

Н.С. Захарова, А.Ю. Савченко, Ю.В. Лалов, Е.Н. Неговора

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ГЛИОМАМИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Омская государственная медицинская академия

Медикаментозные и другие методы воздействия в условиях промежуточного или отдаленного периода после хирургического или комбинированного лечения у больных церебральными глиомами определяются спецификой неврологической и соматической патологии. Последняя сопровождается опухолью нейроэктодермального ряда в 74,5% случаев. Чаще всего пациенты жалуются на головную боль, головокружение, тошноту при наличии застойных дисков зрительных нервов и очаговой симптоматики, что свидетельствует о необходимости применения методов нейровизуализации (КТ, МРТ). В большинстве случаев при этом обнаруживается продолженный рост опухоли, что вызывает необходимость повторных операций. Иногда обострение симптоматики является проявлением ремиттирующей или прогрессирующей энцефалопатии (Эн), требующей использования различных групп лекарственных средств, определяемых доминированием конкретного неврологического синдрома, а также соматической патологией. Определяемая у больных неврологическая клиника свидетельствует о наличии общемозгового синдрома. Головная боль после удаления нейроэктодермальных опухолей может дифференцироваться на ликвородинамическую и сосудистую. Внутричерепная гипертензия за счет нарушения оттока ликвора, главным образом на уровне III, IV желудочков, требует ликворошунтирующих воздействий, но у ранее оперированных по поводу внутрижелудочковых новообразований больных наблюдается редко. Чаще имеет место неравномерная внутричерепная дистезия с дислокацией участков мозга и напряжением оболочек, сосудов, черепных нервов. Дислокация срединных структур может быть как в сторону удаленной опухоли (атрофический процесс), так и в противоположную сторону вследствие образования напряженной порэнцефалии или

ликворной кисты. В подобных случаях также показаны ликворошунтирующие операции. При высоком уровне внутричерепного давления без окклюзионного или дислокационного феноменов назначают диуретики и салуретики (маннитол, диакарб, фуросемид) на фоне препаратов калия. Гипотензивные состояния требуют введения декстранов (реополиглюкин), 5% глюкозы, хлорида натрия.

Головная боль может быть обусловлена сосудистой дистонией, артериальной гипертензией. Наиболее частыми причинами ишемических катастроф у пациентов анализируемой группы являются артериальная гипертензия, нарушение микроциркуляции, агрегации форменных элементов крови, прогрессирование атеросклеротического процесса. В связи с этим назначают гипотензивные препараты (эналаприл, атенолол, талинолол, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов), а также средства, оказывающие влияние на микроциркуляцию и метаболизм мозговой ткани (винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин, компламин).

При Эн у больных с опухолями используются антиагреганты. К ним относится дипиридамола (0,075 внутрь 2 раза в сутки), являющийся ингибитором аденозиндезаминазы — фермента, расщепляющего аденозин в эритроцитах, тромбоцитах и увеличивающего его концентрацию во внеклеточном пространстве. При повышении концентрации аденозина в кровотоке происходят вазодилатация и подавление агрегации тромбоцитов. Подъем уровня цАМФ в эндотелиальных клетках приводит к увеличению кровотока, а также к улучшению коллатерального кровообращения. В клетках цАМФ образуется из АТФ под воздействием аденилатциклазы, а под влиянием фосфодиэстеразы цАМФ переходит в неактивную форму. Дипиридамола подавляет активность фосфодиэстеразы. Ю.Б. Белоусов (2000) считает, что при оценке действия

ацетилсалициловой кислоты для профилактики ОНМК риск развития ишемического инсульта уменьшается на 39%, а геморрагического возрастает на 12%, при этом профилактика дипиридамолом более безопасна.

Одним из эффективных средств вазоактивной направленности является бетасерк (0,016-0,024) 2-3 раза в сутки, представляющий собой гистамино-подобный препарат, оказывающий выраженное действие на прекапиллярный сфинктер, усиливающий микроциркуляцию главным образом в лабиринте. Бетасерк способствует снижению активности диаминооксидазы, замедлению распада эндогенного гистамина, что характеризуется усилением кровотока во внутреннем ухе и сонной артерии. Ингибирующий эффект бетасерка в отношении нейротрансмиссии в полисинаптических нейронах ядер вестибулокохлеарного нерва определяет целесообразность его применения при вестибулопатиях.

