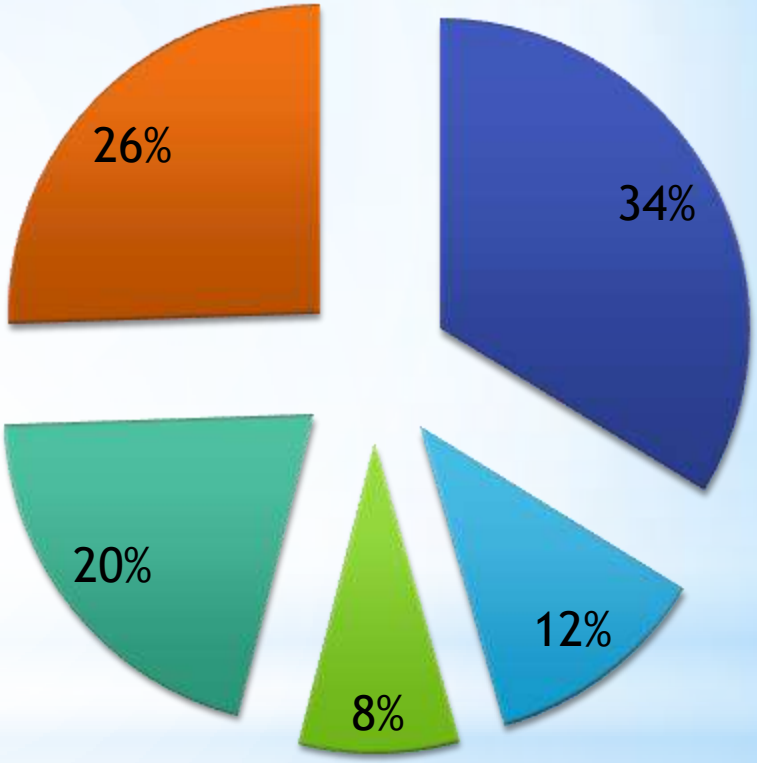
Группы пациентов:

Пациенты 8-17 лет (n=464)



ТЧМТ
без ВЧГ
Гидроцефалия
СУБт
СУПРАт

Взрослые пациенты (18-65) лет (n=658)



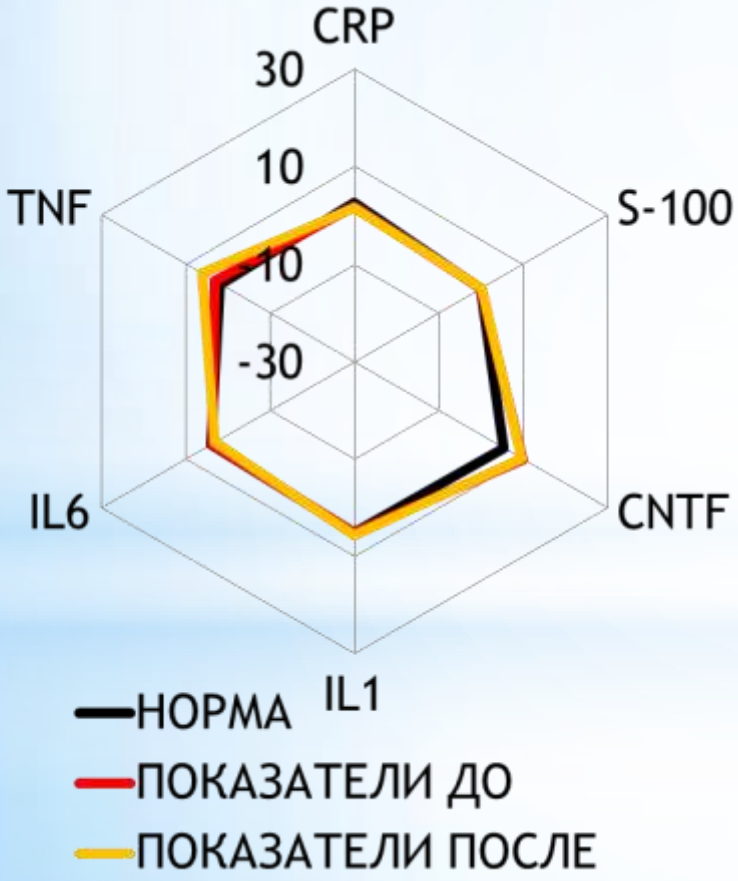
ТЧМТ
без ВЧГ
Гидроцефалия
СУБт
СУПРАт

*Пациенты и методы

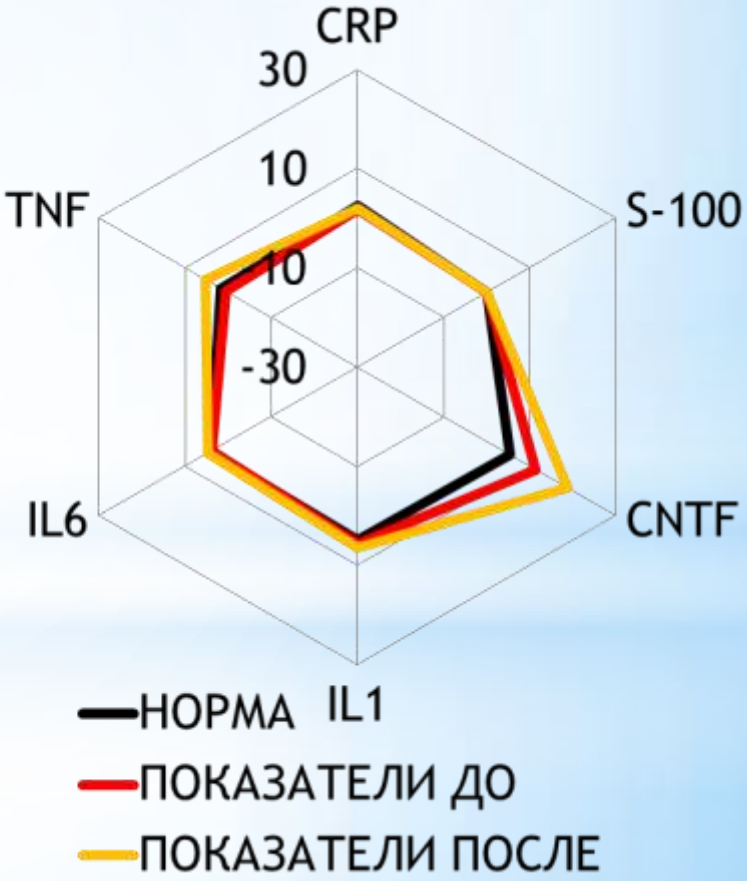
* Каждая из подгрупп была разделена еще на 2 подгруппы по сочетанию компонентов анестезии:
* - со стандартной анестезией (СА): ТВА (тиопентал – натрия, пропофол в сочетании с фентанилом) или ингаляционная анестезия (ИА) (севофлюран в сочетании с фентанилом) в возрастных дозировках;
* - с модифицированной (МА): в которой применяли сочетание компонентов анестезии в зависимости от состояния стресс-системы: ТВА ± оксибутират натрия 20% (5-10 мг/кг) ± кетамин (0,05 мг/кг/час, не более 125 мг или ДЕКСДОР (0,4 мкг/кг/ч); ИА ± оксибутират натрия 20% (5-10 мг/кг) ± кетамин (0,05 мг/кг/час, не более 125 мг) (или ДЕКСДОР (0,4 мкг/кг/ч). Пропофол использовался в дозировке не боле 1 мг/кг/час.
* Премедикация в исследуемых группах не отличалась и осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), 0,5% сибазон (0,015 мг/кг) или ДЕКСДОР 0,5 – 1,0 мкг/кг, фентанил (1-1,5 мкг/кг), дексаметазон (0,04 мг/кг), контролок. Всем пациентам проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO2 100%, интубация трахеи обеспечивалась применением ардуана (0,07-0,08 мг/кг), проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции (5-7 мл/кг). Интраоперационный мониторинг включал в себя неинвазивное измерение АД, определение ЧСС, SpO2, МАК, pCO2 .

Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе без ВЧГ у детей

До и после СА

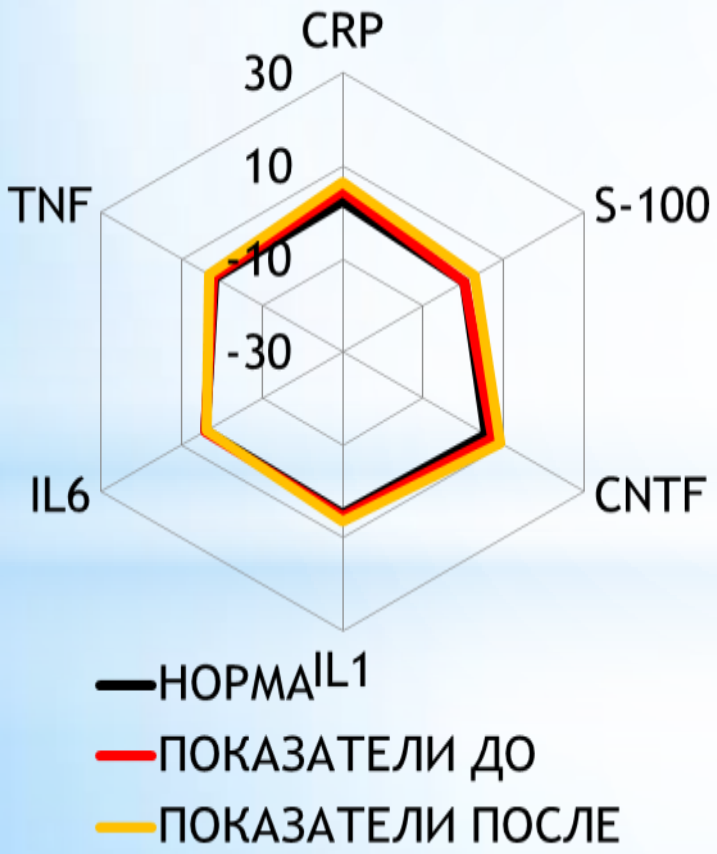


До и после МА

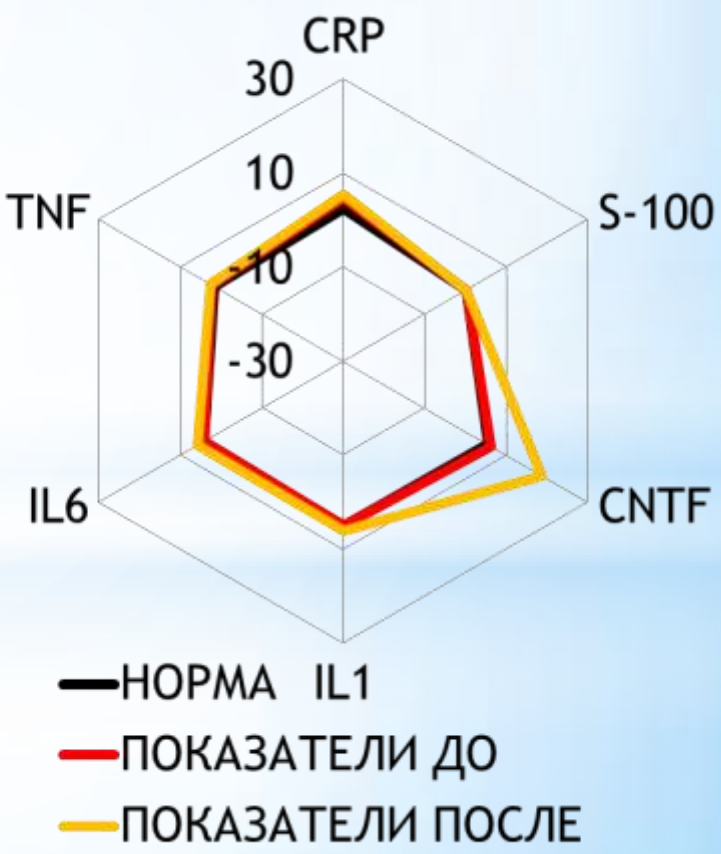


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе без ВЧГ у взрослых

До и после СА

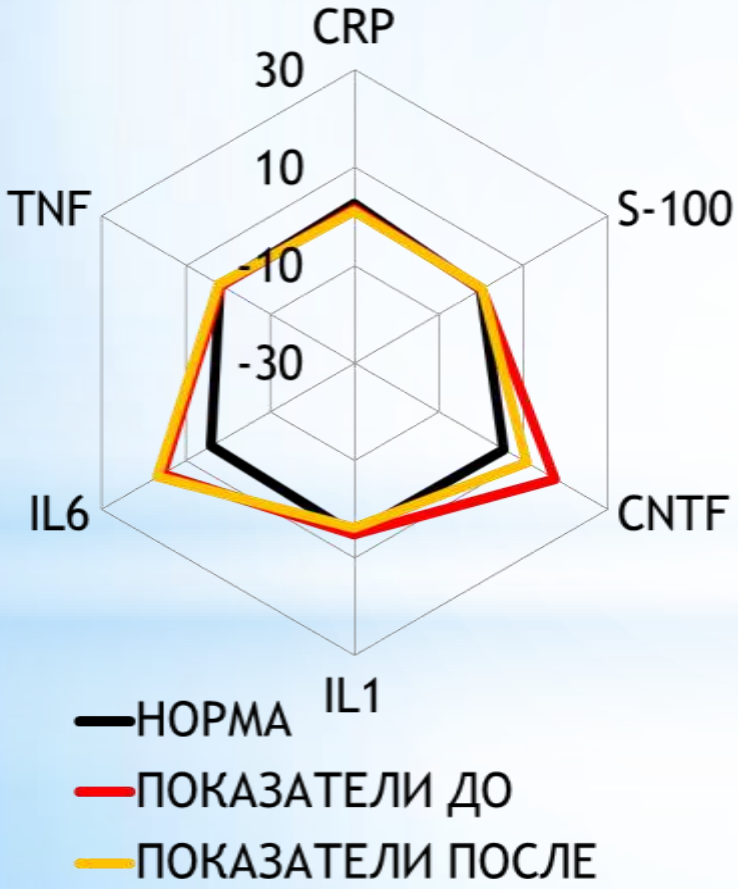


До и после МА

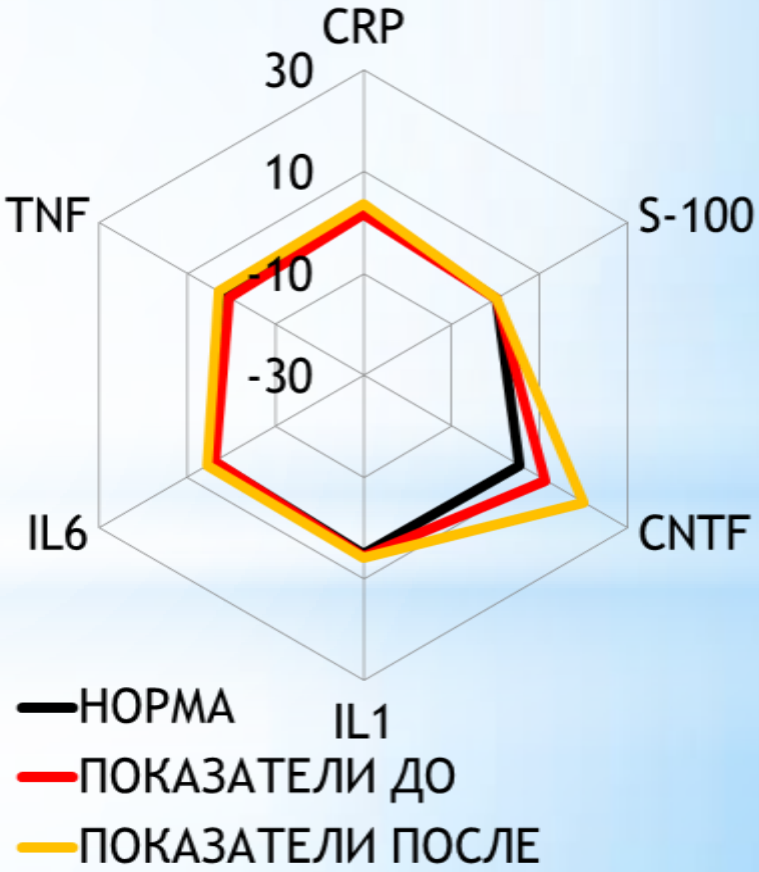


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе пациентов с гидроцефалией у детей

До и после СА

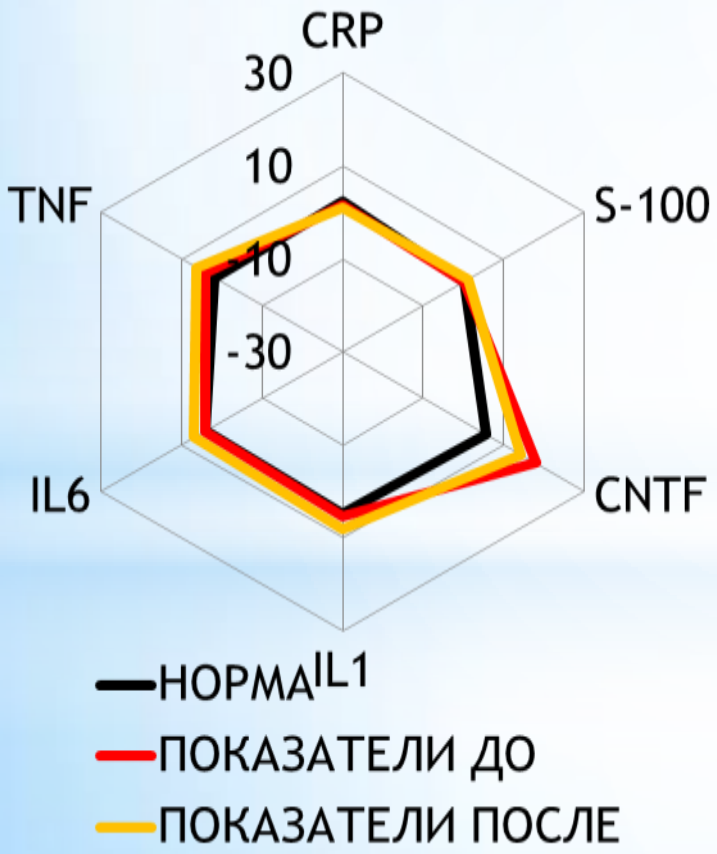


До и после МА

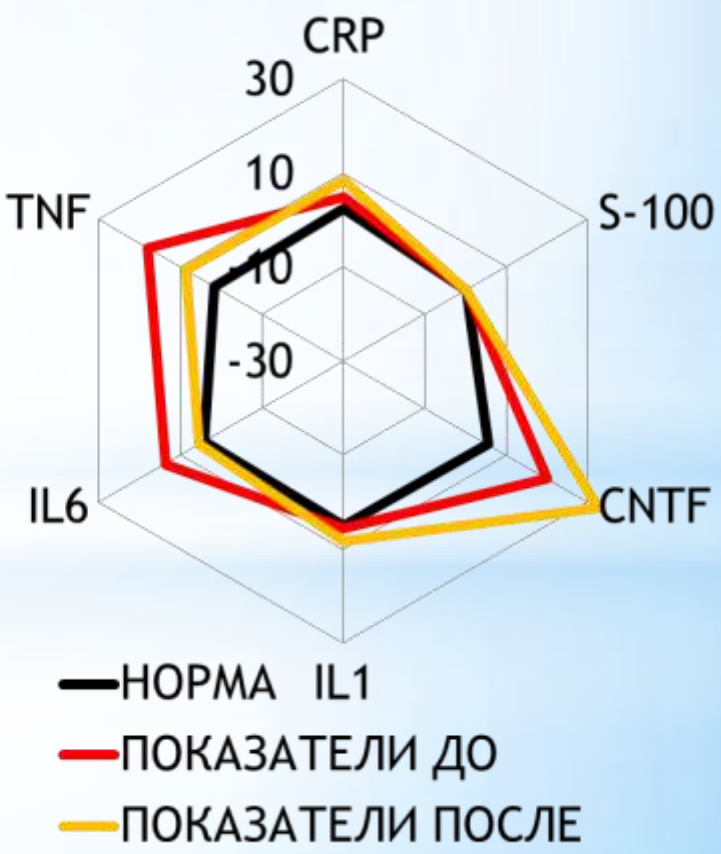


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе с гидроцефалией у взрослых

