Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# Ієвлева Вікторія Іванівна

 УДК: 616. 714 /. 716 + 616. 831 ] – 001 – 085. 27

**АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ З ТЯЖКОЮ**

**ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ**

(клінічне дослідження)

14. 01. 30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

# Донецьк, 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник**: д.мед.н., професор **Хижняк Анатолій Антонович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

**Офіційні опоненти**: д.мед.н., професор **Глумчер Фелікс Семенович**, Національний медичний університет .ім. О.О.Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

д.мед.н., професор **Курапов Євген Петрович**, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету, анестезіології та реаніматології.

Захист відбудеться « 9 » жовтня 2008 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.11.600.04 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16)

Автореферат розісланий « 6 » вересня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доцент А.М. Колесніков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Удосконалення методів інтенсивної терапії у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) являє одну з актуальних проблем сучасної медицини. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – найбільш частий і тяжкий вид травматизму, що є основною причиною смерті постраждалих 20 – 40 –річного віку (В.В. Крылов, 2005, A.Regner 2001, J.L.Vincent, 2005). Частота ЧМТ коливається від 180 до 220 на 100 000 населення за рік. В Україні вона за останні 10 років зросла майже вдвічі. Тяжкі форми зустрічаються більш ніж в 40 % пацієнтів з ЧМТ. Приблизно від 30 до 50 % хворих з ТЧМТ гинуть, та і серед тих, що вижили повне функціональне відновлення центральної нервової системи (ЦНС) спостерігають відносно рідко (А.Ю.Лубнин, 2005, Л.В.Усенко 2006, B.N.Pannen, 2005). При несприятливому перебігу летальність може сягати більш високих цифр. Фахівці, що працюють в крупних нейрохірургічних центрах, стверджують, що серед хворих, яких доставлено до стаціонару в стані коми, при наявності великої інтракраніальної гематоми летальність може перевищувати 80 % (А.А.Старченко, 2004, E.Jeremitsky, 2003). Лікування постраждалих з ТЧМТ являє і серйозну економічну проблему. Так, наприклад, в США щорічна витрата бюджету на нейротравматологічних хворих становить 40 мільярдів доларів (S.M. Fakhry, 2004).

В патогенезі пошкодження мозкової тканини у постраждалих з ТЧМТ значну роль відіграє надмірна активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) (Н.Б.Кармен, 2005, Н.К.Зенков, 2001, D.Salvemini, 2003). Особлива небезпека розвинення оксидантного стресу в ЦНС визначається інтенсивністю окислювального метаболізму в головному мозку. Споживання кисню його нейронами в десятки разів перевищує аналогічний показник інших тканин організму. Окрім того, головний мозок містить велику кількість ліпідів, що становить до 50 % маси його сухої речовини і є субстратом ПОЛ (В.Д. Лук’янчук, 2001, В.Onteniente, 2003).

З часів створення теорії оксидантного стресу в різних галузях клінічної медицини і зокрема в нейроанестезіології широко використовуються сполуки, що мають усувати розладнання між прооксидантною і антиоксидантною ланкою про – антиоксидантної системи організму і захищати його органи і тканини від вільнорадикальних ушкоджень (Є.Г.Педаченко, 2004). Протягом більш за два десятиріччя антиоксидантна терапія проводилася за допомогою жиророзчинних препаратів, які за хімічною структурою є спорідненими до фосфоліпідного складу клітинних мембран. Іншим напрямом досліджень і лікувальної практики було використання для зменшення активності процесів вільнорадикального окислення (ВРО) речовин, що є нормальними метаболітами організму і надходять до його антиоксидантної системи (б-токоферол, аскорбат, супероксиддисмутаза). Жиророзчинний б-токоферол протягом довгого часу розглядався, як «еталонний» препарат для боротьби з вільнорадикальною агресією. Проте, наприкінці 90-х років ХХ сторіччя у науковому світі з’явилися повідомлення про слабкий ефект жиророзчинних антиоксидантів. Відкриття циклу б-токоферолу в тканинах головного мозку показало, що останні в умовах тяжкого стресу не здатні утримувати цей антиоксидант в своїх структурах навіть при достатньому його надходженні ззовні.. В умовах парентерального харчування б-токоферол входить до структури біологічних мембран через 12 – 18 годин, що треба враховувати при проведенні антиоксидантної терапії. В цей проміжок часу організм залишається недостатньо захищеним від негативних факторів оксидантного стресу. Наслідком є погіршення клінічних результатів лікування.. В теперішній час більш перспективними вважають водорозчинні антиоксиданти, що швидко розповсюджуються в усіх водних просторах організму і легко досягають місця призначення (А.А.Болдырев, 1995, Р.Wehrwein, 2002 ).

На сучасному етапі увагу привертають похідні 3-оксипіридіну, які крім антиоксидантної дії мають антистресорний, антигіпоксичний, протисудомний, анксіолітичний та дезінтосикаційний ефекти. Похідні 3-оксипіридіну емоксипін і мексидол широко використовуються у різних галузях медицини (кардіології, офтальмології, хірургії, неврології, інтенсивній терапії) і потрапляють до нейрохірургії (О.С.Колпикова, 2002, А.И.Карнаух, 2005, М.Д. Машковский, 2005). Можливість ефективно запобігати вільнорадикальному ушкодженню нейронів головного мозку залучає до прихильників їх використання все більше фахівців з нейроанестезіології. Проте методика проведення антиоксидантної терапії похідними 3-оксипіридіну ще й досі є недосконалою. Існує багато розбіжностей в дозах, що пропонують для антиоксидантного захисту організму. Чітко не визначено які дози препаратів повинні бути використані у хворих з ТЧМТ. Відсутня інформація про вплив окремих доз препаратів, що застосовують для захисту головного мозку на церебральну і центральну гемодинаміку та їх можливі зміни. Немає даних про зміни летальності у хворих з ТЧМТ під впливом терапії 3-оксипіридінами. І головне: на сучасному етапі чітко не визначена тактика антиоксидантної терапії: які антиоксиданти жиророзчинні або водорозчинні краще використовувати.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Обраний напрямок дослідження включений в тематичний план кафедри медицини невідкладних станів і анестезіології як фрагмент науково-дослідницької роботи №  **0104U002242** «Антистресорна терапія при пошкодженнях головного мозку різної етіології», що є складовою частиною НДР Харківського державного медичного університету.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є дослідження ефектів антиоксидантної терапії з використанням емоксипіну в постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому післяопераційному періоді і розробка оптимальної схеми її застосування.

Задачі дослідження.