Таблица

Влияние бетасерка на клинические проявления у больных с глиомами головного мозга в промежуточном и отдаленном периодах после хирургической коррекции (M±m, %)

| Сроки | До лечения | После лечения |
|----------------------|------------|---------------|
| Симптомы | | |
| Головная боль | 23,1±3,2 | 19,2±2,8 |
| Рвота | 13,5±1,9 | 9,6±1,3 |
| Головокружение | 76,9±4,9 | 38,5±4,7* |
| Нарушение слуха | 21,2±2,3 | 9,6±1,4* |
| Шум | 32,6±4,1 | 5,8±0,8* |
| Атаксия | 34,3±2,9 | 23,1±2,2* |
| Спонтанный нистагм | 57,8±5,9 | 23,1±3,1* |
| Оптокинетич. нистагм | 71,1±6,5 | 13,5±2,3* |
| Калорический нистагм | 48,1±5,2 | 32,7±4,2 |

* Достоверность различий при $p < 0,05$ у больных до и после лечения.

Основные клинические проявления Эн у 32 больных, перенесших хирургическое или комбинированное лечение в связи с глиомами полушарий, червя мозжечка и IV желудочка (эпендимомы — 4, астроцитомы — 4, астробластомы — 7, глиобластомы — 6, медуллобластомы — 11), представляли собой сочетание общемозговых (головная боль, тошнота, рвота, головокружение) и очаговых (нарушение слуха, нистагм, неустойчивость в позе Ромберга, адиадохокinez, асинергия, интенционное дрожание, скандированная речь, мышечная гипотония) симптомов. Отсутствие существенных результатов в коррекции упомянутых проявлений Эн служило основанием назначения бетасерка, результаты лечения которым представлены в таблице.

У больных, получавших бетасерк на протяжении 30—60 дней, по шести из девяти клинических критериев наступило улучшение. Позитивное действие препарата проявлялось преимущественно в отношении очаговых симптомов, тогда как общемозговые симптомы, обусловленные внутричерепной гипертензией, существенно не менялись. Методом транскраниальной доплерографии обнаружено увеличение линейной скорости кровотока в позвоночной артерии после лечения бетасерком у обследованных пациентов с $31,3 \pm 2,1$ до $39,5 \pm 1,2$ ($p < 0,05$).

Использование препаратов, нормализующих липидный обмен, актуально в послеоперационном периоде на мозге при различных заболеваниях и травмах, так как отмечено быстрое прогрессирование атеросклеротического процесса у больных, перенесших подобные воздействия. В настоящее время лучшими средствами этого плана являются статины и фибраты. Одно из средств с липолитической направленностью — это симвастатин или зокор (от 0,005 до 0,020 в сутки на протяжении 4—6 недель и более). Препарат снижает содержание общего холестерина в плазме крови, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также триглицеридов при умеренном повышении липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и, кроме того, служит ингибитором ГМК-СоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМК-СоА. Еще одним препаратом из группы статинов является церивастатин (0,1) с частотой приема 1-3 раза в сутки (до 4 недель), который ингибирует ГМК-КоА-редуктазу, фермент, катализирующий один из этапов синтеза холестерина — трансформацию ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Препарат снижает внутриклеточное содержание холестерина в печени, активизирует чувствительные к ЛПНП рецепторы. В результате этого увеличивается захват клетками холестерин-ЛПНП из кровотока и снижается содержание холестерина в плазме.

Гипоталамический синдром на фоне органической патологии мозга, в том числе у оперированных в связи с церебральными глиомами, может проявляться наличием полиморфных нейроэндокринно-обменных симптомов, синдромом вегетососудистой дистонии, нарушением терморегуляции, сна, расстройствами влечений, метеотропностью и церебральной неврологической симптоматикой,

свидетельствующей о неполноценности соседних с гипоталамусом областей. Коррекция проявлений вегетососудистой дистонии проводится комплексными препаратами, содержащими алколоиды красавки и некоторые другие компоненты (беллалгин, белласпон, беллатаминал, беллоид в дозах по 2-3 таблетки в сутки). Указанные медикаментозные средства обеспечивают блокаду α -адрено- и М-холинорецепторов, оказывают спазмолитическое, анальгезирующее, седативное действие. К α -адреноблокаторам центрального действия относится пирроксан (0,015 внутрь 3 раза в сутки), применяемый для купирования патологического повышения симпатического тонуса при диэнцефальных и гипертонических кризах, сопровождающихся психическим напряжением, тревогой при диэнцефальной патологии симпатико-адреналового типа.

