

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Омская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

Говорова Наталья Валерьевна

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ
ТРАВМЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

14.00.16 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
д.м.н., профессор В.Н. Лукач
д.м.н., профессор В.В. Семченко

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
<i>Глава 1. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ И ЭКСТРАЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ</i> <i>ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ</i> <i>ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (современное состояние вопроса)</i>	14
1.1. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и её последствия	14
1.2. Патогенетические факторы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме	16
1.3. Роль вторичных нарушений микроциркуляции в исходе черепно-мозговой травмы	32
1.4. Контроль и возможные пути коррекции вторичных повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме	40
<i>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	50
2.1. Клинические группы	54
2.2. Методы клинико-лабораторных и инструментальных исследований	57
2.3. Морфологические методы	66
2.4. Статистический анализ	68
2.5. Дизайн исследования	69
<i>Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА</i> <i>ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА И ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО</i> <i>МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ</i> <i>ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ</i> <i>СТЕПЕНИ.</i>	71
3.1. Комплексная лабораторная характеристика основных систем жизнеобеспечения	71
3.2. Психоневрологический статус и электро- энцефалографический мониторинг	78
<i>Глава 4. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ С</i>	

БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ	86
<i>Глава 5. ДИНАМИКА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ И КРАНИОСПИНАЛЬНОГО КОМПЛАЙНСА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ</i>	<i>100</i>
<i>Глава 6. ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ</i>	<i>106</i>
6.1. Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки	106
6.2. Агрегационная активность тромбоцитов	108
6.3. Коагуляционный гемостаз	111
6.4. Система фибринолиза	112
6.5. Показатели вязкости крови	113
6.6. Взаимосвязи между состоянием антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и другими звеньями системы регуляции агрегатного состояния крови по данным корреляционного анализа	113
<i>Глава 7. АНАЛИЗ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ</i>	<i>118</i>
<i>Глава 8. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИ- СТИКА КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ</i>	<i>135</i>
8.1. МРТ характеристика поврежденного мозга	135
8.2. Патоморфология коры большого мозга	149
<i>Глава 9. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С</i>	

ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАБИЗОЛА	175
9.1. Общее состояние, психоневрологический статус и электроэнцефалографический мониторинг	177
9.2. Центральная гемодинамика	183
9.3. Внутричерепное давление и краниоспинальный комплайнс	191
9.4. Клинические примеры применения стабизола	193
<i>Глава 10. СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ МЕКСИДОЛА</i>	212
<i>Глава 11. ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА КОРРЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ. ГЕМОСТАЗА И ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ</i>	220
11.1. Определение группы риска пациентов по развитию несовместимых с жизнью осложнений и обоснование показаний к проведению коррегирующей интенсивной терапии	220
11.2. Стандартизация программы интенсивной терапии в остром периоде после черепно-мозговой травмы	225
<i>Глава 12. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</i>	235
ВЫВОДЫ	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	258

Список использованных сокращений

C_c – краниоспинальный комплайнс

FW – диастолическая волна наполнения сердца

LT max – процент прироста светопропускания плазмы при определении степени агрегации тромбоцитов

PVI – индекс давление-объем

PvO_2 – напряжение кислорода в венозной крови

$PaCO_2$ – напряжение углекислоты в артериальной крови делении степени агрегации тромбоцитов

R max – средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении скорости агрегации тромбоцитов

S – индекс симпатической активности

SAPS – Simplified Acute Physiology Score – упрощенная оценка острых функциональных изменений

SpO_2 – насыщение пульсирующего потока артериальной крови кислородом

SvO_2 – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом

SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

VO_2 – потребление кислорода

PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови

pHa – pH артериальной крови

P_o – ликворное давление

P_x – остаточное ликворное давление

A пал – амплитуда пульсации импеданса микрососудов пальца ноги

A рео – амплитуда пульсации импеданса аорты

A ЭЭГ – амплитуда электроэнцефалограммы

АД диаст – диастолическое артериальное давление

АД с – среднее артериальное давление

АД сист – систолическое артериальное давление

АОС – антиоксидантная система

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

ВЧД – внутричерепное давление

ВЧС – верхняя частота спектра колебаний электроэнцефалограммы

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВНС – диастолическая волна наполнения сердца