1. Вивчити активність процесів вільнорадикального в центральній нервовій системі у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому післяопераційному періоді за допомогою біохемілюмінесценції плазми крові, що відтікає від головного мозку.
2. Оцінити вплив на активність процесів вільнорадикального окислення в організмі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою «традиційної» терапії на основі використання жиророзчинних антиоксидантів (б-токоферолу), аскорбінової кислоти і глюкокортикоїдних гормонів.
3. Визначити вплив різних схем антиоксидантної терапії з застосуванням емоксипіну на динаміку активності вільнорадикальних процесів організмі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.
4. Дослідити зв’язок між активацією процесів вільнорадикального окислення в центральній нервовій системі пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою і наявністю мембранних нейрональних ушкоджень за допомогою визначення активності ферментів (амінотрансфераз) у лікворі та зіставлення тяжкості ферменторрахіі з показниками активності вільнорадикального окислення.
5. Вивчити зміни церебральної гемодинаміки, що спостерігають у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому періоді після операції і визначити їх динаміку під впливом тривалої інфузії емоксипіну.
6. Провести дослідження центральної гемодинаміки при застосуванні тривалих інфузій емоксипіну у хворих з травматичними пошкодженнями головного мозку.
7. На основі отриманих результатів розробити тактику антиоксидантного захисту головного мозку у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому посттравматичному періоді.
8. Оцінити клінічний ефект у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою антиоксидантної терапії, що містить тривалі інфузії емоксипіну, на основі динаміки стану функції свідомості і летальності.

**Об’єкт дослідження.** Пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою, яким було проведено нейрохірургічну корекцію, з оцінкою стану функції свідомості за шкалою Глазго перед операцією 8 і менше балів.

**Предмет дослідження.** Плазма крові. що взята з яремної вени., і спинномозкова рідина оперованих пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, плазма крові практично здорових донорів, неврологічний статус, церебральна і центральна гемодинаміка оперованих хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено наукове дослідження впливу комбінованої антиоксидантної терапії з використанням емоксипіну на стан процесів вільнорадикального окислення, церебральний кровообіг і показники центральної гемодинаміки у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. На основі біохемілюмінесцентного аналізу обгрунтовано вибрана оптимальна доза препарату «емоксипін» для корекції вільнорадикальних процесів у хворих з травматичним пошкодженням головного мозку. Проведено порівняльний аналіз ефективності роздільного і комбінованого застосування у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою схем захисту головного мозку, що містять антиоксиданти б-токоферол і емоксипін. Констатовано наявність безпеки для церебральної і центральної гемодинаміки тривалих інфузій емоксипіну в дозі, що дорівнює 10 мг / кг на добу. Виявлено, що оптимальним методом антиоксидантного захисту головного мозку, що сприяє зниженню смертності хворих. є комбіноване застосування в пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою б-токоферолу і емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу.

**Практична значимість одержаних результатів.** Практична значимість результатів дослідження полягає в обгрунтованому удосконаленні тактики антиоксидантної терапії у хворих з травматичними пошкодженнями головного мозку. Запропоновано з самого початку лікування використовувати для захисту головного мозку водорозчинні (емоксипін) і жиророзчинні (б-токоферол) антиоксиданти. Ефект водорозчинних антиоксидантів, які швидко розповсюджуються у водних просторах організму є негайним, проте недостатнім. Посилення ефекту антиоксидантної терапії відбувається по мірі включення у метаболізм жиророзчинного б-токоферолу. Розробка такої схеми лікування дозволила достовірно покращити результати лікування постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Матеріали дисертації використовуються у навчальнім процесі, що проводять із студентами, лікарями-інтернами і клінічними ординаторами Харківського державного медичного університету. Розроблена схема антиоксидантного захисту головного мозку розповсюджена в лікувальній роботі відділення інтенсивної терапії і 3-х нейрохірургічних відділень Харківської клінічної лікарні швидкої і невідкладної допомоги, а також у практиці відділення інтенсивної терапії і нейрохірургічного відділення обласної клінічної лікарні м. Харкова.

**Особистий внесок здобувача.** Автором персонально проаналізована наукова література по обраній темі, проведено інформаційний пошук. Разом з науковим керівником сформульовані мета і задачі дослідження, обговорені висновки, практичні рекомендації, розроблена тактика антиоксидантного захисту головного мозку у хворих з його травматичними пошкодженнями. Автор взяв участь у проведенні методів інтенсивної терапії в усіх постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою, результати обстеження яких увійшли в матеріали дисертації, самостійно провів клінічне дослідження всіх хворих, підготував предмет дослідження, провів біохемілюмінесцентний аналіз, вивчив активність ферментів в спинномозковій рідині, провів дослідження кровообігу. Статистична обробка одержаних результатів, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень автором виконані самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Про результати дослідження зроблено доповіді на засіданнях Харківського наукового медичного товариства, асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області. Результати роботи представлено в матеріалах ювілейної науково-практичної конференції анестезіологів України в м. Ялта (2003), в матеріалах IV Національного конгресу анестезіологів України в м. Донецьк (2004), в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині» в м. Харків (2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 3 містяться у спеціалізованих наукових виданнях і 3 – в збірниках науково-практичних конференцій і IV Національного конгресу анестезіологів України.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертація виконана на 139 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 6 таблицями, 7 рисунками. Робота складається із вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, розділу власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури із 220 джерел, з яких 133 вітчизняних і 87 іноземних.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**.

**Матеріали і методи дослідження.** В процесі роботи проводилася інтенсивна терапія і обстеження 106 пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ). Всі хворі з ТЧМТ були оперовані в умовах комбінованої загальної анестезії. Для отримання репрезентативних результатів в дослідження включено тільки пацієнтів, які перед операцією мали оцінку за шкалою Глазго 8 і менше балів. (Lang E.W. 2003). Для здійснення мети дослідження і вирішення його задач було виділено такі групи хворих.

Група 1 – 25 постраждалих з ТЧМТ. яким для захисту головного мозку від оксидантного стресу вводили б-токоферол в дозі 4,5 ± 0,5 мг / кг на добу, аскорбінову кислоту в дозі 6,5 ± 0,5 мг / кг на добу і дексаметазон в дозі 0,5 мг / кг на добу. Дексаметазон в усіх групах хворих застосовувався тільки в перші 2 доби інтенсивної терапії. Приводом для призначення дексаметазону був той факт , що на початок 2000 року глюкокортикоїдні гормони використовувалися у складі схем інтенсивної терапії хворих з ТЧМТ в 2/3 нейрохірургічних клінік Європи ( В.І.Цимбалюк. 2002, D.Yates, 2000).

Наступна група – група 2 – 51 пацієнт з ТЧМТ, яким окрім лікування, що було застосовано в групі 1, протягом 5 днів після нейрохірургічної корекції додатково проводилися тривалі (протягом 20 – 24 годин) інфузії емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу.

Група 3 – 6 пацієнтів з ТЧМТ, яким окрім терапії, що проводилася в групі 1, інфузії емоксипіну були застосовані в дозі 1 мг / кг на добу.

Група 4 – 8 постраждалих з ТЧМТ, яким окрім схеми лікування, що була використана в групі 1, додатково вводили емоксипін в дозі 5 мг / кг на добу.

Група 5 – 6 хворих з ТЧМТ, яким окрім терапії, що використана в групі 1. Проводили тривалі інфузії емоксипіну в дозі 15 мг / кг на добу.

