

И.А.Хрипаченко, Е.П.Курапов, А.А.Малеев, Т.В.Демина,
Д.Ш.Хафизова, С.В.Москаленко

ВЛИЯНИЕ МАННИТОЛА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОИНФЕКЦИЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

У больных с нейроинфекцией оценивали проницаемость гематоэнцефалического барьера и эффективность антибактериальной терапии. В исследуемой группе (14 пациентов) в комплексе интенсивной терапии использовали маннитол из расчета 1,5 г/кг массы тела. 15 человек составили группу контроля. Существенных отличий в динамике лейкоцитоза венозной крови и цитоза ликвора в сравниваемых группах не установлено. Величина соотношения уровня белка в сыворотке крови и ликворе у больных, получавших маннитол, через сутки после начала лечения по сравнению с контролем была существенно ниже – 38,3 (33,2–81,5) против 51,2 (28,6–109,5) ($p=0,01$). Полученные данные свидетельствуют об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера под действием маннитола. Отсутствие различий в эффективности антибактериальной терапии, возможно, связано с тем, что антибиотики назначали без учета терапевтического окна для маннитола.

Ключевые слова: маннитол, гематоэнцефалический барьер, антибактериальная терапия, больные с нейроинфекцией.

Маннитол традиционно используют в комплексной терапии больных с критическими состояниями, обусловленными нейроинфекцией. Он является “золотым стандартом” в лечении отека мозга. Вместе с тем известно, что маннитол при парентеральном введении временно и обратимо изменяет (открывает) проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Этот эффект препарата широко используется в лечении больных с лимфомами мозга для улучшения эффективности регионарной химиотерапии (Rapoport S.I., 2000).

Цель работы – оценить влияние маннитола на проницаемость гематоэнцефалического барьера и эффективность антибактериальной терапии у больных с нейроинфекцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализировано 1156 историй болезни больных, получавших лечение в отделении интенсивной терапии для взрослых с инфекционной патологией центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка. У 29 пациентов отсутствовала сопутствующая патология и они отвечали критериям включения в исследование: соответствие стартовой антибактериальной терапии чувствительности

патогенов, выделенных при первичных культуральных исследованиях ликвора. Больные были распределены на две группы, сопоставимые по среднему возрасту и соотношению полов. Первую группу составили 14 человек (из них 9 мужчин, средний возраст – 30 (от 25 до 54 лет), у которых в 1-е сутки после госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) в комплексе терапии использовали маннитол из расчета 1,5 г/кг массы тела. Вторая группа, состоящая из 15 человек (из них 9 мужчин, средний возраст – 31 (от 23 до 52) год), служила контролем – этим больным в 1-е сутки после госпитализации в ОИТ маннитол не вводили.

Для оценки результативности антибактериальной терапии использовали динамику цитоза в пунктатах ликвора и лейкоцитоза венозной крови. О динамике проницаемости ГЭБ судили по величине соотношения концентрации белка в ликворе и сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладного пакета программ Statistica for Windows v7.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Достоверность отличий оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона для связанных выборок и критерия Манна–Уитни – для несвязанных. Достоверными считали отличия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные (при поступлении в ОИТ) показатели цитоза и соотношение лимфоцитов и нейтрофилов в пунктатах спинномозговой жидкости в сравниваемых группах больных статистически не отличались (табл.), хотя в группе больных, получавших маннитол, отмечена тенденция к большим значениям цитоза (величина медианы в 4 раза больше). Также не установлено статистически значимых отличий между группами в исходных показателях СОЭ, лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига.

Проницаемость ГЭБ не имела статистически значимых отличий в сравниваемых группах. Однако отмечена тенденция к большим значениям в

исследуемой группе. Так, значение медианы для соотношения концентрации белка в ликворе и сыворотке крови в 1,6 раза превышало контрольный показатель ($p > 0,05$).

Через сутки после начала лечения, при повторной пункции, в обеих группах больных отмечено снижение цитоза в ликворе: в исследуемой группе – в 1,7 раза, в контрольной – почти в 2,5 раза ($p > 0,05$).