До и после СА

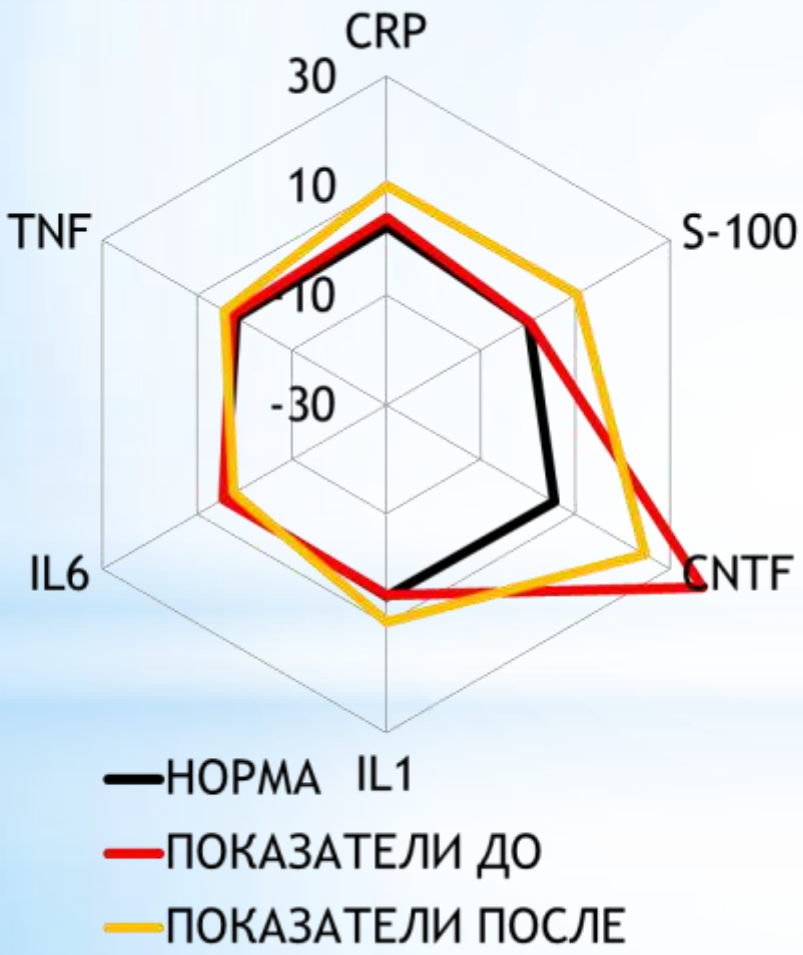


До и после МА

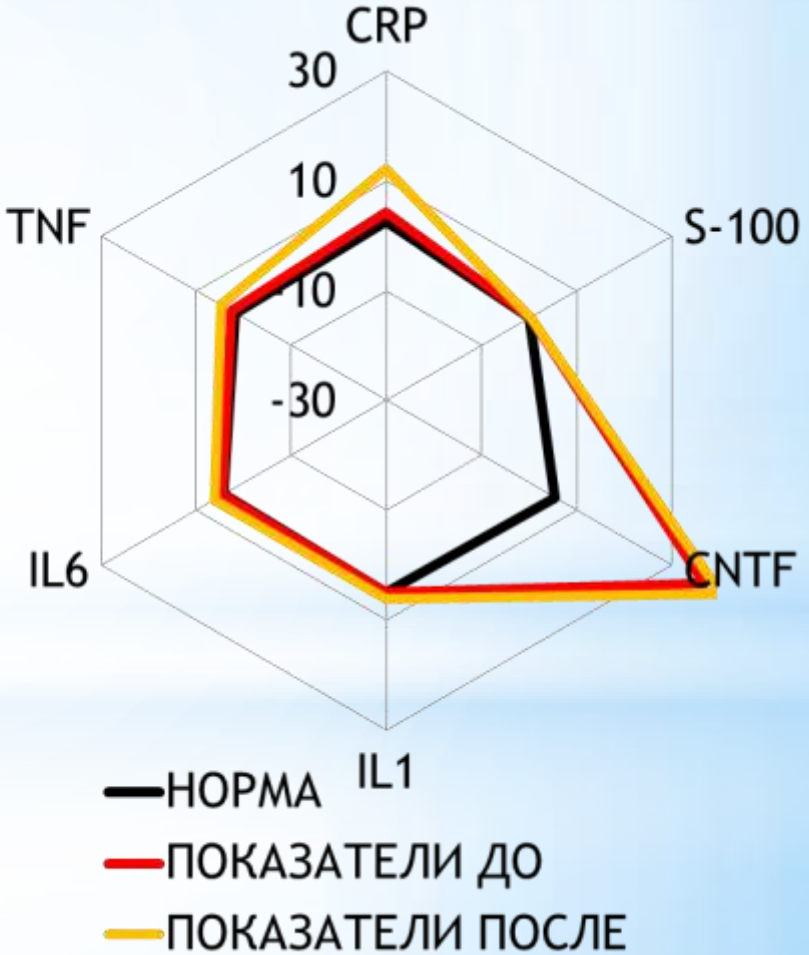


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе ТЧМТ у детей

До и после СА

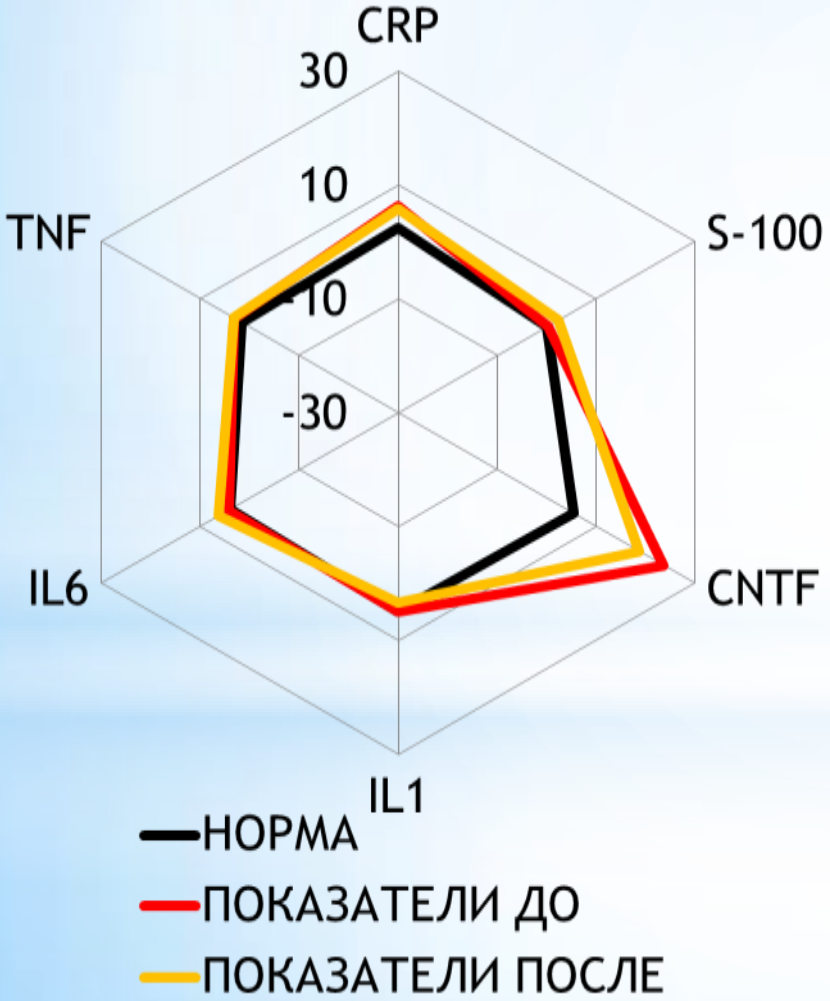


До и после МА

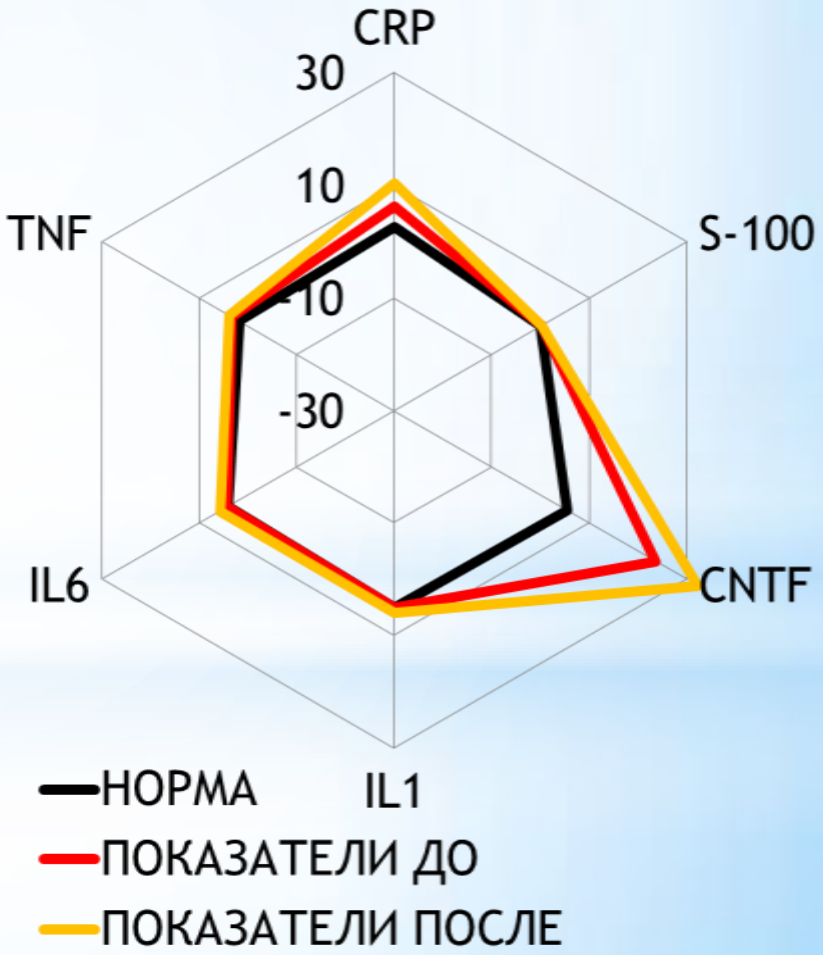


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе ТЧМТ у взрослых

До и после СА

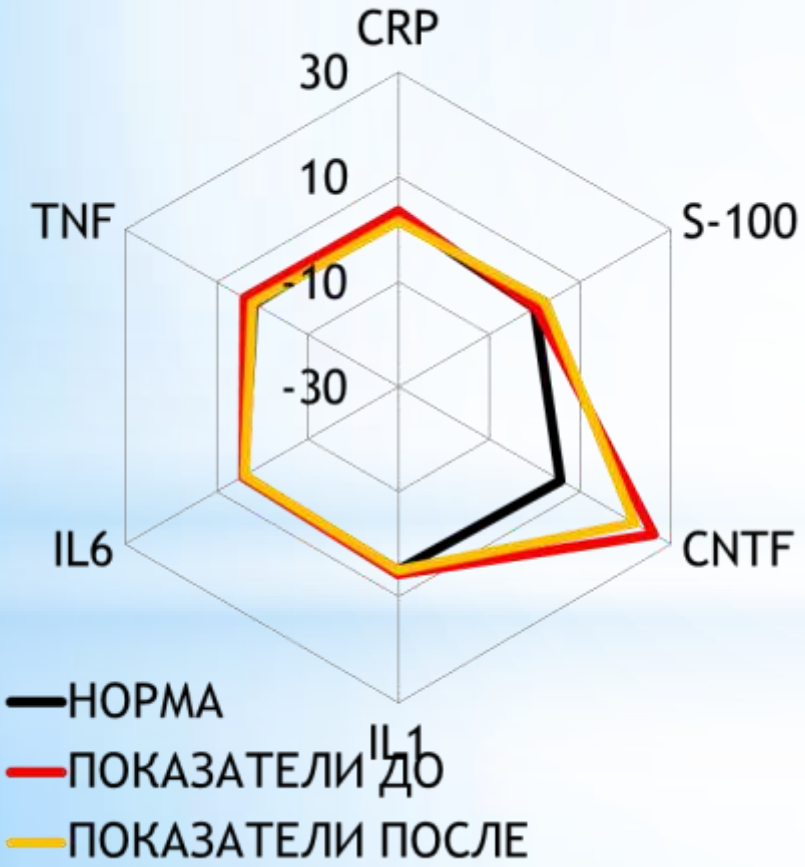


До и после МА

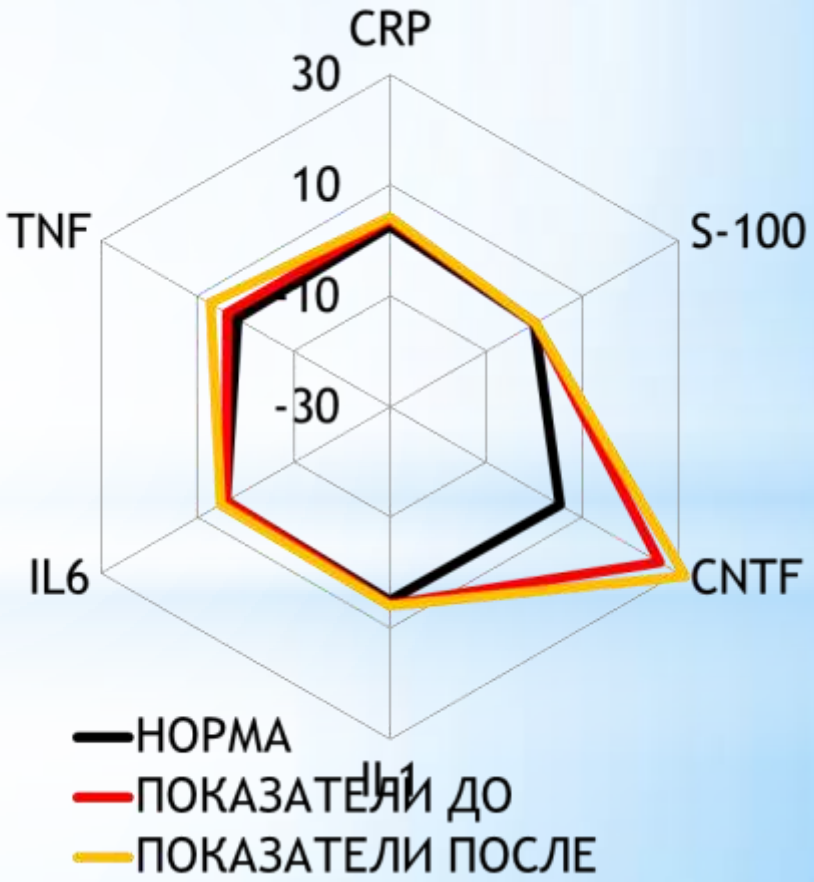


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе супратенториальных опухолей у детей