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИАААСС – индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки

ИАКАСС – индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки

ИДК – индекс доставки кислорода

ИП – индекс пациента (интегральный показатель импедансометрии)

ИФАСС – индекс фибринолитической активности сосудистой стенки

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МОК – минутный объем кровообращения

МРТ – магнитнорезонансная томография

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОН – полиорганная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

РАСК – регуляция агрегатного состояния крови

РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

СИ – сердечный индекс

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТВ – тромбиновое время

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХИ – Хиттер-индекс (показатель сократимости)

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В последнее время одной из основных причин повреждения мозга стала черепно-мозговая травма, которая сопровождается высокой летальностью и приводит к значительной инвалидизации пострадавших в посттравматическом периоде (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Annegers J.F., Coan S.P., 2000; Feinstein A., Rapoport M., 2000; Lye T.C., Shores ET AL., 2000; Wagner A.K. et al., 2000; Boswell J.E. et al., 2002; Leon-Carrion J. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Согласно доминирующей в настоящее время концепции, центральное место в повреждении нейронов мозга при тяжелой черепно-мозговой травме, как и при острой ишемии, принадлежит прогрессирующим нарушениям внутриклеточного кальциевого гомеостаза, глутаматергической сигнальной трансдукции и окислительному стрессу (Bazan N.G. et al., 1995; Siesjo B.K. et al., 1995; Koc R.K. et al., 1999; Shohami E. et al., 1999; Katsura K. et al., 2000; Kulkarni M., Armstead W.M., 2000; Lewen A. et al., 2000; Leker R.R., Shohami E., 2002).

Выше названные патогенетические факторы активируются сразу после травмы, а также вследствие развития вторичных посттравматических нарушений микроциркуляции мозга, обусловленных комплексом различных интра- и экстрацеребральных пато- и саногенетических факторов преимущественно ишемической природы (Siesjo B.K., Siesjo P., 1996; Ghajar J., 2000; Leker R.R., Shohami E., 2002). В результате этого, в течение длительного периода после травмы часть нейронов подвергается некротическому типу деструкции, часть – апоптозу, часть – дистрофическим и атрофическим изменениям, а сохранившиеся функционально активные нейроны перестраивают межнейронные отношения в результате активации механизмов репаративной нейропластичности (Семченко В.В. и др., 1999; Stroemer R.P. et al., 1995; Snider B.J. et al., 1999; Raghupathi R. et al., 2000; Zipfel G.J. et al., 2000;

Leker R.R., Shohami E., 2002). Последнее может носить как компенсаторно-восстановительный, так и патологический характер, превращаясь в механизм формирования патологических систем головного мозга (Крыжановский Г.Н., 1997, 1999).

Поэтому важной проблемой современной интенсивной терапии и нейрохирургии является предотвращение развития именно вторичных повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме (Гайтур Э. И., 1999; Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; Царенко С.В., 2005; Reed A.R., Welsh D.G., 2002). В связи с этим необходимо дальнейшее изучение патогенетических факторов нарушения кровоснабжения головного мозга, как основы вторичных повреждений, поиск новых подходов к контролю, профилактике и коррекции этих нарушений при черепно-мозговой травме.

Накоплен колоссальный экспериментальный материал и опыт лечения больных с инвалидизирующими травматическими повреждениями мозга (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Царенко С.В., 2003; Skell R.I. et al., 2000). Однако показатели летальности и инвалидизации у данных категорий больных за последнее время заметно не изменились и даже имеют тенденцию к росту (Berney J. et al., 1994; Boswell J.E. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Кроме того, характерные для посттравматического периода отдаленные последствия (Михайленко А.А. и др., 1993) делают прогноз при черепно-мозговой травме тяжелой степени неблагоприятным в подавляющем большинстве случаев (Annegers J.F., Coan S.P., 2000). Особенно это касается восстановления высших функций головного мозга и качества жизни (Dean S. et al., 2000; Kennedy M.R., Yorkston K.M., 2000; Lye T.C. et al., 2000; Rapoport M. et al., 2002).