Група 6 – 10 пацієнтів з ТЧМТ, що після операції не отримували б-токоферолу. Їм проводилися тривалі інфузії емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу.

Основними методами дослідження у постраждалих з ТЧМТ були вивчення активності процесів вільнорадикального окислення (ВРО) за даними хемілюмінесценції плазми крові, що взята із яремної вени з боку пошкодженої гемісфери головного мозку, визначення у спинномозковій рідині постраждалих активності амінотрансфераз, реоенцефалографія, інтегральна тетраполярна реографія, динаміка оцінки стану функції свідомості за шкалою Глазго і показники летальності.. Обстеження хворих проводилося протягом 5 діб їх перебування в відділенні інтенсивної терапії. .В роботі представлено результати, що одержано в 1-у. З-ю і 5 –у добу лікування після операції.

Статистична обробка результатів дослідження проведена на комп’ютері IBM PC/AT Pentium з використанням t-критерію Стьюдента, z-критерію, та коефіцієнту рангової кореляції Спірмена за допомогою програмних пакетів МS Office XP (ліцензія №18431447 від 19.11.2004).Статистично достовірними вважали результати із значенням р<0,05.

На наступній сторінці автореферату розміщено зведену таблицю розподілу хворих за групами (таблиця 1).

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих з ТЧМТ і розподіл за групами.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група хворих | Вік | СГ (чол./жін.) | ІГ(чол./жін.) | ЕГ(чол./жін.) |
| Група 1(n=25) | 21 – 30 | 3 (3/0) | - | 2 (2/0) |
| 31 – 40 | 4 (3/1) | - | 1 (1/0) |
| 41 – 50 | 4 (3/1) | 4 (2/2) | - |
| 51 – 60 | 3 (3/0) | 4 (2/2) | - |
| Група 2(n=51) | 21 – 30 | 6 (4/2) | - | 4 (4/0) |
| 31 – 40 | 7 (5/2) | 2 (1/1) | 2 (1/1) |
| 41 – 50 | 7 (5/2) | 5 (4/1) | 1 (1/0) |
| 51 – 60 | 9 (6/3) | 8 (5/3) | - |
| Група 3(n=6) | 21 – 30 | - | - | - |
| 31 – 40 | 2 (2/0) | - | - |
| 41 – 50 | 2 (2/0) | 1 (1/0) | - |
| 51 – 60 | - | 1 (1/0) | - |
| Група 4(n=8) | 21 – 30 | 2 (2/0) | - | - |
| 31 – 40 | 2 (2/0) | - | - |
| 41 – 50 | 1 (1/0) | 1 (1/0) | 1 (1/0) |
| 51 – 60 | - | 1 (1/0) | - |
| Група 5(n=6) | 21 – 30 | 1 (1/0) | - | - |
| 31 – 40 | 2 (2/0) | - | - |
| 41 – 50 | 1 (1/0) | 1 (1/0) | - |
| 51 – 60 | - | 1 (1/0) | - |
| Група 6(n=10) | 21 – 30 | 1 (1/0) | - | 1 (1/0) |
| 31 – 40 | 2 (2/0) | - | - |
| 41 – 50 | 3 (3/0) | 1 (1/0) | - |
| 51 – 60 | - | 2 (2/0) | - |

Примітка. СГ – субдуральна гематома; ІГ – інтрацеребральна гематома; ЕГ – епідуральна гематома.

Дані хемілюмінесцентного аналізу плазми крові з яремної вени пацієнтів з ТЧМТ порівнювали з показниками надслабкого світлення плазми крові 20 здорових донорів з вен ліктьового згину. .Негайно після операції і наприкінці 1-ї доби інтенсивної терапії у постраждалих з ТЧМТ виявлено ознаки надмірної активації процесів ВРО. Середні показники максимуму індукованого світлення у донорів склали Мах = 208 ± 44 імп. / с, а світлосума за 180 с S = 21526 ± 1358 імп. Значення величини кута τ, що відбиває спроможність антиоксидантних систем організму, у донорів коливалася в межах 82° - 88° і прагнула до 90°. В протилежність – максимальна інтенсивність індукованої хемілюмінесценції і світлосума надслабкого світлення в усіх хворих були вищими у порівнянні з донорами більш ніж у 1,5 разу. По мірі продовження інтенсивної терапії з антиоксидантним захистом мозку надалі було встановлено, що показники активності ВРО зменшуються в усіх групах що вивчали. Проте, на основі даних статистичного аналізу було знайдено, що оптимальним методом антиоксидантного захисту ЦНС було використання схеми лікування, яка включала комбіноване застосування б-токоферолу, вітаміну С в сполуці з тривалими інфузіями емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу. До кінця 1-ї доби показник Мах індукованого світлення достовірно (р=2,941Е–13) знижувався з 346 ± 48 до 219 ± 38 імп / с, а світлосума за 180 с – з 30018 ± 1827 до 22068 ± 1470 імп. (р=4,68Е–21). Суттєво зростала величина кута, що був утворений спалахом індукованого надслабкого світлення. Вона зростала з 67 ± 7 до 78 ± 5 градуса (р=8,236Е–08), що свідчило про посилення антиоксидантної ланки про-антиоксидантної системи. При використанні схеми лікування, основою якої було введення б-токоферолу і вітаміну С (група 1), досягнення необхідного антиоксидантного ефекту запізнювалося у порівнянні з швидкою дією емоксипіну. До кінця 1-ї доби після нейрохірургічної корекції максимальна активність індукованого світлення достовірно не змінювалася: Мах знижався тільки з 360 ± 64 до 342 ± 66 імп /с (р=0,539), а світлосума S – з 30314 ± 2032 до 30117 ± 1714 імп (р=0,217). Кут спалаху залишався достатньо гострим. Він змінився з 68 ± 6 до 67 ± 8 градуса та чітко відбивав наявність недостатності антиоксидантної системи. Зниження дози емоксипіну до 5 мг/кг погіршувало результати дослідження активності ВРО (група 4). При порівнянні з тими, що мали місце у хворих 2-ї групи. Та в порівнянні з показниками активності ВРО у пацієнтів групи 1 вони мали суттєву перевагу. Мах індукованого світлення до кінця 1-ї доби після операції знижувався з 342 ± 51 до 249 ± 68 імп / с (р=0,008), світлосума S зменшувалася з 30096 ± 1865 до 26215 ± 1522 імп. (р=0,0004). Величина кута спалаху ф зростала з 66±5 до 70 ± 5 градуса. Проте при порівнянні з групою 2 була меншою (р=0,0011). Гіршим варіантом було зниження дози емоксипіну до 1 мг/кг на добу.(група 3) В такому разі активність вільнорадикальних процесів в ЦНС постраждалих не відрізнялася від тих показників, які були одержані при дослідженні 1-ї групи хворих, де емоксипін не був застосований. Підвищення дози емоксипіну до 15 мг/кг на добу (група 5) для антиоксидантного захисту переваг не мало. Далі розміщено всі результати вивчення активності ВРО в ЦНС хворих з травмою головного мозку.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця 2. Динаміка показників снадслабкого світлення (M±у) у хворих з ТЧМТ. | 6n=10 | 335±49\*30064±1835\*67±7\* | 244±48\*24878±1502\*68±5\* | 250±66\*25482±1536\*68±6\* | 246±59\*24817±1492\*73±5\* | Примітка. В таблиці 2 значком \* визначено наявність достовірної відміни від показників надслабкого світлення плазми крові здорових донорів за критерієм Стьюдента р<0,05. Значення Мах виражено в імпульсах за секунду, значення S виражено в імпульсах, значення кута ф виражено в градусах. |
| 5n=6 | 351±43\*30216±1579\*64±7\* | 216±7322137±167379±5\* | 214±6921932±165779±5\* | 212±5421752±143080±5\* |
|  4n=8 | 342±51\*30096±1865\*66±5\* | 249±6826215±1522\*70±5\* | 242±6625480±1478\*72±5\* | 236±6122196±148973±4\* |
| 3n=6 | 328±40\*29718±1756\*68±7\* | 307±71\*29433±1772\*67±8\* | 316±75\*27929±1682\*69±6\* | 308±72\*26357±1590\*70±5\* |
| 2n=24 | 346±48\*30018±1827\*67±7\* | 219±3822068±147078±5\* | 224±6222571±148678±5\* | 214±4921763±143380±5\* |
| 1n=10 | 360±64\*30314±2032\*68±6\* | 342±66\*30117±1714\*67±8\* | 325±63\*28622±1660\*69±6\* | 291±58\*24903±1569\*72±4\* |
| Показ-никБХЛ | MaxSф | MaxSф | MaxSф | MaxSф |
| Добаліку-вання | Одразупісля операції | 1 | 3 | 5 |