Хороший результат дает использование анксиолитиков. Так, применение диазепама (0,5% — 2,0 в виде трансназального ионофореза до 15 сеансов с последующим переводом на пероральный прием препарата — 0,005 по 1/2—1 таблетке внутрь на ночь до 2 месяцев) оказывает на больных выраженный транквилизирующий эффект, повышает порог судорожной активности, уменьшает чувство страха, тревоги, аффективной напряженности. В ряде случаев используется заместительная терапия гипофизарной недостаточности стероидными гормонами с постепенным снижением дозы до минимальной (преднизолон, дексаметазон, метипред) на протяжении 1-1,5 месяца.

Последствием операций на III желудочке мозга может быть несахарный диабет. При данной патологии назначают десмопрессин или адиуретин (интраназально методом титрования по 1-2 капли до нормализации диуреза), который содержит гормоны задней доли гипофиза крупного рогатого скота (главным образом АДГ), способствует прекращению жажды, сухости во рту, уменьшает мочеотделение.

Экстрапирамидный синдром в виде явлений паркинсонизма достаточно часто встречается у лиц с Эн выраженной степени, оперированных по поводу полушарных глиом глубокой локализации, расположенных вблизи таламуса и других образований, контролирующих стриопаллидарную нервную систему. Для коррекции данного

симптомокомплекса следует назначать антипаркинсонические средства в определенной последовательности, находящейся в соответствии со схемой синтеза и метаболизма дофамина и других катехоламинов.

На первом этапе используют атропиноподобные препараты, обладающие холиноблокирующим действием, т.е. способностью уменьшать чувствительность органов и тканей к ацетилхолину — медиатору нервного возбуждения в холинергических синапсах. К таким препаратам относится циклодол (0,001 внутрь от 1 до 10 таблеток в сутки), уменьшающий мышечную ригидность и общую скованность, в меньшей степени влияющий на дистальный тремор. В ряде случаев препарат снижает тонус и улучшает движения при парезах пирамидного характера.

Целесообразно сочетать холиноблокаторы с препаратами амантадинового ряда. К последним относится мидантан (0,1 внутрь 2—4 раза в сутки), который стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность дофаминергических рецепторов к соответствующему медиатору. Кроме того, мидантан тормозит генерацию импульсов в моторных нейронах центральной нервной системы. Действие мидантана определяется главным образом в отношении ригидности и в меньшей степени тремора.

При недостаточной эффективности холиноблокаторов и производных амантадина назначают ДОФА-содержащие средства. Дофамин, образующийся в процессе биосинтеза норадреналина, является одним из основных химических передатчиков нервного возбуждения в подкорковых образованиях мозга. Повышение холинергической активности или уменьшение активности дофаминергических систем сопровождается явлениями паркинсонизма. Развитие последнего происходит при снижении содержания дофамина в базальных ганглиях головного мозга, а взаимодействие дофамина и ацетилхолина сдвигается в сторону холинергической активности. Уравновешивание взаимодействия указанных медиаторов определяет эффективность патогенетической терапии при экстрапирамидной симптоматике, имеющей место у больных с церебральными глиомами на отдаленных этапах хирургического лечения.

В лечении паркинсонизма используют препарат леводопу (0,25 внутрь по 1—12 таблеток в сутки), активная субстанция которого проникая через ГЭБ в мозг подвергается декарбоксилированию, трансформируется в дофамин и, пополняя запасы последнего в базальных ганглиях, стимулирует дофаминовые рецепторы. Леводопа оказывает влияние на гипокинезию, ригидность и в меньшей степени на тремор и дисфагию.

Известно, что декарбоксилирование леводопы происходит не только в мозге, но и в печени, почках, кишечнике. В целях уменьшения данного процесса в периферических тканях и направленного проведения большей части препарата через ГЭБ применяют медикаментозные средства, содержащие леводопу с ингибиторами дофамин-карбоксилазы. К ним относятся наком (0,25 внутрь от 1/2 до 8 таблеток в сутки), мадопар (0,125 или 0,25 внутрь при суточной дозе 0,6-0,7).