У пациентов с ЧМТ физиологические и психоневрологические нарушения обусловлены объемом и локализацией первичного травматического повреждения, имеют корреляционные связи с морфофункциональным состоянием различных отделов головного мозга и

вторичными нарушениями микроциркуляции. Особенно четко это прослеживается при комплексных клинических исследованиях, включающих МРТ - характеристику структуры мозга (Kesler S.R. et al., 2000; Neumann-Haefelin T. et al., 2000; Rapoport M. et al., 2002; Schneider G. et al., 2002).

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости проведения исследования всех уровней регуляции мозгового кровотока и морфо-функционального состояния микроциркуляторного русла головного мозга после черепно-мозговой травмы. Особое внимание при этом необходимо уделять разработке и внедрению неинвазивных малотравматичных методов исследования, позволяющих выявлять вторичные нарушения церебрального кровотока и микроциркуляции головного мозга.

Цель исследования. Установить закономерности развития и пути коррекции вторичных повреждений головного мозга пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени и обосновать целесообразность клинического применения неинвазивной биоимпедансной технологии в прогнозе исхода их лечения.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ динамики показателей общего количества пострадавших, различных клинических форм тяжелой черепно-мозговой травмы, продолжительности лечения и его исходов в отделении реанимации МУЗ ГК БСМП №1 за 2001-2005 годы.

2. В ходе проспективного когортного исследования дать сравнительную оценку закономерностей изменения общего состояния, центральной гемодинамики и функционального состояния головного мозга у пациентов с благоприятным и летальным исходом после черепно-мозговой травмы тяжелой степени с помощью неинвазивной системы мониторинга «КЕНТАВР».

3. Определить закономерности изменения внутричерепного давления и краниоспинального комплайнса у пациентов с благоприятным и летальным исходом после черепно-мозговой травмы тяжелой степени.

4. Провести сравнительную оценку системы гемостаза, состояния про- и антиоксидантной систем организма пациентов с благоприятным и летальным исходом после черепно-мозговой травмы тяжелой степени.

5. С использованием биопсийного и аутопсийного материала дать морфо-функциональную характеристику микрососудистой сети перифокальной зоны коры большого мозга пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени.

6. Определить эффективность клинического применения стабизола при комплексном лечении пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени.

7. Оценить возможность коррекции состояния про- и антиоксидантной систем организма при черепно-мозговой травме тяжелой степени с помощью мексидола.

8. Разработать оптимальную тактику мониторинга и коррекции параметров гемодинамики и внутричерепного давления в остром периоде черепно-мозговой травмы тяжелой степени.

Научная новизна. Впервые проведена оценка эффективности использования неинвазивных методов определения параметров центральной гемодинамики, функциональной активности головного мозга и краниоспинального комплайнса пациентов для прогностической оценки риска развития вторичных нарушений микроциркуляции, дисфункции кислородтранспортной системы и отека-набухания мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы тяжелой степени. Выявлено, что использование неинвазивной биоимпедансной технологии мониторинга позволяет более точно характеризовать динамику изменения состояния сердечно-сосудистой системы в остром периоде и дать обоснованный прогноз исхода посттравматического периода. Показано, что развитие вторичных

нарушений микроциркуляции поврежденного мозга находится в прямой зависимости от состояния центральной гемодинамики и выраженности системных реакций организма на травматическое повреждение (шок, полиорганная недостаточность). Установлено, что внутричерепное давление и краниоспинальный комплайнс в остром периоде тяжелой ЧМТ лишь частично (слабые корреляционные связи) зависят от изменений системной гемодинамики. Использование стабизола и мексидола усиливает эту зависимость и позволяет более быстро нормализовать саногенетические механизмы регуляции за счет значительного увеличения краниоспинального комплайнса.