Таким чином, аналіз результатів біохемілюмінесцентного дослідження показав, що додаткове використання для захисту від шкідливої дії оксидантного стресу водорозчинних антиоксидантів із ряду 3-оксипіридіну (емоксипін в дозі 5 – 15 мг/кг на добу мало перевагу перед схемою лікування, що була побудована, в основному, на застосуванні жиророзчинного б-токоферолу. Це підтверджувалося і даними, що були одержані при обстеженні пацієнтів 6-ї групи, де б-токоферол не використовувався. У кінці 1-ї доби в групі 6 Мах знизився з 335 ± 49 до 244 ± 48 імп / с, (р=0,0005), світлосума S зменшувалася з 30064 ± 1835 до 24878 ± 1502 імп. (р=1,826Е–06). Однак кут спалаху залишався гострим. Він дорівнював 68 ± 5 градуса і достовірно (р=1,292Е–05) відрізнявся від аналогічного показника хворих групи 2. Подальше дослідження показало. що повне відмовлення від використання б-токоферолу (група 6) приводило до погіршення показників індукованого надслабкого світлення плазми крові з яремної вени постраждалих з ТЧМТ.

Протягом наступних 4-х діб показники активності ВРО в групі 6 суттєво не змінилися. Величина кута спалаху індукованої біохемілюмінесценції (БХЛ) на 3-ю добу після операції дорівнювала 68 ± 6 градуса, а на 5-ю добу – 73 ± 5 градуса. Це достовірно відрізнялося від показників донорів та хворих 2-ї групи (р= 8,96Е–06; 0,0003). Показники максимального значення інтенсивності індукованого надслабкого світлення на 5-у добу лікування складали в 2-й групі 214 ± 49 імп / с, а в групі 5 – 212 ± 54 імп / с, що за критерієм Стьюдента достовірно (р=3,68Е – 12; 0,0006) відрізнялося від стартових значень. Достовірно (р=7,05Е–22; 2,04Е–06) відрізнялися і показники світлосуми Таким чином встановлено що для корекції високої активності вільнорадикальних реакцій в організмі хворих з травматичним пошкодженням головного мозку як водорозчинні (емоксипін), так і жиророзчинні антиоксиданти (б-токоферол) мають велике значення. В такому випадку швидкий антиоксидантний ефект емоксипіну, який добре проникає в усі водні простори організму, підкріплявся надалі включенням у метаболізм вітаміну Є.

У хворих, які не одержували емоксипіну (група 1), відновлення рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною ланкою відбувалося повільно. Показник Мах індукованої БХЛ на 3-ю добу був ще високим і дорівнював 325 ± 63 імп/с. Величина світлосуми продовжувала достовірно (р=6,89Е–15) відрізнятися від світлосуми донорів. Кут спалаху індукованої БХЛ практично не змінився і становив 69 ± 6 градуса. Він і на 5-у добу дослідження не виріс до значень, що спостерігали в групах 2 і 5. Цей факт черговий раз показав, що в умовах тяжкого стресу при побудові захисту головного мозку на введенні жиророзчинних антиоксидантів потрібний ефект суттєво запізнюється.. Додаткове застосування емоксипіну в дозі 1 мг / кг на добу (група 3) проблеми не вирішувала. У постраждалих, які одержували таку терапію, показники активності ВРО визнано найгіршими. На 5-у добу дослідження в 3-й групі зареєстровані найвищі середні значення індукованого надслабкого світлення. Мах індукована активність дорівнювала 308 ± 72 імп/с, а світлосума S становила 26357 ± 1590 імп. Величина кута спалаху була найменшою – 70 ± 5 градуса і продовжувала достовірно (р=7,477Е–05.) відрізнятися від величини, що спостерігали у хворих групи 2. Підвищення дози емоксипіну до 5 мг / кг на добу (група 4) покращувало результати. Показник Мах індукованої БХЛ на 3-ю і 5-у добу продовжував плавно знижатися і в кінці дослідження становив 236 ± 61 імп/с, що не відрізнялося від даних донорів (р=0,639). Світлосума протягом обстеження зменшилася з 30096 ± 1865 до 22196 ± 1489 імп. Проте кут спалаху індукованої БХЛ, що дорівнював на 3-ю добу 72 ± 5 градуса, а на 5-у добу 73 ± 4 градуса, в обох випадках ще достовірно відрізнявся від даних 2-ї групи (р=0,0066; 0,001). В протилежність тому, підвищення дози емоксипіну до 15 мг/кг на добу (5 група) не мало переваги для усування високої активності ВРО над ефектом, що спостерігали у пацієнтів групи 2. Показники Мах, S та ф у хворих 2-ї і 5-ї груп вже на першу добу достовірно не відрізнялися. Можна констатувати, що найкраща динаміка показників активності ВРО в ЦНС хворих з травматичними пошкодженнями головного мозку спостерігалася при комбінованому застосуванні жиророзчинних (б-токоферол) і водорозчинних (емоксипін) антиоксидантів. Оптимальною дозою емоксипіну визнане його використання у кількості 10 мг / кг на добу.