До и после СА

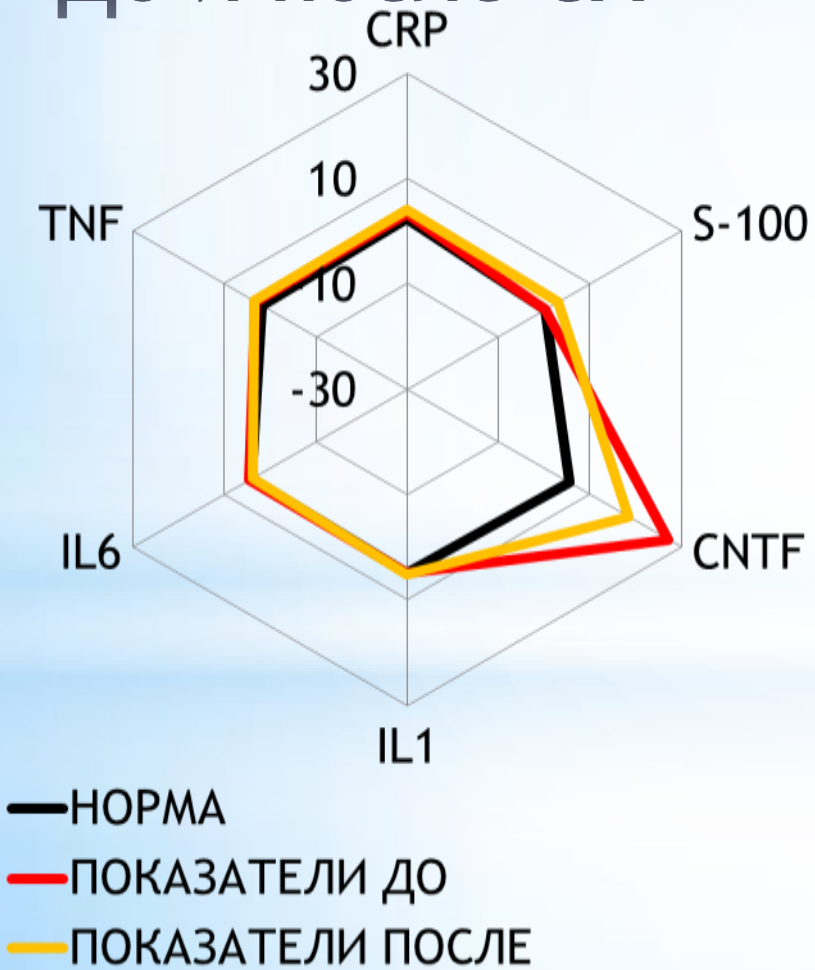


До и после МА

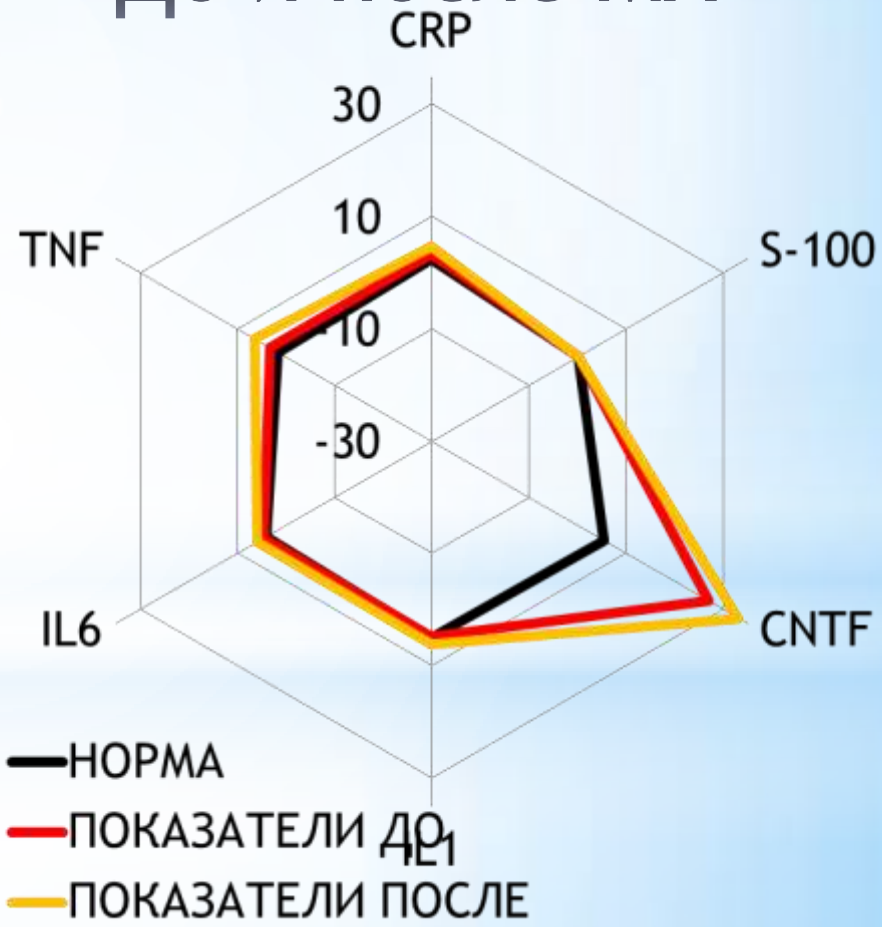


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе супратенториальных опухолей у взрослых

До и после СА

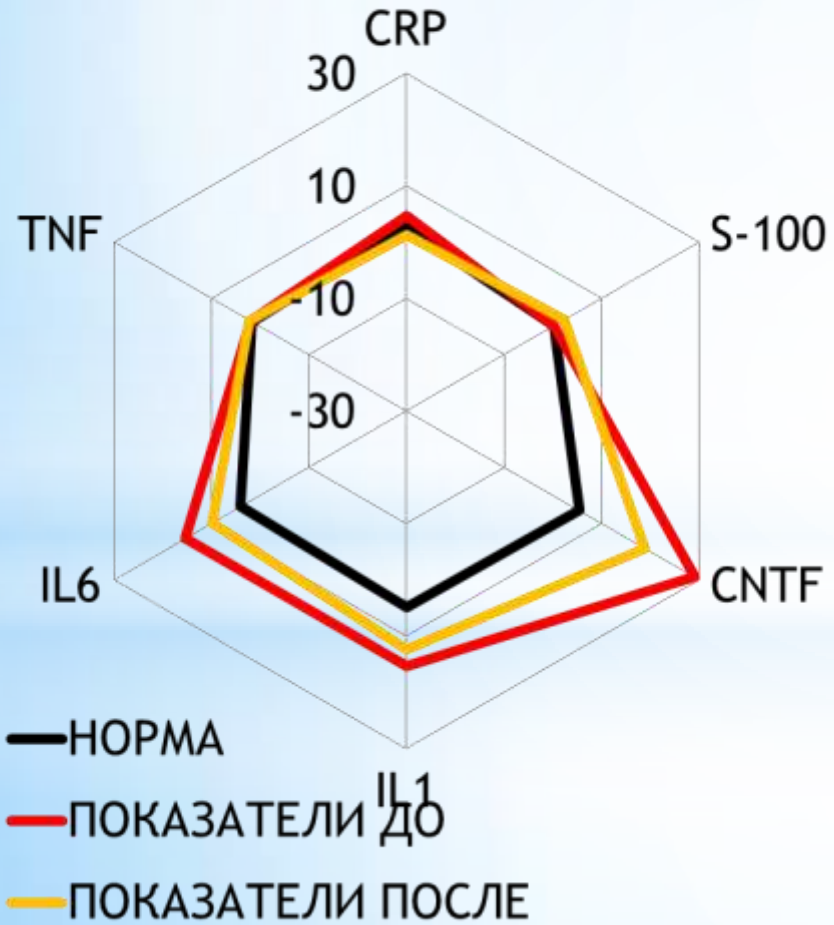


До и после МА

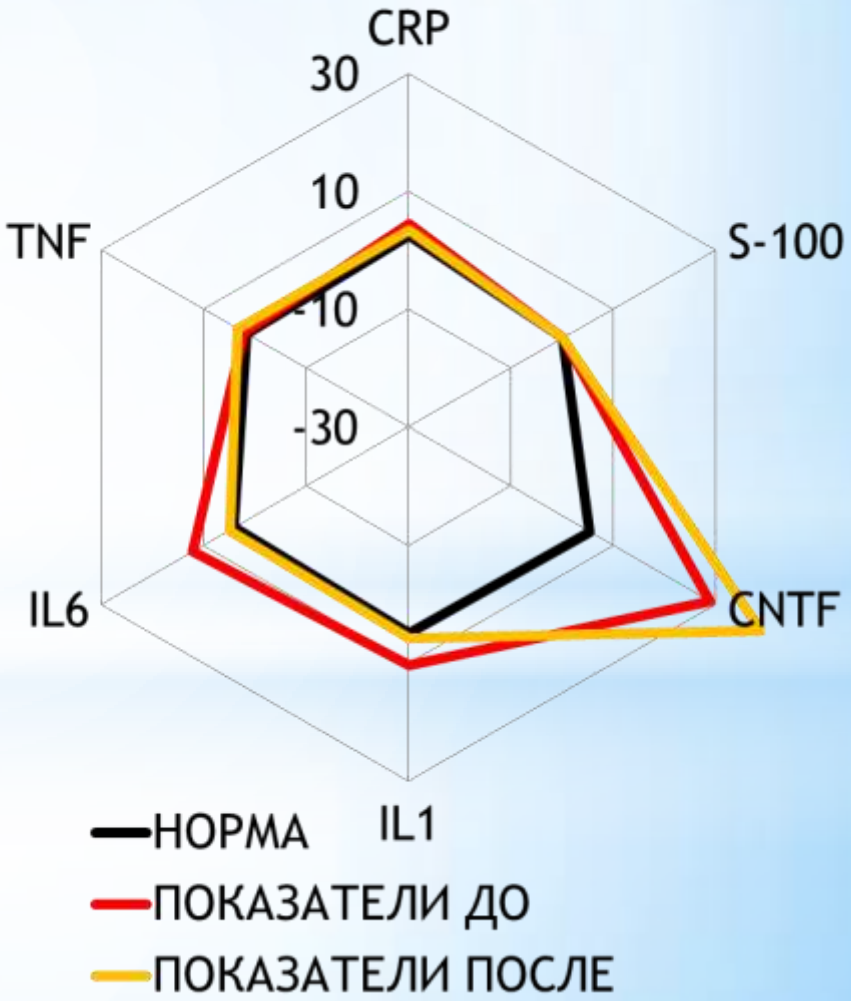


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе субтенториальных опухолей у детей