Практическая ценность. Результаты проведенного исследования показали целесообразность использования неинвазивной биоимпедансной технологии мониторинга системной гемодинамики в сочетании с оценкой функционального состояния мозга и краниоспинального комплайнса в остром периоде ЧМТ тяжелой степени для более точного прогноза динамики и исхода патологического процесса. Постоянный мониторинг с помощью системы «КЕНТАВР» позволяет осуществлять своевременную коррекцию состояния сердечно-сосудистой системы, а определение краниоспинального комплайнса – потенциальные возможности саногенетических механизмов регуляции мозгового кровообращения. Для практического использования системы неинвазивной биоимпедансометрии «КЕНТАВР» в остром периоде ЧМТ нами разработан алгоритм диагностики, который изложен в методических рекомендациях. Применение данного алгоритма диагностики, в сочетании со своевременной коррекцией системной гемодинамики и активной нейропротекторной терапией позволило эффективно использовать возможности отделения реанимации в лечении пациентов с тяжелой ЧМТ. Отмечены более раннее восстановление сознания и перевод на самостоятельное дыхание (с $9,5 \pm 5,6$ до $5,2 \pm 3,7$ суток; $p < 0,05$), а также

сокращение сроков пребывания больных в отделении реанимации ($15,6 \pm 5,6$ до $13,0 \pm 5,1$ суток; $p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование в комплексной диагностике неинвазивных методов биоимпедансометрии позволяет осуществлять точный контроль за состоянием системной гемодинамики и своевременно его корректировать. Наиболее информативными факторами риска летального исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ являются: снижение ударного объема сердца, артериального давления, пульсации импеданса аорты и микрососудов, содержания кислорода в крови, снижение индекса пациента и функциональной активности головного мозга.

2. Раннее использование стабизола и мексидола у пациентов в остром посттравматическом периоде способствует более быстрому восстановлению сознания, самостоятельного дыхания и сокращает сроки пребывания больных в отделении реанимации.

3. В остром периоде в зоне вторичных изменений головного мозга преобладают обратимые реактивные изменения микрососудов, характер и степень выраженности которых зависят от состояния очага первичного повреждения, церебральной и системной гемодинамики.

Апробация. Материалы диссертационной работы доложены на 4-й Международной конференции по функциональной нейроморфологии "Колосовские чтения 2002" (Санкт-Петербург, 2002), VIII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Омск, 2002), IV съезде физиологов Сибири (Новосибирск, 2002), Всероссийской научно-практической конференции (Ленинск-Кузнецкий, 2002, 2003), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии» (Омск, 2003), Российской научной конференции «Морфологические науки практической медицине» (Омск, 2004), IX съезде

Федерации анестезиологов и реаниматологов (Иркутск, 2004), научно-практической конференции «Сочетанная черепно-мозговая травма» (Омск, 2005), X съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, из них 12 в изданиях, рекомендованных ВАК, изданы методические рекомендации «Использование монитора «КЕНТАВР» для оценки гемодинамики в отделениях реанимации и интенсивной терапии» и монография «Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме» (Омск-Надым, 2003). Получена приоритетная справка по заявке на изобретение №2006107141 «Способ коррекции нарушений гемодинамики при тяжелой черепно–мозговой травме».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 283 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и результатов внедрения в практику. Фактические данные иллюстрированы 57 рисунками, 32 таблицами и 1 схемой. Список литературы включает 263 источника (100 отечественных и 163 иностранных авторов). Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

Глава 1. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ И ЭКСТРАЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (современное состояние вопроса)

1.1. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и её последствия

Несмотря на значительные достижения медицинской науки и улучшение качества оказания медицинской помощи, ЧМТ остается медицинской проблемой с высоким уровнем смертности и инвалидности. Наибольшая частота ЧМТ (1,5-4 на 1000 населения) приходится на лиц молодого и среднего возраста, общее число инвалидизированных больных при ЧМТ может сравниться с таковыми при инсульте. Частота смерти от ЧМТ – 9 на 100000 в год, что составляет 1% всех смертей. По долгосрочным прогнозам ожидается дальнейшее увеличение частоты и тяжести травматических повреждений мозга (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000).