З метою вивчення впливу активації процесів СРО на механізми клітинних ушкоджень і цитолізу при ТЧМТ, а також для визначення ефекту антиоксидантної терапії на формування нейрональних мембранних ушкоджень у хворих на 1-у і 3-ю добу після операції проведено дослідження активності амінотрансфераз у спинномозковій рідині. При цьому знайдено значне підвищення трансаміназної активності. У пацієнтів з ТЧМТ активність аланінової амінотрансферази (АлТ) на 1-у добу після хірургічного втручання перевищувала значення 500 нкат /л, а аспарагінової амінотрансферази (АсТ) – 450 нкат/л. Трансаміназну активність зіставляли з активністю процесів ВРО за методом рангової кореляції Спірмена. За допомогою обчислення коефіцієнта рангової кореляції знайдено достатньо міцний зв’язок між маркерами цитолізу і тяжкістю вільнорадикальної патології що спостерігали (с = 0,763, при зіставленні активності АлТ у лікворі і значенням Мах індукованої БХЛ). Активність АлТ в лікворі хворих 1-ї групи знизилася з 548 ± 116 до 446 ± 89 нкат/л (р=0,07), а АсТ - з 407 ±53 до 328 ± 65 нкат/л (р=0,018). Тобто, достовірно знизилася активність тільки одного ферменту. У пацієнтів 2-ї групи активність АлТ зменшилася з 562 ± 98 до 316 ± 53 нкат/л (р=2,12Е–05), а АсТ – з 428 ± 63 до 242 ± 45 нкат/л (р=8,654Е–06), що в обох випадках було достовірним. При порівнянні активності ферментів між групами на 3-ю добу знайдено її перевищення у хворих 1-ї групи: для АлТ р=0,003; для АсТ р=0,008. Таким чином, зниження трансаміназної активності відбувалося швидше при використанні в схемі лікування комбінованого введення б-токоферолу і емоксипіну в дозі 10 мг / кг.

При вивченні у постраждалих з ТЧМТ особливостей церебрального кровообігу на основі реоенцефалографії було встановлено, що після механічного пошкодження мозкової тканини кровотік у головного мозку суттєво зменшувався. Страждало артеріальне кровонаповнення органа, спостерігалося підвищення тонусу судин опору що відбивали сповільнення формування першого піку реограми, зниженням його амплітуди, підвищенням індексу периферичного опору (ІПО). Часто реєструвалися реографічні комплекси, що за власною формою відрізнялися від хвиль “основного ритму”. Це вказувало на наявність нестабільності мозкового кровотоку. Реографічний систолічний індекс реоенцефалограм (РСІ) хворих при порівнянні з даними, що було одержано при обстеженні здорових людей тог ж віку був зменшений майже на 40 %. Зниження РСІ відбувало зменшення артеріального кровонаповнення головного мозку. Протягом всіх 5-ти діб спостереження за даними РСІ артеріальне постачання головного мозку у постраждалих з ТЧМТ було достовірно нижчим, ніж у здорових людей. Суттєві негативні зміни констатували при визначенні показника часу підйому першої хвилі реограми, який визначали у відсотках до часу серцевого циклу – ЧПА%. Час підйому анакроти у хворих з травмою мозку вказував на сповільнення церебрального кровообігу, причинами якого могли бути артеріальний вазоспазм та формування набряку головного мозку. У хворих з ТЧМТ цей показник також достовірно відрізнявся від нормальних значень протягом усіх 5 діб дослідження, що виконано. Це створювало погрозу появи вторинних ішемічних ускладнень після травми головного мозку. В постраждалих реєстрували також ознаки сповільнення венозного відтоку, на що вказували високі цифри реографічного діастолічного індексу (РДІ). Цей факт, безумовно, свідчив про високий ризик формування у хворих набряку мозку. Використання в схемі лікування тривалих інфузій емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу сприяло прискоренню відновлення церебрального кровотоку.

В наступній таблиці міститься інформація про динаміку реоенцефалографічних показників мозкового кровообігу у хворих з ТЧМТ після операції (таблиця 3).

Таблиця 3. Реоенцефалографічні (РЕГ) показники (M±у) мозкового кровообігу у хворих з ТЧМТ 1 і 2 груп в перші 5 діб після травми

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник РЕГ | Групи | Час спостереження |
| 1 доба | 3 доба | 5 доба |
| ЧПА, % | 1 n = 18 | 25,7±2,4\* | 24,3±3,6\*▲ | 22,8±3,4\*▲ |
| 2 n = 27 | 24,8±2,2\* | 20,6±1,9\*▲ | 19,-4±2,1\*▲ |
| РСІ, Ом | 1 n = 18 | 0,076±0,010\* | 0,078±0,011\* | 0,079±0,010\*▲ |
| 2 n = 27 | 0,073±0,009\* | 0,083±0,012\* | 0,089±0,012\*▲ |
| ІПО, % | 1 n = 18 | 73,9±6,8 | 70,4±6,2▲ | 70,3±5,9▲ |
| 2 n = 27 | 75,6±5,8 | 63,2±6,1▲ | 62,7±6,0▲ |
| РДІ, % | 1 n = 18 | 75,5±6,8 | 73,6±6,5▲ | 73,6±6,8▲ |
| 2 n = 27 | 77,4±6,0 | 68,2±5,3▲ | 67,8±5,6▲ |

Примітка. Значком \* визначено наявність достовірної р <. 0,05 відміни за критерієм Стьюдента у порівнянні с даними реоенцефалограм здорових осіб. Значком ▲ визначено наявність відміни за критерієм t-Стьюдента при порівнянні показників РЕГ між групами з р<0,05.

У пацієнтів, які одержували емоксипін (група 2) констатували більш швидку нормалізацію судинного тонусу в головному мозку в порівнянні з групою хворих ,де цей антиоксидант не використовувався. Ефект, що створювали тривалі інфузії емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу стосувався тільки стану артеріального притоку до головного мозку. В цих пацієнтів відбувалося зростання амплітуди реоенцефалограм, загострювався перший пік реограми, скорочувався час підйому анакроти (ЧПА), зменшувалися показники реографічного діастоличного індексу і індексу периферичного опору. На 5-ту добу РСІ у хворих 2-ї групи достовірно перевищував аналогічний показник у 1-ї групи хворих з р=0,003, а ЧПА% був менше з р=0,00045.

Дослідження центральної гемодинаміки реографічним методом показало, що тривалі інфузії емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу не приводили до порушень серцевого викиду і зниженню середнього артеріального тиску до рівня, що міг бути причиною зменшення церебральної перфузії. І хворі в яких основу антиоксидантної терапії складав б-токоферол, і ті, що одержували його в сполуці з емоксипіном, мали протягом 5-и діб післяопераційного спостереження задовільні і сходні показники центральної гемодинаміки, що достовірно один от одного не відрізнялися. На основі цих даних було зроблено висновок, що порушення церебральної гемодинаміки, які реєструвалися у постраждалих з ТЧМТ в перші дні після травми не були зумовлені зниженням серцевого викиду і загального судинного тонусу, а були зв’язані з розладнаннями тонусу тільки мозкових судин, які визвала травма. Підтримки судинного тонусу за допомогою дофаміну для утриманні середнього артеріального тиску на рівні 90 – 100 мм рт ст в перший тиждень лікування потребували 20 % пацієнтів 1-ї групи і 19,6 % постраждалих 2-ї групи. В кінцевому рахунку в більш пізні строки лікування вазопресори вводили 60 % хворих 1-ї групи і тільки 31,4 % хворих 2-ї групи. Таким чином, тривалі інфузії емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу не впливали несприятливо на стан центральної гемодинаміки, а, навпаки, сприяли збільшенню виживаності хворих і визнані для них безпечними.