До и после СА

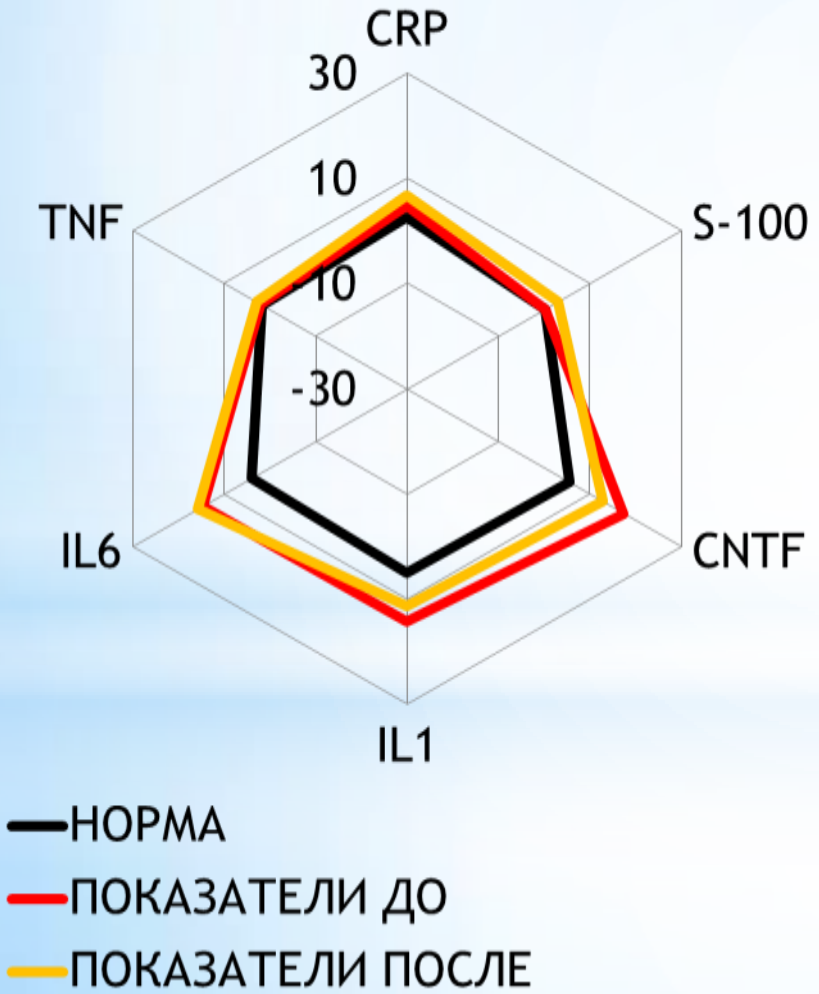


До и после МА

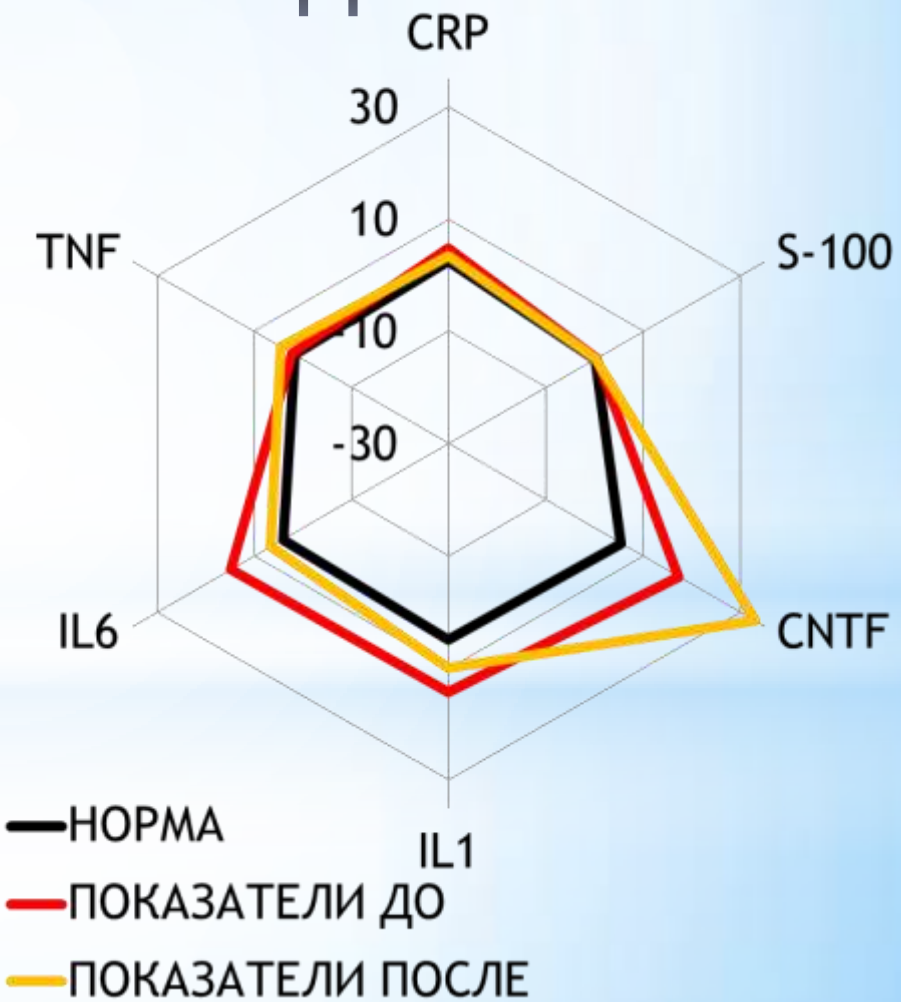


Показатели воспаления, нейродегенерации и нейрорегенерации в группе субтенториальных опухолей у детей

До и после СА



До и после МА



*ВЫВОДЫ

* Полученные данные требуют дальнейшего изучения и патофизиологического и клинического объяснения
* Данные по изменениям уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина и уровней CNTF и белка S – 100 у пациентов нейрохирургического профиля представлены впервые.
* Интересной является выявленная связь между:

- Повышением уровня IL6 и TNF и снижением уровня CNTF и повышением уровня белка S – 100;
- Повышением уровня С-реактивного протеина и повышением уровня CNTF;
- Снижением уровня IL1 и снижением уровня CNTF

*ВЫВОДЫ

- Таким образом, воспаление является предиктором как нейродегенерации (в том числе связанной и с механизмами основного заболевания и операционной травмы), так и нейрорегенерации (за счет опосредованной стимуляции механизмов защиты и репарации)
- С использованием предложенных методик существует возможность оценки качества различных компонентов анестезиологического пособия у пациентов с ПЭП ЦНС

«ЕСЛИ БЫ НЕ БЫЛО ВЕЛИКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ, ТО МЕДИЦИНА (АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ) МОГЛА БЫ БЫТЬ ТОЖЕ НАУКОЙ, А НЕ ИСКУССТВОМ»
СЭР УИЛЬЯМ ОСЛЕР 1892

Кровосберегающие технологии, коррекция систем гемостаза и гемодинамики.

Коррекция гемостаза при операциях должна решать две противоположно направленные задачи:

снижение риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде с одной стороны

Бемипарин натрия 2500-3500 ЕД

уменьшение интра- и послеоперационной кровопотери и необходимости в гемотрансфузии – с другой

- **Транексамовая кислота (гемаксам)**
- **урапидил (эбрантил)**
- **-венофер**

Применение сочетания урапидила и транексамовой кислоты для снижения интра- и постоперационной кровопотери при нейрохирургических операциях

Применение транексамовой кислоты (гемаксама) в интра- и постоперационном периодах.

Для снижение кровопотери мы вводили Гемаксам внутривенно (капельно, струйно).

Режим дозирования индивидуальный, зависит от клинической ситуации. Мы вводили в разовой дозе 15 мг/кг массы тела каждые 6-8 часов, скорость введения – 1 мл/мин.

Применение бимепарина натрия.

Препарат вводился через 12 часов после окончания операции, при условии устойчивого гемостаза в области раны. Назначали подкожно в дозе 2500-3500 МЕ (в зависимости от тромбоопасности), а в случае сохраняющейся кровоточивости - введение цибора откладывали на 18-24 ч.

Применение урапидила (эбрантила) в интра- и постоперационном периодах

Для управляемой гипотонии во время удаления новообразований ГМ, гематом применялся урапидил по **следующей методике:** 100 мг препарата (20 мл р-ра) вводили в шприц перфузатора и разводили до 50 мл физиологическим раствором натрия хлорида. Начальная скорость - 2 мг/мин. Поддерживающая доза – в среднем 7-9 мг/ч. На этапе удаления.

Результаты применения коррекции интра- и постоперационной кровопотери при нейрохирургических операциях

С применением транексамовой кислоты (Гемаксам), урапидила, бимепарина натрия.

1. Необходимость гемотрансфузии в 8% прооперированных.
2. Уровень гемоглобина в послеоперационном периоде ниже 90 г/л у 6% пациентов.
3. Тромботические осложнения в послеоперационном периоде 0%.
4. Послеоперационные кровотечения 0%.

С применением стандартных препаратов (сульфата магнезии 25%, этамзилата натрия, аминокапроновой кислоты, эноксипарина)

1. Необходимость гемотрансфузии в 28% прооперированных.
2. Уровень гемоглобина в послеоперационном периоде ниже 90 г/л у 33% пациентов.
3. Тромботические осложнения в послеоперационном периоде 4%.
4. Послеоперационные кровотечения 2,5%.

Механизм действия эбрантила

Центральный и периферический

Центральный эффект | **Ствол мозга** | **Периферический эффект**

Урапидил → **$5HT_{1A}$ рецепторы**

Стимуляция центральных серотониновых $5HT_{1A}$ рецепторов

Частота разрядов серотонинергических нейронов

Симпатический ганглий

Симпатический тонус

Урапидил

Блокада периферических α_1-рецепторов

↓НА

Отсутствие повышения Внутричерепн давления

↓НА

Сердце

Отсутствие рефлекторной тахикардии

↓НА

Почки

Поддерживается адекватный почечный кровоток

↓НА

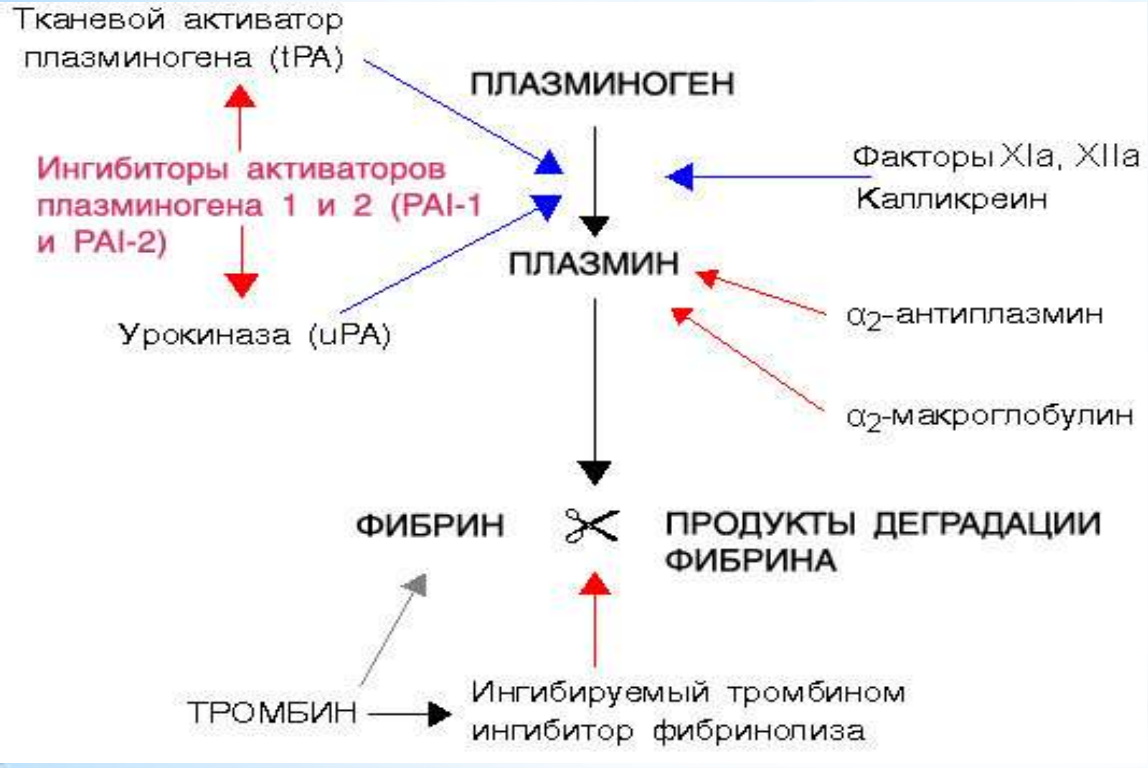
α_1 α_1 α_1 α_1 α_1

Сниженное периферическое сопротивление

Сосуды

Снижение систолического и диастолического артериального давления

Механизм действия транексамовой кислоты (ГЕМАКСАМ)



Транексамовая кислота относится к синтетическим ингибиторам фибринолиза . Она способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетает фибринолиз, оказывает системный гемостатический эффект при повышенной фибринолитической активности плазмы

Как следствие, фибрин не разрушается. В дополнение к этому транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса и увеличивает прочность тромба. Вместе оба перечисленных эффекта транексамовой кислоты способствуют стабилизации тромба.