Увеличение количества случаев ЧМТ связано с общей тенденцией роста травматизма в связи с развитием промышленности, интенсификацией производства, стремительным ростом автомобильного парка, стихийными бедствиями и высоким уровнем локальных военных конфликтов (Соколов В.А., 2006). По данным ВОЗ, травматизм, как причина смертности, занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В России смертность в результате травмы занимает второе место, а среди трудоспособного населения травматизм является ведущей причиной смерти (Харченко В.И. и др., 1998). Повреждения головы преобладают над всеми остальными видами механической травмы и составляют 30-40% по отношению к общему травматизму (Ярцев В.В. и др., 1995; Ермаков С.П. и др., 1995).

Частота черепно-мозговой травмы в различных странах колеблется от 89 до 281 на 100000 населения (Родионов К.Ф. и др., 1990; Рыбаков Г.Ф., 1992; Лихтерман Л.Б. и др., 1998; Fearnside M.R., Simpson D.A.,

1997). Проведенное институтом нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко изучение эпидемиологии острой ЧМТ в России, странах СНГ и Балтии показало, что частота её распространения составляет 4 на 1000 человек (Лихтерман Л.Б. и др., 1998). В России ежегодно получают повреждения головного мозга свыше 1200000 человек, из которых 50000 (4,2%) погибают и почти треть остается инвалидами. Общее количество инвалидов с различной степенью утраты трудоспособности достигает 57,8-85,5% пациентов (Кариев М.Х., 1990; Умарова Х.С., 1991; Боева Е.М., Гришина Л.П., 1991; Акшулаков С.К., Непомнящий В.П., 1993; Могулая О.В., 1993; Ярцев В.В. и др., 1995).

Общая летальность при ЧМТ составляет 4,1-12,6%, а при тяжелых формах – 30-70% (Лебедев Э.Д. и др., 1991).

В клинике стало больше появляться пациентов с грубыми дефектами психической деятельности, таких как: вегетативный статус, травматический апаллический синдром, акинетический мутизм. Это связано с успехами современной реаниматологии и требует изменения тактики ведения пострадавших (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000).

В настоящее время накоплен колоссальный опыт лечения больных с ЧМТ (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Царенко С.В., 2003; Skell R.L. et al., 2000). Однако показатели летальности и инвалидизации у данных категорий больных за последнее время заметно не изменились и даже имеют тенденцию к росту (Berney J. et al., 1994; Boswell J.E. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002). Особенно это касается детского травматизма (Chapman S.B., McKinnon L., 2000).

Прогноз при черепно-мозговой травме тяжелой степени в подавляющем большинстве случаев является неблагоприятным (Annegers J.F., Coan S.P., 2000). Особенно это касается восстановления высших функций головного мозга и качества жизни (Dean S. et al., 2000; Kennedy M.R., Yorkston K.M., 2000; Lye T.C. et al., 2000; Perino C. et al., 2001; Bashore T.R., Ridderinkhof K.R., 2002; Rapoport M. et al., 2002; Schretlen

D.J., Shapiro A.M.A., 2003; Henry J.D., Crawford J.R.A., 2004; Belanger H.G. et al., 2005; Frencham K.A. et al., 2005; Vakil E., 2005). В значительной степени последнее обусловлено развитием в посттравматическом периоде вторичных повреждений головного мозга (Кондаков Е.Н. и др., 2001).

Травма головного мозга является не только медицинской, но и важной социально-экономической проблемой. Расходы, связанные с лечением пациентов с ЧМТ, только в США достигают астрономической суммы – 50 миллиардов долларов в год. Значительная часть этой суммы тратится на пациентов с тяжелой ЧМТ (Rizzo M., Tranel D., 1996). Затраты на первичное лечение в стационаре пострадавшего с тяжелой ЧМТ превышают 150000 долларов, а с учетом последующей реабилитации пострадавших и социальные расходы они становятся еще больше (Bried I.M. et al., 1987).

Все выше сказанное свидетельствует о том, что в настоящее время многие проблемы, связанные с реанимацией, лечением и реабилитацией пациентов с ЧМТ не решены и еще долго останутся актуальными.