При оцінці у хворих стану функції свідомості за шкалою Глазго при використанні критерію Стьюдента виявлено більш швидке відновлення функції свідомості у постраждалих, яки отримували комбіновану терапію б-токоферолом і емоксипіном в дозі 10 мг / кг на добу (група 2) у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. При порівнянні показників оцінки стану свідомості в головних групах дослідження (1-ї і 2-ї) на 5-ту добу р=0,018799.

 Таблиця 4. Динаміка оцінки функції свідомості хворих з ТЧМТ за шкалою Глазго в балах (M±у).

| Групи хворих | Час спостереження |
| --- | --- |
| 1-а доба | 3-я доба | 5-а доба |
| 1 n=25 | 7,28 ± 0,44 | 7,76 ± 0,47\* | 9,72 ± 1,86\*▲ |
| 2 n=51 | 7,25 ± 0,30 | 8,50 ± 1,72\* | 10,78 ± 1,79\*▲ |
| 3 n=6 | 7,17 ± 0,56 | 7,67 ± 1,09 | 9,67 ± 2,88 |
| 4 n=8 | 7,25 ± 0,38 | 8,00 ± 0,60\* | 10,37 ± 1,65\* |
| 5 n=6 | 7,00 ± 0,80 | 8,00 ± 0,82 | 11,00 ± 1,55\* |
| 6 n=10 | 7,10 ± 0,45 | 7,80 ± 0,48\* | 10,00 ± 1,63\* |

Примітка. Значком \* помічено наявність відміни з р<0, 05 у порівнянні із стартовими даними. Значком ▲ помічено наявність відміни між головними групами дослідження із р=0,018799.

 Показовими стали і результати смертності хворих. Вони представлені нижче в таблиці 5.

Таблиця 5. Показники летальності в групах хворих з ТЧМТ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вивчені групи | 1n=25 | 2n=51 | 3n=6 | 4n=8 | 5n=6 | 6n=10 |
| Показник летальності | 14 (56,00%) | 16(31,37 %) | 3(50, 00 %) | 3(37,50 %) | 2(33,33 %) | 550 % |

Найменшою летальність була в групі 2, де постраждалі з ТЧМТ одержували після операції комбіновану антиоксидантну терапію на основі жиророзчинного б-токоферолу і водорозчинного емоксипіну в дозі 10 мг / кг. В групі 1 летальність склала 56 %, тоді як в групі 2 всього 31,37 %. Різниця є достовірною (р<0,05). Виключення б-токоферолу (група 6) із схеми лікування супроводжувалося зростанням летальності до 50 %. Аналогічною була летальність в групі 3, де у хворих, яким вводили б-токоферол, доза емоксипіну складала всього 1 мг / кг на добу. Зменшення дози емоксипіну до 5 мг/кг на добу (група 4) приводило до недостовірного збільшення летальності пацієнтів з ТЧМТ, а використання дози 15 мг / кг (група 5) переваг у порівнянні з групою 2 не мало.

Проведене дослідження демонструє зростаючі можливості захисту головного мозку від механізмів пошкодження оксидантного стресу в ЦНС. На ранніх етапах після ушкодження ЦНС для надання допомоги хворим мають використовуватися гідрофільні антиоксидантні заходи, що швидко розповсюджуються в усіх водних просторах організму. При цьому не можна забувати і про застосування добре відомих жиророзчинних антиоксидантів, які багаторазово зарекомендували себе із позитивно в експериментальних дослідженнях. Найкращим методом антиоксидантного захисту стало комбіноване використання цих заходів.

**ВИСНОВКИ**

 В дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – удосконалення способів захисту тканини головного мозку від негативного впливу факторів оксидантного стресу в умовах її гострого травматичного пошкодження. На основі вивчення динаміки активності вільнорадикальних процесів в центральній нервовій системі за допомогою біохемілюмінесцентного аналізу плазми крові, що відтікає від головного мозку та ефектів антиоксидантної терапії, що включає використання жиророзчинного альфа-токоферолу, водорозчинного емоксипіну, та їх комбіноване застосування, на стан процесів вільнорадикального окислення, церебральну і центральну гемодинаміку, показники стану функції свідомості та летальності, визначено і розроблено ефективний метод інтенсивної терапії для хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

1. У хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому періоді після ушкодження мозку наявна надмірна активація процесів вільнорадикального окислення. Біохемілюмінесцентне дослідження плазми крові, що відтікає від головного мозку, результати якого віддзеркалюють активність вільнорадикальних процесів у ЦНС, показало, що при травмі головного мозку відбувається підвищення активності реакцій перекисного окислення ліпідів в 1,5 - 2 рази у порівнянні з нормою, навіть в умовах нейровегетативного захисту і застосування антиоксидантної терапії. Так при травмі головного мозку показник максимуму індукованого надслабкого свічення досягав величини в 350 – 400 імп/с, при нормі 208±44 імп/с, а показник світлосуми – 30000 – 33000 імп, при нормі 21526±1358 імп. Величина кута швидкого спалаху індукованої біохемілюмінесценції коливалася в межах 66 – 74 градусів при нормі в 82 – 88 градусів.
2. Антиоксидантний захист мозку із застосуванням б-токоферолу, аскорбінової кислоти та дексаметазону є недостатнім для швидкої нормалізації вільнорадикальних процесів у ЦНС в ранньому періоді після ушкодження мозку. Ефект її настання повільний. Результати біохемілюмінесцентного аналізу показують, що при застосуванні такого складу антиоксидантної терапії показники активності вільнорадикальних процесів у ЦНС не дорівнюють нормальним показникам здорових донорів.

Ще на 3-тю добу після операції максимум індукованого надслабкого світлення становив 325± 63 імп/с при нормі 208± 44 імп/с (р=2,456Е – 06), а показник світлосуми 28622± 1660 імп при нормі 21526± 1358 імп (р=5,340Е – 13). Величина кута швидкого спалаху у хворих при цьому становила 69± 6 град при нормі 85± 3 град (р=3,272Е – 10).