Еще одной группой антипаркинсонических препаратов являются ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), например селегитин или юмекс (0,005 внутрь по 1-2 таблетки в сутки), который активизирует дофаминергические влияния в центральной нервной системе. Юмекс служит избирательным блокатором МАО-В, тормозит трансформацию дофамина в норадреналин и повышает его уровень в соответствующих синапсах. Ингибиторы МАО целесообразно использовать вместе с препаратами одной из вышеперечисленных групп.

Наличие пирамидного синдрома у больных, особенно с Эн выраженной степени, в промежуточном и отдаленном периодах лечения церебральных глиом предопределяет назначение медикаментов, направленных на снижение мышечного тонуса. К таким препаратам относится мидокалм (0,05 внутрь до 0,45 в сутки с периодом приема 2 недели — 3 месяца), блокирующий полисинаптические рефлексы спинного мозга, понижающий активность ретикулярной формации ствола, болевые ощущения. Баклофен (0,01 внутрь до 6—10 таблеток в сутки) активизирует ГАМК₈-рецепторы, что приводит к уменьшению транспорта ионов кальция через клеточные мембраны и высвобождению нейротрансмиттеров аспартата и глутамата, возбуждающих мотонейроны. Результатом действия препарата являются угнетение спинальных и висцеральных рефлексов, уменьшение мышечного напряжения, клонусов, обладает анальгезирующим эффектом.

Пароксизмальные явления у больных с глиомами головного мозга до лечения, по данным Омской клиники неврологии и нейрохирургии, составляют 33%. В отдаленном послеоперационном периоде 11,6% пациентов стабильно страдают эпилептическими приступами. Еще у 9,3% больных при отсутствии клинических проявлений эпилепсии отмечаются электрофизиологические феномены по данным ЭЭГ. Поэтому каждому больному, перенесшему операцию на мозге в связи с глиомой, назначают антиконвульсанты. В группы противоэпилептических препаратов, наиболее часто используемых для купирования и профилактики пароксизмальных проявлений, входят карбомазепин (парциальные, первично- и вторично-генерализованные приступы), барбитураты (все приступы, кроме абсансов), бензодиазепины (абсансы, атипичические абсансы, миоклонические приступы), вальпроаты (все приступы), ламотриджин (парциальные, генерализованные приступы), сукцинимиды (абсансы).

Интерес представляет обобщение результатов комбинированного лечения 46 больных с церебральными глиомами височной доли головного мозга, страдающих эпилепсией. В структуре припадков фигурировали вегетовисцеральные, психомоторные, галлюцинаторные, адверсивные, соматосенсорные, вторично-генерализованные. Гистологические варианты опухолей включали астроцитомы (18), астробластомы (12), глиобластомы (7) олигодендроглиомы (9). В лечении больных было предпринято оперативное вмешательство, заключавшееся в костно-пластической трепанации черепа, резекции полюса височной доли с одномоментной гиппокампамигдалэктомией, удалением опухоли. При низкодифференцированных новообразованиях проводилось лучевое лечение. Во всех случаях применялся депакин с другими антиконвульсантами. Катамнез — не менее 2 лет. У одной пациентки (6,7%) дважды имели место предвестники сложных галлюцинаторных приступов.

При лечении различных проявлений энцефалопатии интерес представляет кортексин. У пациентов, получавших этот препарат, результаты лечения оказались существенно лучше, чем в контрольной группе, схема лечения которой не включала кортексин.

Положительные изменения, наблюдаемые у 19 больных, проявлялись в повышении качества их жизни (общее состояние по шкале Карнавского оценивалось в среднем в 85—90 баллов). На фоне терапии кортексином отмечались более быстрый регресс неврологической симптоматики, улучшение когнитивных функций, нормализация эмоциональной сферы. Больные, получавшие кортексин, после курса лечения жаловались на головные боли реже в 4,5 раза, на ухудшение памяти — в 4 раза, на нарушение сна и эмоциональную неустойчивость — в 1,5 раза.

Терапевтическое действие кортексина оценивали по результатам повторного клинического и электроэнцефалографического исследований после лечения, включавшего кортексин (20 чел.), и только традиционные средства (25 чел.). При применении кортексина у больных с глиомами головного мозга побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано.