1.2. Патогенетические факторы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме

Широкое внедрение в клиническую практику методов прижизненной диагностики состояния мозга, применение современных методов нейромониторинга, а также новые данные, полученные при разработке экспериментальных моделей черепно-мозговой травмы, позволили выделить два вида повреждения мозга при ЧМТ – первичное и вторичное повреждение мозга (Гайтур Э. И., 1999; Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; Кондаков Е.Н. и др., 2001; Folkerth R.D., 2005; Rigg J.L. et al., 2005; Potts M.B. et al., 2006).

Первичное повреждение мозга является результатом непосредственного воздействия механической энергии, а вторичное повреждение возникает вследствие сложных и многообразных

механизмов, «запускаемых» с момента получения травмы. Под первичным повреждением мозга подразумевают непосредственное повреждение нейронов, сосудов и глии, которое происходит при воздействии механической энергии и приводит к многочисленным формам поражения мозга. К ним относятся: диффузное аксональное повреждение, ушибы и размозжения мозга, первичные внутричерепные кровоизлияния, множественные распространенные внутримозговые геморагии, контузии и разрывы ствола мозга. Все эти разнообразные первичные формы повреждения мозга условно подразделяют на два типа – очаговые и диффузные (Davis A.E., 2000; McGraw J., et al., 2001; Meythaler J.M. et al., 2001; Morganti-Kossmann M.C. et al., 2001; Sahuquillo J. et al., 2001; Vannucci R.C., Vannucci S.J., 2001; Golding E.M., 2002; Ommaya A.K. et al., 2002; Doppenberg E.M. et al., 2004; Gaetz M., 2004).

Факторы вторичного повреждения мозга подразделяют на внутричерепные и внечерепные. К внутричерепным факторам относятся внутричерепную гипертензию и отек-набухание мозга (Коновалов А.Н., 1998).

Внутричерепные факторы, в свою очередь, «запускают» биохимические каскады, приводящие к церебральной ишемии. Причем, ишемический компонент при ЧМТ длительное время недооценивался. В то же время по данным D.J.Graham et al. (1989), около 80-90% пострадавших, погибших вследствие ЧМТ, имели гистологическую картину, характерную для церебральной ишемии. Ишемические каскады при ЧМТ, приводящие к нейрональной гибели, имеют универсальную природу: это эксцитотоксический – свободнорадикальный – кальциевый механизмы, характерные для отсроченного нейронального некротического и апоптозного повреждения любого генеза (Семченко В.В. и др., 1999; Choi D.W., Rothman S.M., 1990; Choi D.W., 1994, 1995; Fiskum G., 2000; Raghupathi R. et al., 2000; Zipfel G.J. et al., 2000).

Основными факторами, определяющими развитие патологических процессов в мозге при ишемии, являются энергетический дефицит, накопление в ткани мозга лактата, ионов аммония, ацил-коэнзимов А, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, лизосомальных ферментов, некоторых аминокислот с выраженной физиологической активностью (нейромедиаторы, цитокины), перераспределение ионов (калий, натрий, кальций, хлор) и воды между вне- и внутриклеточными секторами, появление свободных радикалов и веществ, способных усилить образование свободных радикалов (Siesjo B.K., Bengtsson F., 1989; Bazan N.G. et al., 1995; Kristian T., Siesjo B.K., 1998; White B.C. et al., 2000).

Все это в совокупности приводит к повреждению не только нервных клеток, но и клеток сосудистой сети мозга. В результате нарушается интрацеребральная микроциркуляция, развивается отек-набухание мозга. В постишемическом периоде рециркуляция и реоксигенация параллельно с восстановлением метаболизма и функций мозга запускает и ряд патологических процессов, развертывающихся на всех уровнях структурно-функциональной организации головного мозга. В результате появляются новые, постишемические изменения, которые могут привести к выраженным нарушениям микроциркуляции и необратимому повреждению центральной нервной системы в результате активации механизмов некроза и апоптоза (Неговский В.А. и др., 1987; Семченко В.В. и др., 1999, 2003; Siesjo B.K., 1993; Bazan N.G. et al., 1995; Siesjo B.K. et al., 1995; Kristian T., Siesjo B.K., 1998; Koc R.K. et al., 1999; 1999; Shohami E. et al., 1999; Katsura K. et al., 2000; Kulkarni M., Armstead W.M., 2000; Lewen A. et al., 2000; White B.C. et al., 2000; Leker R.R., Shohami E., 2002).