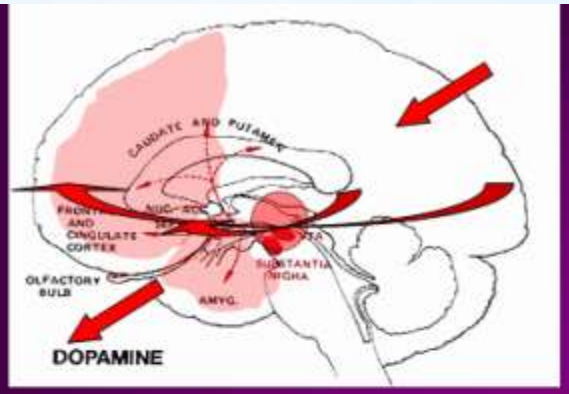
ВЫВОДЫ:

1. Таким образом, предложенная нами коррекция системы гемостаза при нейрохирургических оперативных вмешательствах способствует значимому снижению частоты периоперационных тромботических осложнений (4%), позволяет снизить потребность больных в гемотрансфузиях (20%), сохранить уровень гемоглобина в послеоперационном периоде выше критического (27%), отказаться от применения дополнительных методов заготовки, сбора и реинфузии аутокрови, что повышает безопасность для пациента.

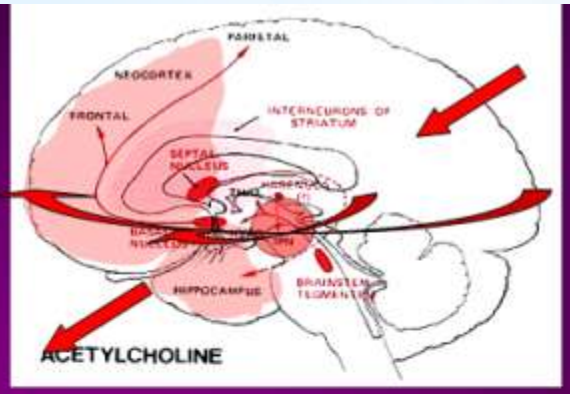
Воздействие на NMDA и холинэргические рецепторы

Дисфункция различных нейрохимических структур при повреждении мозга

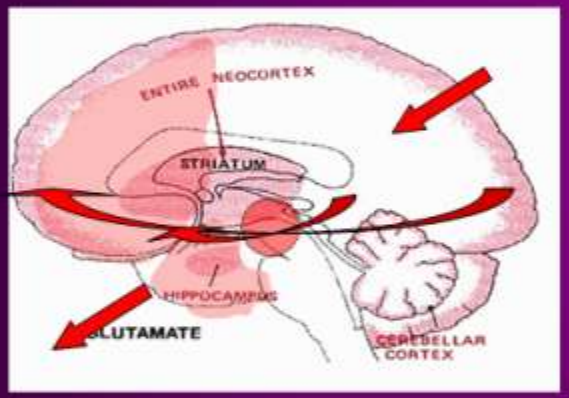
Дофамин



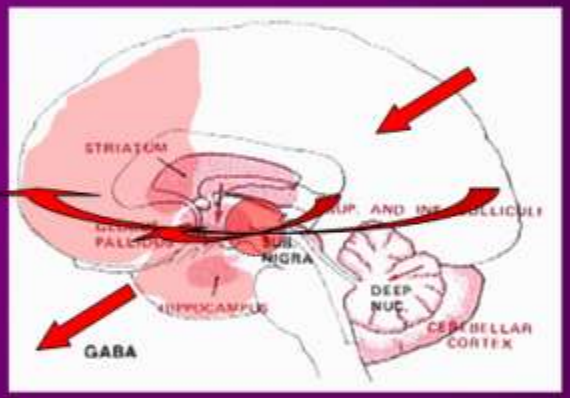
Ацетилхолин



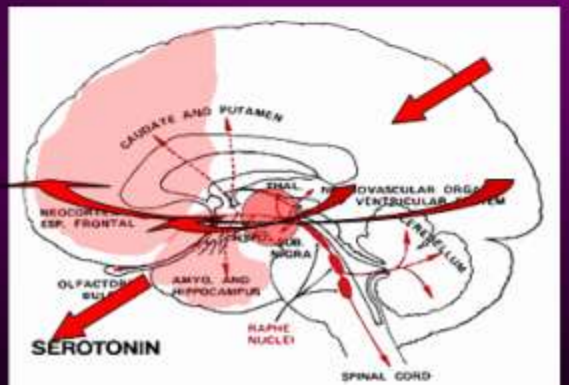
Глутамат



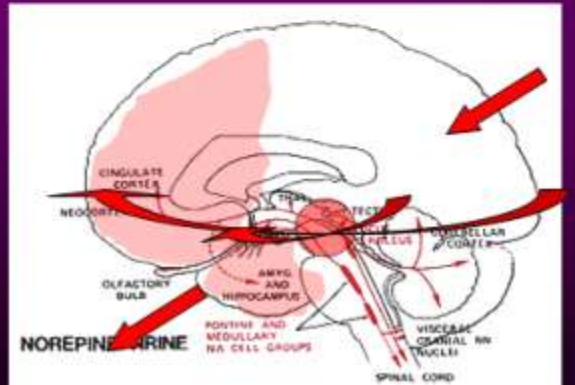
ГАМК



Серотонин



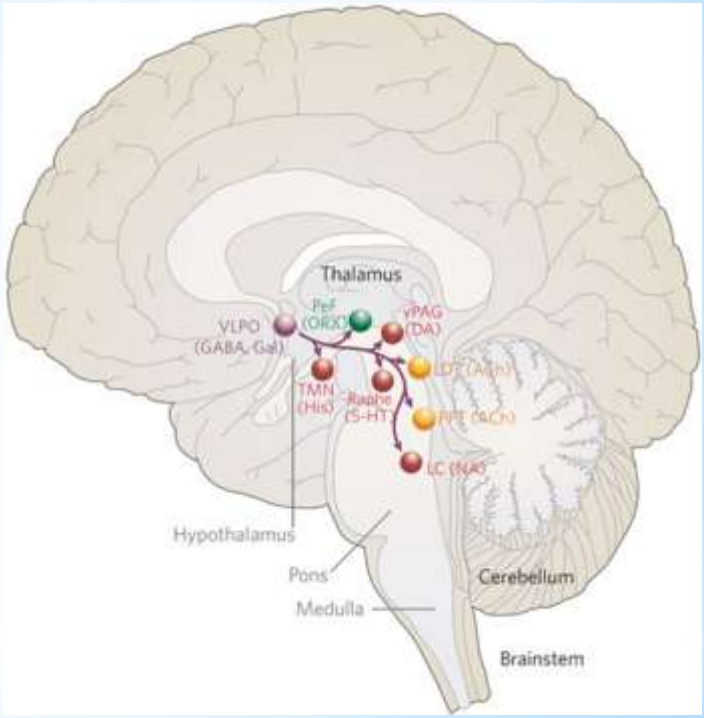
Норадреналин

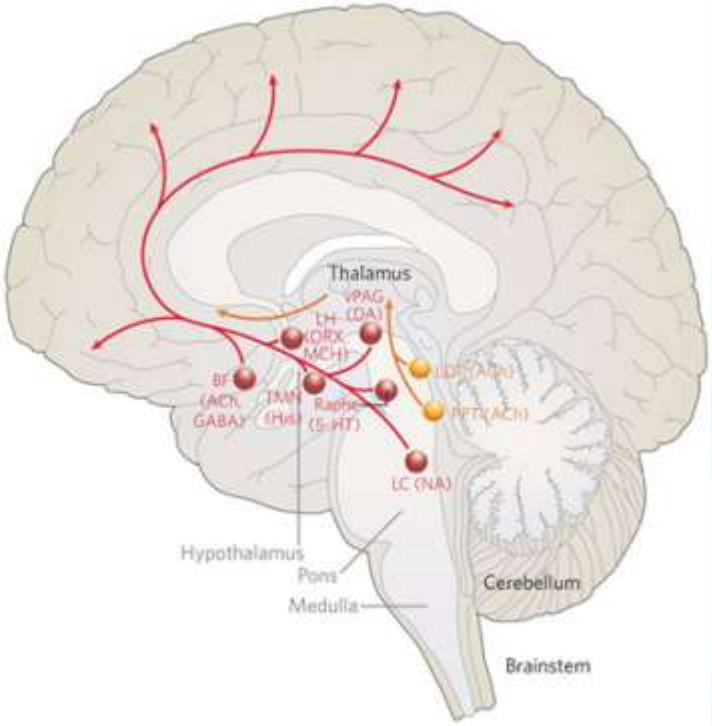


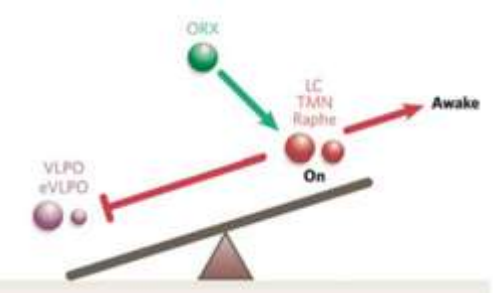
Адаптировано из: Gilman and Newman [1987]

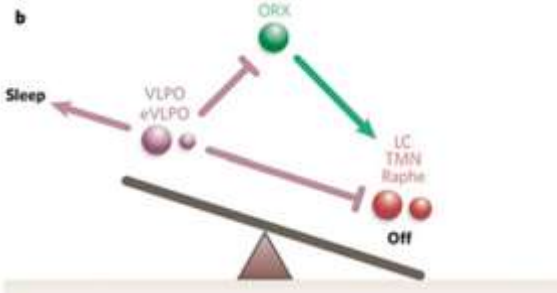
Медиаторы нервной передачи и их значение в выборе лекарственной терапии

- Холинэргическая система
- Дофаминэргическая
- ГАМК-эргическая
- Серотонинэргическая







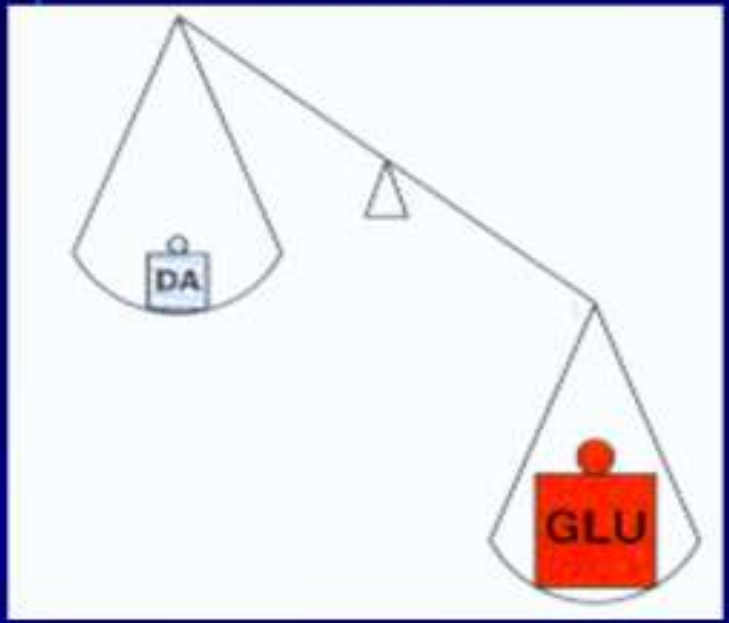


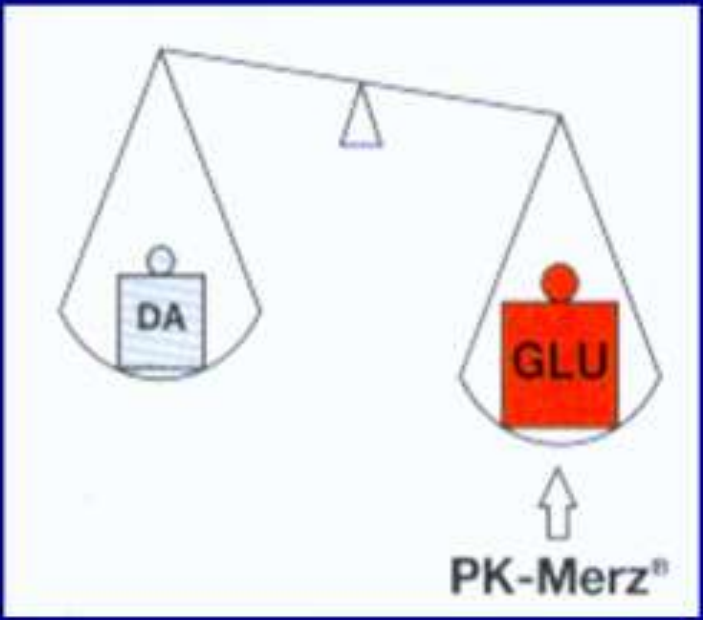
Синдромы дисфункций нейромедиаторных систем