Установлено, что в ликворе больных в этот срок меняется соотношение клеточного состава в окрашенном препарате осадка: в исследуемой группе – не существенно, в контрольной – происходит сдвиг в сторону лимфоцитов. Таким образом, различие в процентном соотношении нейтрофилов и лимфоцитов в сравниваемых группах больных становится статистически

Таблица 1. Динамика клеточного состава ликвора, венозной крови и соотношение уровня белка в ликворе и сыворотке крови у больных с нейроинфекцией, Median (25-75th Percentile)

Показатель	Группы больных	
	Маннитол (n=14)	Контроль (n=15)
<i>При поступлении</i>		
Цитоз, в 1 мкл	477 (64–1280)	117 (37-1707)
лимфоциты, %	20 (5–97)	15 (2-95)
нейтрофилы, %	80 (3–95)	85 (5-98)
СОЭ, мм/ч	29 (6–41)	22 (7-47)
Лейкоциты, Т/л	11,2 (8,1–17,5)	10 (5,8-17)
палочкоядерные, %	7 (5–26)	8 (6-16)
сегментоядерные, %	69 (55–73)	65 (56-71)
Белок в сыворотке крови /Белок в ликворе	124,6 (82,5–162,1)	78,3 (29,3-135,1)
<i>Через сутки</i>		
Цитоз, в 1 мкл	284 (45–779)	46 (15-331)
лимфоциты, %	32 (7–80)*	87 (53-93)
нейтрофилы, %	68 (20–93)*	13 (7-47)
СОЭ, мм/ч	27 (5–46)	14 (7-51)
Лейкоциты, Т/л	11,6 (8,1–16,3)	14,4 (6-17,6)
палочкоядерные, %	8 (7–11)	7 (4-13)
сегментоядерные, %	67 (64–72)	61 (56-71)
Белок в сыворотке крови /Белок в ликворе	38,3 (33,2–81,5)*	51,2 (28,6-109,5)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

значимым ($p < 0,05$). Доля лимфоцитов в ликворе контрольной группы в 2,7 раза выше, а нейтрофилов – в 5,2 раза меньше, чем в исследуемой группе.

Достоверных отличий в динамике показателей СОЭ, лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига через сутки от начала лечения не выявлено.

В обеих группах больных отмечено уменьшение величины соотношения концентрации белка в сыворотке крови и ликворе, что свидетельствует об увеличении проницаемости ГЭБ: в исследуемой группе – в 3,3 раза, а в контрольной – в 1,5 раза. Обнаруженные

различия статистически значимы: U-критерий Манна-Уитни – 3,2 (p=0,001).

ВЫВОДЫ

Включение в терапию маннитола оказывает влияние на степень проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Отсутствие ожидаемой динамики лейкоцитоза и цитоза ликвора, возможно, связано с небольшим количеством больных и наличием неконтролируемых факторов, а также с тем, что антибактериальная терапия проводилась без учета терапевтического окна для маннитола.

І.А.Хрипаченко, Е.П.Курапов, А.А.Малеєв, Т.В.Дьоміна, Д.Ш.Хафізова, С.В.Москаленко
ВПЛИВ МАНІТОЛУ НА ПРОНИКНІСТЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ З НЕЙРОІНФЕКЦІЄЮ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

У хворих на нейроінфекцію оцінювали проникність гематоенцефалічного бар'єра та ефективність антибактеріальної терапії. В досліджуваній групі (14 пацієнтів) використовували манітол з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла. 15 осіб склали групу контролю. Суттєвих розбіжностей у динаміці лейкоцитозу венозної крові та цитозу ліквору у порівнюваних групах не встановлено. Величина співвідношення рівня білка у сироватці крові та лікворі у хворих, які отримували манітол, через добу від початку лікування порівняно з контролем була значно нижчою – 38,3 (33,2–81,5) проти 51,2 (28,6–109,5) (p=0,01). Отримані дані свідчать про збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра під впливом манітолу. Відсутність різниць ефективності антибактеріальної терапії, можливо, пов'язана з тим, що антибіотики призначали без урахування терапевтичного вікна для манітолу.

Ключові слова: манітол, гематоенцефалічний бар'єр, антибактеріальна терапія, хворі з нейроінфекцією.

The blood brain barrier penetration was estimated by serum/cerebrospinal protein concentration ratio in two groups of neuroinfection patients. Efficacy of antibiotics therapy was estimated by cerebrospinal fluid (CSF) cytosis and venous leucocytosis dynamics. First group form of 14 patients, in which the mannitol was used in dose of 1.5 g/kg body mass. The second group form of 15 patients as control. There are no significant differences in venous leucocytosis and CSF cytosis in compared groups. Average of serum/CSF protein ratio was significantly lower in patients who received mannitol to compare control group – 38.3 (33.2–81.5) and 51.2 (28.6-109.5) accordingly, (p=0.01). Our findings testify to increasing of blood brain barrier permeability under mannitol influence. The absence of antibiotics therapy effectiveness differences maybe due to antibiotics administration without mannitol therapeutic window accounting.

Key words: mannitol, blood brain barrier, antibiotics therapy, neuroinfection.