Имеются данные о том, что основными сосудистыми механизмами поражения мозга вторичного генеза являются длительное сохранение и даже в отдельных случаях прогрессирование гипоксии смешанного типа, значительный дефицит перфузии мозга, несмотря на стабилизацию артериального давления, раннее развитие и длительное сохранение

сложных и разнонаправленных нарушений гемокоагуляции, проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (Золотокрылина Е.С., 1996). Все это связано с поражением эндотелия, агрегацией тромбоцитов, лейкоцитов в результате действия медиаторов воспаления – продуктов цикло- и липооксигеназного обмена арахидоновой кислоты (тромбоксан A_2 , простагландин, лейкотриены) (White B.C. et al., 1996).

Крайней степенью нарушения микроциркуляции в постишемическом периоде является развитие феномена “no-reflow”. В результате происходит мозаичное выключение кровотока в микроциркуляторном русле головного мозга и диффузно-очаговое некротическое селективное повреждение нейронной сети (Неговский В.А. и др., 1987; Семченко В.В. и др., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Ayata C., Ropper A.H., 2002).

Прогрессивное снижение мозгового кровотока сопровождается последовательно: снижением белкового синтеза (от 70-80 до 10 мл/100 г×мин⁻¹), селективной экспрессией генов быстрого реагирования (40-60 мл/100 г×мин⁻¹), появлением лактацидоза и цитотоксического отека ткани мозга (20-35 мл/100 г×мин⁻¹), энергетическим дефицитом и активацией механизмов эксайтотоксичности (10-20 мл/100 г×мин⁻¹), аноксической деполяризацией (<10 мл/100 г×мин⁻¹) и в течение 6-8 мин с момента развития острого нарушения кровотока – необратимым некротическим повреждением нейронов (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001).

При очаговом и в меньшей степени диффузно-очаговом повреждении мозга центральная зона максимального снижения мозгового кровотока (<10 мл/100 г×мин⁻¹) окружена более обширной ишемизированной зоной с уровнем мозгового кровотока 20-60 мл/100 г×мин⁻¹. В этой зоне нейроны сохраняют жизнеспособность от 3-6 часов до 3-7 суток. Однако, при более длительном дефиците кровотока в силу

активации механизмов апоптоза погибают и эти нейроны (Гусев Е.И., Сковцова В.И., 2001).

Первичное повреждение, сопутствующая ей церебральная ишемия и последующий энергетический дефицит клеток мозга инициируют развитие своеобразного патобиохимического глутамат-кальциевого каскада взаимосвязанных механизмов, в котором этап запуска (индукция) сменяется этапом усиления повреждающего потенциала (амплификация) и этапом конечных необратимых изменений клетки (экспрессии). Это касается всех типов клеток мозга, но в большей степени проявляется в селективно чувствительных нейронах (Lueg M.S. et al., 1996).

На структурно-функциональное состояние клеток микрососудистого русла влияют факторы, образующиеся в результате первичной деструкции нейронов, – танатотатины, нейтральные протеазы, фосфолипаза, эндонуклеаза, дериваты цикла арахидоновой кислоты (вазоактивные простагландины, тромбоксаны) и эндопероксидазы, которые диффундируют и способствуют агрегации клеток крови, повреждению гемокapилляров и, как следствие, развитию вторичных нарушений микроциркуляции (Siesjo B.K., 1999).

Имеются данные, свидетельствующие о том, что характер и степень повреждения микроциркуляторной сети мозга влияют на степень и динамику гибели нейронов в различных его отделах. В определенной степени селективная повреждаемость нейронов при ишемии связана со специфическими особенностями микроциркуляторной сети головного мозга (Bazan N.G. et al., 1995; Choi D.W., Koh J.Y., 1998; Kristian T., Siesjo B.K., 1998; Siesjo B.K. et al., 1999; White B.C. et al., 2000; Phillips L.L., Reeves T.M., 2001).