[Александрова Е.В., 2013]

СИНДРОМЫ	СИМПТОМЫ
Холинергической недостаточности	- мышечная гипотония с гипорефлексией - гипотония жевательных мышц - ослабление фотореакции - брадикардия - гипотония кишечника
Глутаматергической недостаточности	- парез с гипертонусом разгибателей и гипорефлексией - парез с мышечной гипотонией и гиперрефлексией - угнетение стволовых рефлексов (корнеального, окулоцефалического и т.д.) - дисконъюгированный парез взора
Глутаматергической избыточности	- парез с гипертонусом сгибателей и гиперрефлексией - парез с гипертонусом разгибателей и гиперрефлексией - гиперрефлексия, патологические знаки и нормотония - децеребрационная и декортикационная ригидность
Дофаминергической недостаточности	- ригидность, дистония - тремор покоя - бради-/олигокинезия - гипомимия - эмбриональная поза
Дофаминергической избыточности	- гиперкинезы - психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред

Дисбаланс между уровнем дофамина и глутамата как основа развития нейронального повреждения и нарушений сознания и уровня бодрствования при инсульте

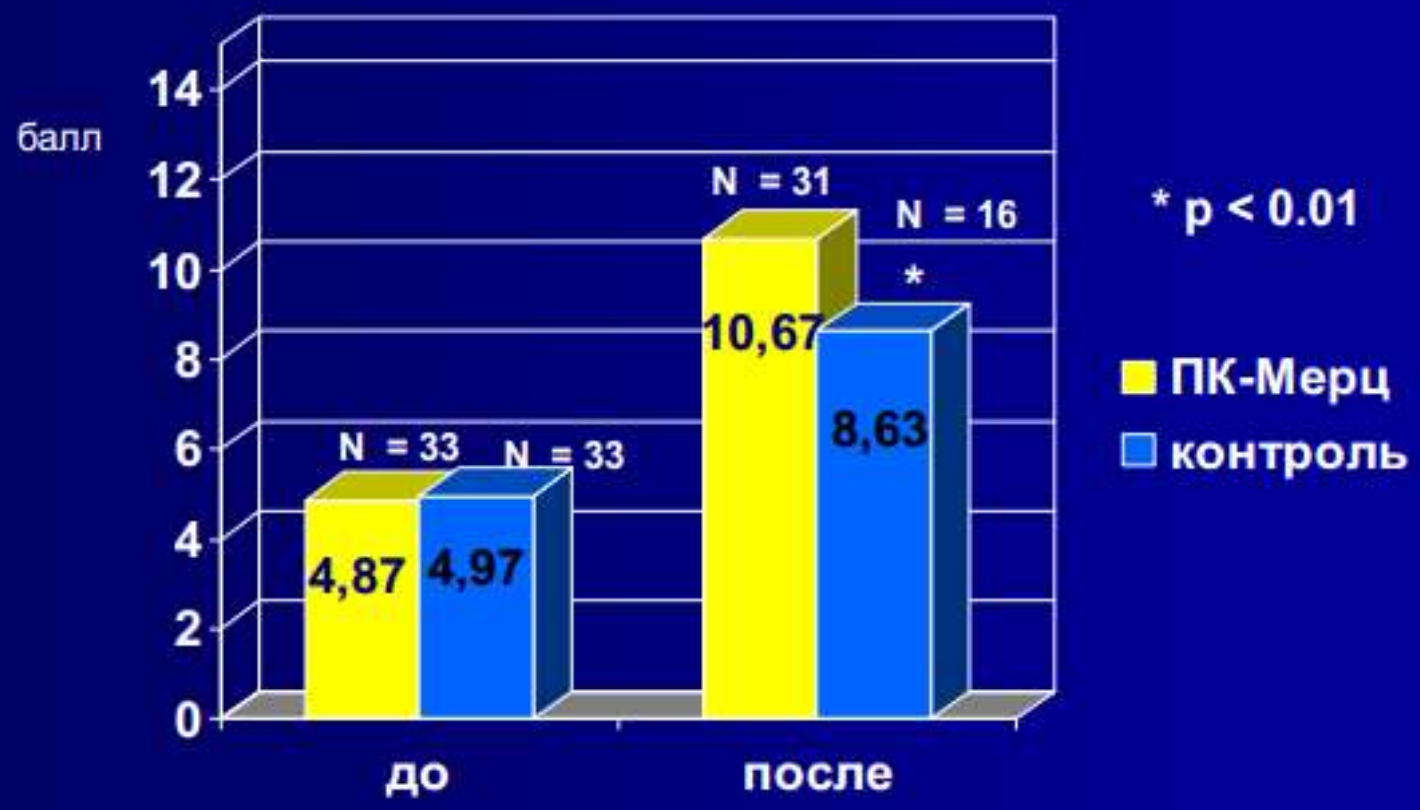




Клинические исследования: ПК-Мерц при расстройствах вигильности

Группа А: 2 пациента- летальный исход, среднее значение шкалы комы 10.67 ± 3.71

Группа В: 17 пациентов- летальный исход, среднее значение шкалы комы 8.63 ± 3.14



Получены статистически значимые различия в контрольной и опытной группах

Существует два известных класса медикаментозных препаратов, направленных на преодоление холинергической недостаточности:

* Препараты — предшественники холина:

* Центральный холинергический препарат холина (Глиатилин).
* Цитидин-5-дифосфохолин натрия (цитиколин),

* Ингибиторы ацетилхолинэстеразы:

* Прозерин.
* Галантамин.
* Нейромидин.

Глиатилин - механизм действия

Альфосцерат in vivo

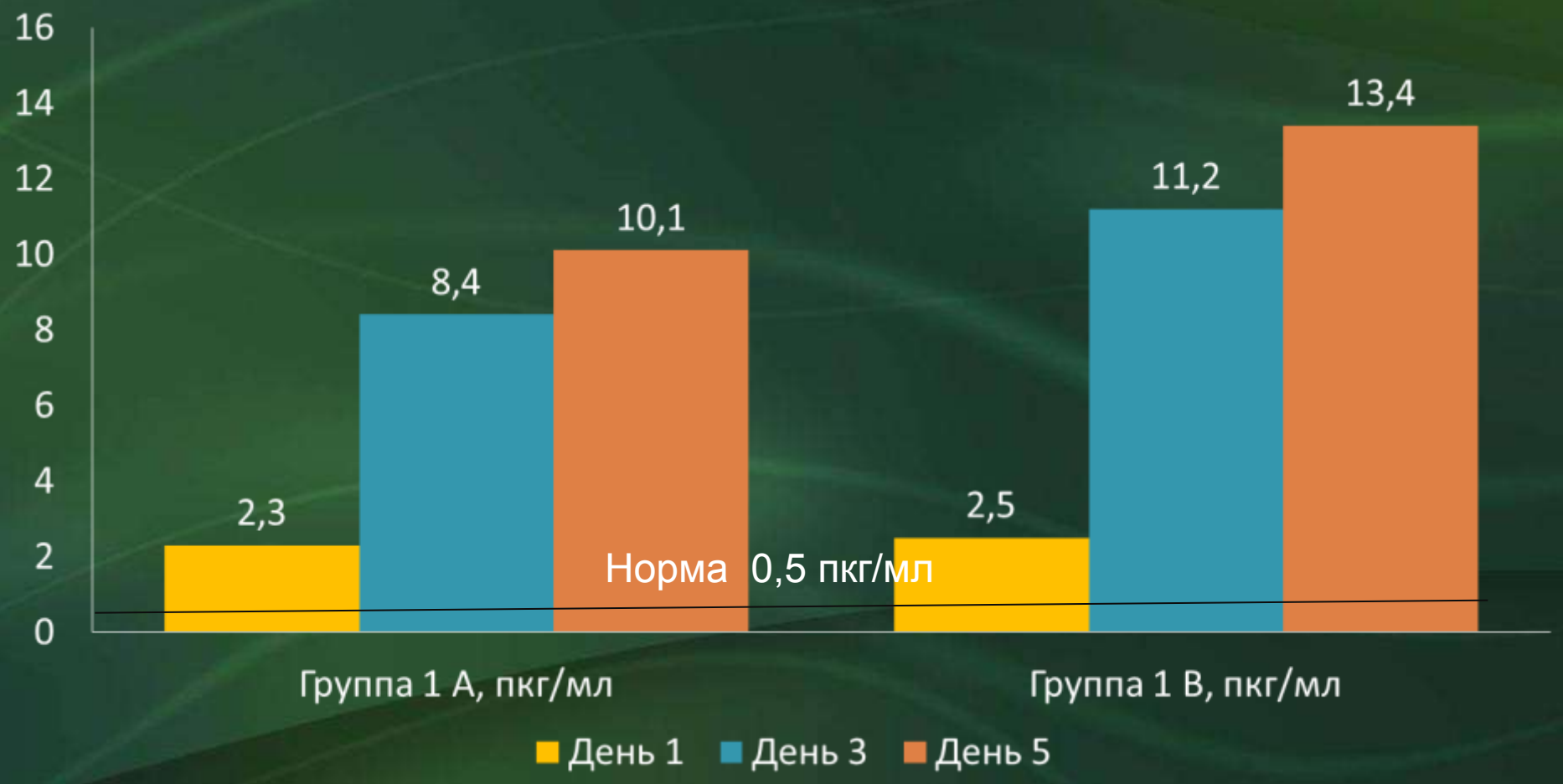
Холин- основной медиатор нервного возбуждения