1. Більш ефективним методом антиоксидантного захисту головного мозку є комбіноване застосування б-токоферолу та емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг. При застосуванні зазначеної схеми антиоксидантної терапії за даними біохемілюмінесцентного аналізу відбувається швидке зрівняння показників активності вільнорадикальних процесів у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою з показниками близькими до тих, що є у здорових донорів. На 3-тю добу після операції показник максимуму індукованого надслабкого світлення при цьому становив 224± 62 імп/с, що статистично не відрізняється від норми (р=0.331), як і показник світлосуми 22571± 1486 імп (р=0,520). Зменшення дози емоксипіну призводить до недостатнього ефекту антиоксидантного захисту. При його застосуванні в дозі 5 мг/кг на добу показник світлосуми був 25480± 1478 імп, що достовірно вище (р=4,074Е – 05), ніж при його використанні в дозі 10 мг/кг. Збільшення дози емоксипіну до 15 мг/кг на добу переваг не має. Показники біохемілюмінесцентного аналізу хворих, яких лікували емоксипіном в дозах 10 мг/кг і 15 мг/кг протягом всього дослідження достовірно не відрізнялися.
2. Активація вільнорадикальних процесів в центральній нервовій системі пов'язана з ушкодженням мембран нейронів і розвитком цитолізу. Наявність нейрональних ушкоджень підтверджено виявленням високої активності амінотрансфераз у лікворі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Зазначена активність в гострому періоді травматичного пошкодження головного мозку в 4 – 5 разів перевищувала нормальні показники. Активність аланінової трансамінази в лікворі при травмі головного мозку становила 430 – 660 нкат/л, при нормі 50 – 80 нкат/л, а активність аспарагінової трансамінази 360 – 500 нкат/л, при нормі 70 – 100 нкат/л. За допомогою рангової кореляції знайдено високий ступінь зв’язку між інтенсивністю процесів вільнорадикального окислення в ЦНС і ступенем тяжкості мембранних нейрональних ушкоджень, с=0,763. Використання комбінованого застосування б-токоферолу з емоксипіном в дозі 10 мг/кг на добу забезпечувало більш ефективне зниження активності ферментів у лікворі ніж при застосуванні б-токоферолу. Результати дослідження активності аланінової трансамінази показали достовірно нижче її значення (р=0,003) при одночасному введенні б-токоферолу з емоксипіном в дозі 10 мг/кг на добу.
3. Після травматичного ушкодження головного мозку у потерпілих розвиваються порушення церебрального кровотоку, що у вигляді підвищення тонусу артеріол, зниження й уповільнення артеріального кровонаповнення мозку, зменшення тонусу венозних судин та утруднення венозного відтоку, яке загрожує формуванням ішемічних ушкоджень і набряку мозку. Реографічний систолічний індекс, що віддзеркалює величину артеріального кровонаповнення головного мозку при травмі становив тільки 0,076±0,010 Ом при нормі 0,115 – 0,180 Ом. Включення до складу нейропротекторної антиоксидантної терапії тривалих інфузій емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг сприяє поліпшенню показників церебральної гемодинаміки і дозволяє покращити показник артеріального кровонаповнення головного мозку до 0,100 Ом.
4. Тривалі інфузії емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг не створюють загрози порушень показників центральної гемодинаміки й посилення розладів церебрального кровотоку, пов'язаних зі зниженням серцевого викиду і судинного тонусу. При використанні емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу протягом 5 діб спостерігали стабільні показники серцевого індексу вище 3л/м2 і середнього артеріального тиску на рівні 100 мм рт ст.
5. Оптимальною тактикою антиоксидантного захисту нейронів головного мозку у післятравматичному періоді є раннє комбіноване використання жиророзчинних (б-токоферол) і водорозчинних (емоксипін у добовій дозі 10 мг/кг) антиоксидантів. Ефект водорозчинних антиоксидантів швидкий, але недостатній. Поліпшення антиоксидантного захисту відбувається у міру залучення до метаболізму жиророзчинного б-токоферолу. У хворих, які не одержували токоферолу показник світлосуми на 5-ту добу після операції (24817±1492 імп) залишався достовірно вищим за норму (р=1,57Е – 06), в той час коли при комбінованому застосуванні емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу він був 21763±1433 імп та достовірно не відрізнявся від донорських.(р=0,579).
6. Комбіноване застосування жиророзчинних (б-токоферол) і водорозчинних (емоксипін у добовій дозі 10 мг/кг) антиоксидантів у ранньому періоді після тяжкої черепно-мозкової травми сприяє прискоренню відновлення функції свідомості у потерпілих і зниженню летальності. Пацієнти, що одержували б-токоферол з емоксипіном в дозі 10 мг\ кг на добу на 5-ту добу після операції мали достовірно вищу оцінку стану функції свідомості за шкалою Глазго, що становила 10,78±1,79 бали, ніж хворі , які не одержували емоксипіну (р=0,018779). Зазначена тактика інтенсивної терапії антиоксидантами дозволила знизити летальність з 56% в основній групі до 31,37% в групі, де проводилася комбінована терапія альфа-токоферолом і тривалими інфузіями емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

У постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою з метою захисту головного мозку від негативної дії оксидантного стресу, зниження надмірної активності вільнорадикальних процесів, покращення церебральної гемодинаміки з першої доби після травми рекомендовано комбіноване застосування водорозчинного антиоксиданту емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу і жиророзчинного антиоксиданту б-токоферолу в дозі 4,5 ± 0,5 мг / кг на добу Емоксипін потрібно вводити внутрішньовенно крапельне в фізіологічному розчині натрію хлоріду із швидкістю 7 – 8 мкг / кг / хвилину протягом 20 – 24 годин на добу. Тривалість терапії емоксипіном повинна складати 5 – 7 діб. Масляний розчин б-токоферолу вводять глибоко внутрішньом’язево 1 раз на добу. А-токоферол може застосовуватися протягом всього періоду перебування хворого в стаціонарі. Для нормалізації про-антиоксидантного статусу організму у складі терапії може бути використана аскорбінова кислота в дозі 6,5 ± 0,5 мг / кг на добу.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1.Иевлева В.И. Активность аминотрансфераз цереброспинальной жидкости и интенсивность процессов свободнорадикального окисления у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой./В.И.Иевлева. С.В.Курсов // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1 (14). – С. 81 – 83.

Автором проведено забір матеріалу для дослідження, визначено активність амінотрансфераз в лікворі, зроблена статистична обробка, написаний текст статті.

2. Иевлева В.И. Выбор дозы эмоксипина для коррекции процессов свободнорадикального окисления у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и геморрагическим инсультом./ В.И.Иевлева, С.В.Курсов // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 3 (12). – С. 72 – 74.

Автором проведено забір матеріалу для дослідження , зроблена статистична обробка, написаний текст статті.

3.Иевлева В.И. Эмоксипин в коррекции нарушений свободнорадикального окисления, связанных с расстройствами церебральной гемодинамики, у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой./ В.И.иевлева, С.В.Курсов // Харківська хірургічна школа. – 2003. – № 3. – С. 81 – 83.

Автором проведено забір матеріалу для дослідження, вивчено церебральну гемодинаміку, зроблена статистична обробка, написаний текст статті.

4.. Иевлева В.И. Выбор эффективной концентрации эмоксипина для коррекции перекисного окисления липидов по данным хемилюминесценции плазмы крови in vitro / В.И.Иевлева, С.В.Курсов // Матеріали науково-практичної конференції «Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині». – Харків, 2005. – С. 230 – 231.