На основании проведенных исследований можно сделать предварительный вывод о целесообразности использования терапии кортексином в комбинированном лечении больных с глиальными опухолями головного мозга. Таким образом, комбинированное лечение, включавшее удаление опухоли, воздействие на структуры миндалина и гиппокампа при антиконвульсантной терапии производными вальпроовой кислоты или несколькими антиэпилептическими препаратами, являлось оптимальным вариантом прекращения судорожных проявлений у больных с глиомами головного мозга с локализацией процесса в височной доле.

Реабилитация представляет собой систему государственных, медицинских, восстановительных, социально-экономических, профессиональных, педагогических и других мероприятий, направленных на предупреждение развития патологических процессов и состояний, приводящих к утрате трудоспособности, эффективное возвращение больных и инвалидов в общество и к социально-полезной деятельности. В Омской клинике неврологии и нейрохирургии при курации больных с глиомами головного мозга реабилитационный процесс начинается с момента поступления пациента в стационар проведением предоперационной подготовки, продолжается в раннем послеоперационном периоде путем

содействия возобновлению деятельности обратимо поврежденных образований (реституция), структурно-функциональному восстановлению целостности поврежденных тканей и органов (регенерация), замещению утраченных или недостаточных функций (компенсация). Механизмы указанных преобразований достигаются медикаментозными, кинезотерапевтическими методами, психотерапией. В промежуточном и отдаленном периодах восстановительные мероприятия определяются степенью катаплазии новообразования, характером хирургического или комбинированного лечения, состоянием гомеостаза пациента.

Разработка индивидуальных реабилитационных программ создает возможность наиболее полной самодостаточности пациентов. Приведенные выше методы медикаментозной коррекции, влияющие в конечном итоге на состояние соматической и неврологической адаптации, должны сочетаться с методами психотерапии, определяющими состояние психической адаптации. Единство проводимых медико-биологических и психосоциальных мероприятий, направленных на различные стороны патологических состояний, опосредованных через личность, можно отнести и к проблеме глиальных опухолей головного мозга.

Психотерапевтический подход начинается с создания психотерапевтического режима в лечебном учреждении. Предпринимаются методы рациональной, групповой, в том числе семейной психотерапии, аутотренинга, гипно- и наркопсихотерапии. Им предшествуют экспериментально-психологические методики определения уровня невротизации и психопатизации (УНП), отношения к своему заболеванию с помощью личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) с целью установления функционального диагноза, выявляющего особенности личности, способствующего обоснованию индивидуальных реабилитационных программ.

Параллельно с медикаментозными и психотерапевтическими воздействиями в промежуточном и отдаленном периодах лечения у больных с церебральными глиомами широко используются элементы трудотерапии, трудовой ориентации и переориентации. К методам кинезотерапии относятся упражнения на точность

и меткость движений, тренировка ходьбы в брусках, ходьба с преодолением препятствий. Тренировки сердечно-сосудистой системы осуществляются под руководством инструкторов ЛФК и начинаются с простых упражнений, например с орто- и клиностатических проб, велоэргометрического теста PWC-130 с определением регионального минутного пульсового объема кровотока грудной клетки и конечностей, систолического и ударного индексов, минутного объема сердца, показателей РЭГ, АД, пульса. С 1980 г. проводились тренировочные сборы и адаптированные спортивные соревнования для лиц, перенесших травмы и заболевания нервной системы, в которых приняли участие свыше 70 пациентов в отдаленном периоде лечения церебральных глиом с Эн преимущественно легкой степени. В Омске много лет существует клуб инваспорта «Омич», где инвалиды могут тренироваться круглогодично.

Таким образом, медикаментозные и другие методы воздействия в промежуточном и отдаленном периодах после хирургического или комбинированного лечения больных с глиомами головного мозга определяются спецификой

неврологической или соматической дисфункции. Наиболее часто используются гипотензивные, липолитические, антипаркинсонические, антипароксизмальные средства, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, иммуномодуляторы, медикаменты, оказывающие эффект при явлениях мышечного гипертонуса, вегетососудистой дистонии, гормональной недостаточности. Эффективными методами коррекции проявлений Эн у больных с глиомами головного мозга являются методы психо- и кинезотерапии, адаптированные виды спорта в виде тренировочных сборов и спортивных соревнований на региональном, республиканском и международном уровнях, а также профессиональная ориентация и переориентация инвалидов.

Поступила 20.03.07.