Глицерофосфат- является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны

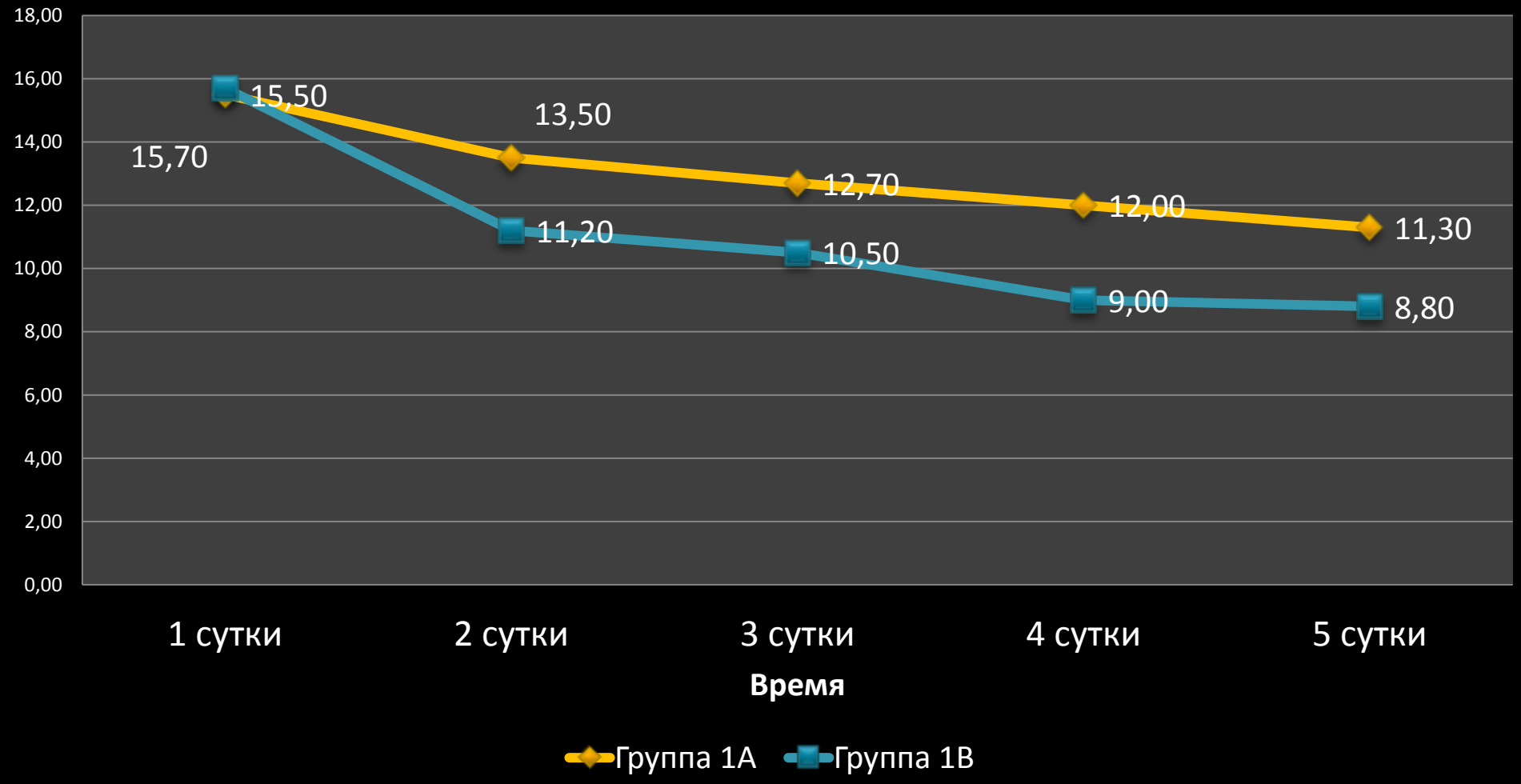
1). Улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах;
2). Положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов.
3) Улучшает церебральный кровоток, стимулирует метаболические процессы в головном мозгу, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травмах головного мозга.

Динамка показателей белка S 100 у больных 1-й исследуемой группы (ишемический инсульт)

Динамика показателей показателя CNTF у больных 1-й исследуемой группы (ишемический инсульт)



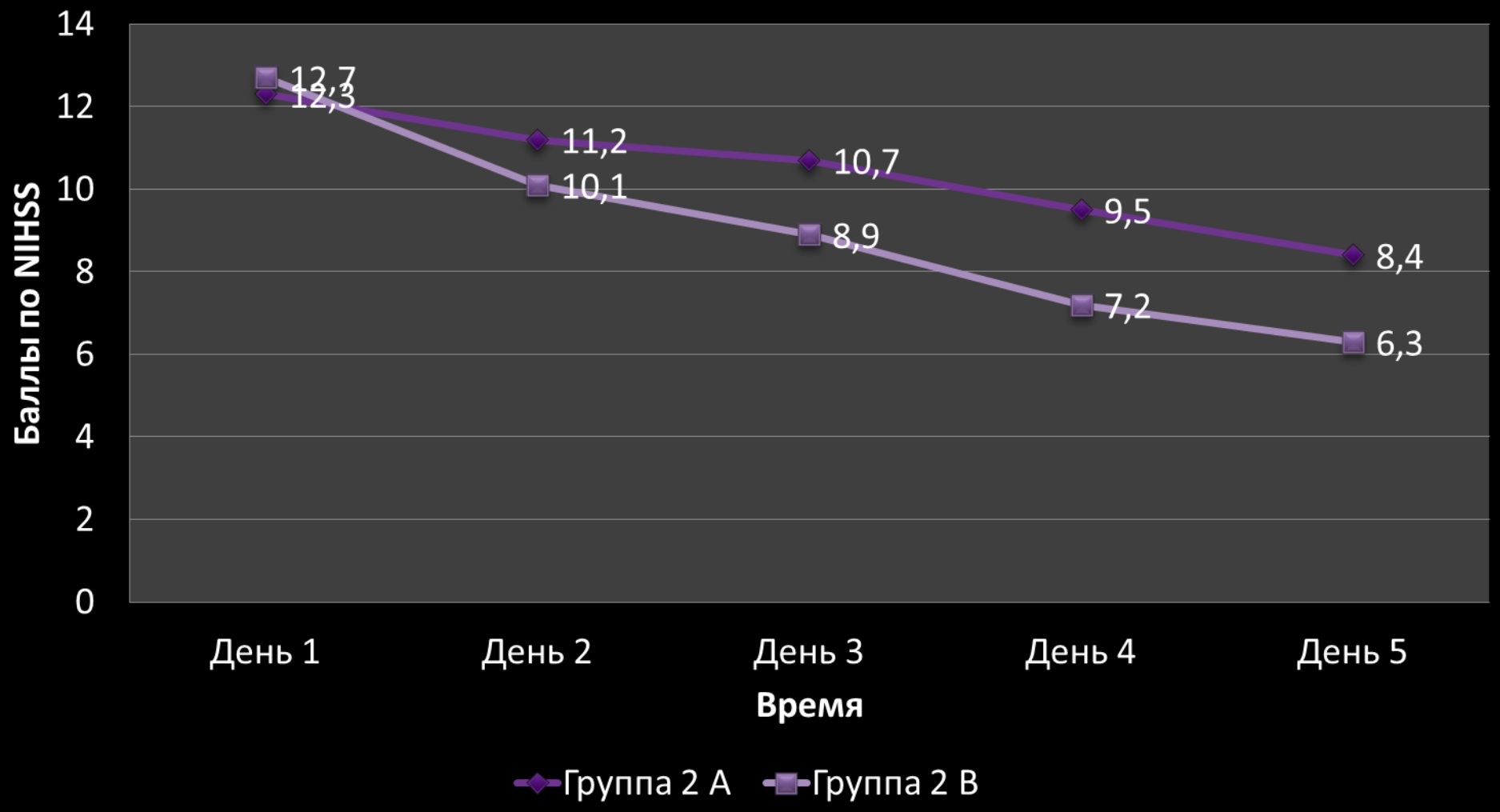
Скорость регрессии неврологической симптоматики (NIHSS) у больных 1-й исследуемой группы (ишемический инсульт)



Динамика показателей белка S 100 у больных 2-й исследуемой группы (тяжелая ЧМТ)

Динамика показателей показателя CNTF у больных 2-й исследуемой группы (тяжелая ЧМТ)

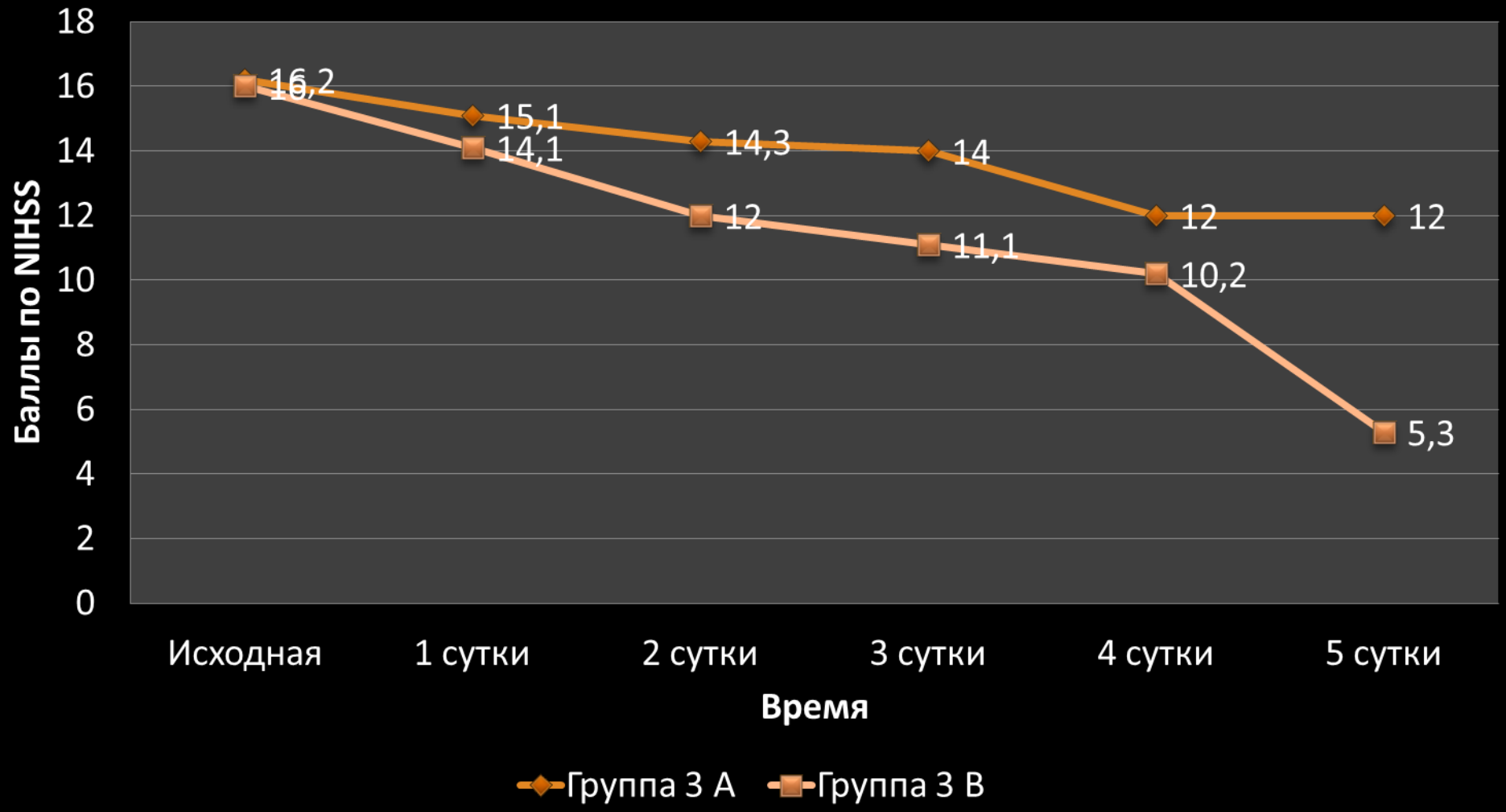
Скорость регрессии неврологической симптоматики (NIHSS) у больных 2-й исследуемой группы (Тяжелая ЧМТ):



Динамика показателей белка S 100 у больных 3-й исследуемой группы (геморрагический инсульт)

Динамика показателей CNTF у больных 3-й исследуемой группы (геморрагический инсульт)

Скорость регрессии неврологической симптоматики (NIHSS) у больных 3-й исследуемой группы (геморрагический инсульт):



Выводы.

- Базисной терапией ОЦН должна являться цель-ориентированная терапия, с целью восстановления адекватного мозгового кровотока и центральной гемодинамики.
- Применение холина альфосцерата в комплексе ИТ ОЦН приводит к сдерживанию процесса гибели нейроткани по данным динамики белка S 100 и формирования «зоны пенумбры».
- Также, применение глиатилина улучшает скорость восстановления астроцитов после перенесенной мозговой «катастрофы», по данным динамики CNTF, что коррелирует со скоростью восттановления неврологического дефицита.

БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ !!!
MedUniver.com
MedUniver.com
FireAiD