Автором виконано лабораторне дослідження, статистична обробка матеріалу.

5. Иевлева В.И. Влияние терапии эмоксипином на показатели мозгового кровотока у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И.Иевлева, С.В.Курсов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 192 – 193.

Автором проведено дослідження церебрального кровообігу, написаний текст роботи.

6. Курсов С.В. Эмоксипин в интенсивной терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / С.В.Курсов, В.И.Иевлева, Н.В.Лизогуб // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2 (Д). – С. 155 – 156.

# Автором виконано забір матеріалу для дослідження, статистична обробка.

## АНОТАЦІЯ

Ієвлева В.І. Антиоксидантна терапія у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою (клінічне дослідження) – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14. 01. 30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Донецький національний медичний університет, Донецьк, 2008.

В роботі вивчено ефекти комбінованої антиоксидантної терапії у 106 пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. На основі даних хемілюмінесцентного аналізу плазми крові, що взята з яремної вени, і плазми крові здорових донорів встановлено, що після травматичного ушкодження головного мозку в центральній нервовій системі постраждалих мають місце ознаки оксидантного стресу. Підвищена активність процесів вільнорадикального окислення корелювала з ознаками ушкодження мембран нейронів, які віддзеркалювало підвищення активності амінотрансфераз у спинномозковій рідині. Проведення антиоксидантної терапії, що включала введення б-токоферолу, аскорбінової кислоти і дексаметазону не сприяло швидкій нормалізації процесів вільнорадикального окислення в організмі хворих. Додаткове застосування тривалих інфузій емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу швидко покращували результати хемілюмінесцентного аналізу. Зниження дози емоксипіну до 5 мг/кг на добу приводило до послаблення ефекту антиоксидантної терапії. Застосування емоксипіну в дозі 1 мг / кг на добу значно погіршувало процес нормалізації вільнорадикальної активності. Підвищення дози емоксипіну до 15 мг / кг на добу не мало достовірних переваг у порівнянні з його використанням в дозі 10 мг / кг на добу. Тривалі інфузії емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу сприяли усуненню порушень церебрального кровообігу, які було виявлено реографічним методом, та не впливали негативно на стан центральної гемодинаміки. В той же час відмовлення від застосування в схемі лікування б-токоферолу приводило до послаблення ефекту антиоксидантної терапії. В роботі стверджується, що для захисту головного мозку від оксидантного стресу важливе значення мають як швидко діючі водорозчинні антиоксиданти (емоксипін), так і добре відомі жиророзчинні (б-токоферол), що з часом посилюють антирадикальний захист нейрональних структур.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма, вільнорадикальне окислення, емоксипін, б-токоферол.

**АННОТАЦИЯ**

Иевлева В.И. Антиоксидантная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование) – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01. 30 – анестезиология и интенсивная терапия. – Донецкий национальный медицинский университет, Донецк, 2008.

Исследованы эффекты комбинированной антиоксидантной терапии у 106 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. На основании данных хемилюминесцентного анализа плазмы крови, взятой из яремной вены, и плазмы крови здоровых доноров установлено, что после травматического повреждения головного мозга в центральной нервной системе пострадавших имеют место признаки оксидантного стресса, повышенная активность процессов свободнорадикального окисления коррелировала с признаками повреждения мембран нейронов, что отражала высокая активность аминотрансфераз в спинномозговой жидкости. Проведение антиоксидантной терапии, включавшей введение б-токоферола, аскорбиновой кислоты и дексаметазона не способствовало быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления в организме больных. Дополнительное применение длительных инфузий эмоксипина в суточной дозе 10 мг/кг улучшало результаты хемилюминесцентного анализа. Снижение дозы эмоксипина до 5 мг / кг в сутки приводило к ослаблению эффекта антиоксидантной терапии. Применение эмоксипина в суточной дозе 1 мг / кг значительно ухудшало процесс нормализации свободнорадикальной активности. Повышение дозы эмоксипина до 15 мг / кг в сутки не имело достоверных преимуществ перед использованием его в суточной дозе 10 мг / кг. Длительные инфузии эмоксипина в дозе 10 мг/кг в сутки способствовали устранению нарушений церебрального кровотока, выявленных реографическим методом, а также не влияли негативно на состояние центральной гемодинамики. В то же время отказ от использования в схеме лечения б-токоферола приводил к ослаблению эффекта антиоксидантной терапии. В роботе утверждается, что для защиты головного мозга от оксидантного стресса важное значение имеют как быстро действующие водорастворимые антиоксиданты (эмоксипин), так и хорошо известные жирорастворимые (б-токоферол), которые со временем усиливают антирадикальную защиту нейрональных структур.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, свободнорадикальное окисление, эмоксипин, б-токоферол.

**SUMMARY**

Iyevleva V.I. Antioxidant treatment with the patients with severe head injury (clinical study) – Manuscript.

Theses for awarding the Scientific degree of the Candidate of medical science on specialty 14. 01. 30 – anesthesiology and intensive care. –Donetsk national medical university, Donetsk, 2008.

We have studied the effects of a combined antioxidant treatment with 106 patients with a severe head injury. On the basis of the data of the chemiluminescence analysis of blood plasma taken from a jagular vein and that of the blood plasma of healthy donors we have stated the following. After the brain injury the central neurotic system of the patient suffers antioxidant stress; an increased activity processes of free radical oxidation correlated with the symptoms of neurone membranes injury, which was reflected in a high activity of aminotrasferase in spinal fluid. The antioxidant treatment including the injection of б-tocoferol, ascorbic acid and dexametason has not contributed to the normalisation of the processes of free radical oxidation in the patients' bodies. The additional continuous infusions of emoxipin in a dose of 10 mg/ kg per 24 hours improved the results of the chemiluminescence analysis. The reduction of emoxipin dose to 5 mg/ kg per 24 hours showed the weakening of the effect of the antioxidant treatment. The implementation of emoxipin in a dose of 1 mg/ kg considerably worsened the process on normalisation of free radical activity. The increase of the emoxipin dose to 15 mg/ kg per 24 hours has not showed any advantages to the its usage in a dose of 10 mg/ kg. Continuous infusions of emoxipin in a dose of 10 mg/ kg per 24 hours contributed to the elimination of the cerebral blood flow injuries revealed by means of reographic method; these infusions have not had any negative influence on the central hemodynamics state. At the same time the rejection of the usage of б-tocoferol in the scheme of the treatment has weakened the effect of the antioxidant treatment. In this work we state the following. In the brain protection from the oxidant stress the main meaning have both quick-acting water-soluble antioxidants (emoxipin) and well-known liposoluble ones (б-tocoferol) which strengthen the anti-radical defence of the neuronal structures in the course of time.

Key words: severe head injury, free radical oxidation, emoxipin, б-tocoferol.

Підписано до друку 03.09.2008. Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк різографія.

Обсяг 0,9 ум. друк. арк.

Наклад 100 прим. Замовл. № б/н

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Надруковано ПП Степанов В.В. м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>