В первые минуты и часы после повреждения мозга любой этиологии запускаются патобиохимические реакции, которые протекают во всех основных клеточных пулах нервной ткани и вызывают нарушения структуры и функции нейронов, астроцитоз, микроглиальную активацию,

изменения нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Семченко В.В. и др., 1999; Гусев Е.И., Сковцова В.И., 2001).

С повреждением ГЭБ связаны явления отека-набухания головного мозга, который представляет собой состояние нервной ткани, характеризующееся повышенной гидратацией, выраженным перераспределением свободной и связанной воды между водными секторами мозга (Черний В.И. и др., 1997; Schwab M. et al., 1997; Shapira Y. et al., 1998; Кос R.K. et al., 1999; Rosenberg G.A., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A.H., 2002).

В патогенезе отека-набухания мозга ведущим звеном является повышение проницаемости сосудистых и клеточных мембран за счет увеличения содержания эндогенных катехоламинов, серотонина, гистамина, активации калликреин-кининовой системы, простагландин-тромбоксановой системы, перекисного окисления липидов, реализации аутоиммунных процессов. Эти изменения во многом определяют степень полноценности постинсультного восстановления микроциркуляции мозга и возможность эффективного лечения больных, перенесших ишемию мозга (Vaz R. et al., 1998; Shapira Y. et al., 1998; Rosenberg G.A., 1999; Кос R.K. et al., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A.H., 2002).

Нарушения проницаемости ГЭБ для макромолекул и клеток крови приводит к тому, что сывороточные белки экстравазата, образующегося в результате вазогенного отека мозга, накапливаются в окружающих клетках мозга. Причем это характерно для некротически и апоптозно измененных нейронов (Zhang J. et al., 1995; Ayata C., Ropper A.H., 2002).

Резорбция отека мозга согласно гидромеханическим законам осуществляется путем трансэндимального дренажа отечной жидкости в желудочки мозга, а также в результате активности астроглии и, возможно,

обратного пиноцитозного транспорта воды из ткани в сосуды мозга (Хэм А., Кормак Д., 1983; Шмидт Р., Тевс Г., 1985).

Важность развития отека поврежденного мозга определяется тем, что он может приводить к повышению внутричерепного давления до уровня, при котором нарушается микроциркуляция крови и появляется угроза развития вторичных микроциркуляторных нарушений и ишемической деструкции компонентов мозга (Кос R.K. et al., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A.H., 2002).

Нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистых функций, клеточного метаболизма, истощение биоэнергетики и ингибирование отдельных функциональных систем эндотелиоцитов в поврежденном мозге приводят к снижению выработки сосудистым эндотелием антитромбогенных субстанций и, как следствие, к эндотелиальной дисфункции (Luscher T.F., Barton M., 1997).

На фоне ультраструктурных нарушений микроциркуляторного русла и его дисфункции при ишемическом повреждении мозга имеют место нарушения ионного гомеостаза нейронов и глиальных клеток, которые структурно проявляются их отеком-набуханием (Shapira Y. et al., 1998; Hausmann R., Betz P., 2000; Frontczak-Baniewicz M. et al., 2000; Nagata K. et al., 2000).

Внутричерепное давление (ВЧД) повышено у всех пострадавших с тяжелой ЧМТ. Повышение внутричерепного давления имеет два важнейших последствия: во-первых, повышение сопротивления мозговому кровотоку, а во-вторых, развитие дислокации и вклинения мозга. При дислокации мозговое вещество прижимается к имеющимся внутри черепа костным и соединительнотканым выступам – серпу мозга, намету мозжечка, затылочному скату. Нарастание дислокации приводит к грыжевидному выпячиванию мозга под эти образования с ущемлением мозговой ткани. Развитие дислокации запускает один из важнейших

патологических кругов, ускоряющих и придающих необратимый характер церебральным повреждениям (Коновалов А.Н., 1998; Царенко С.В., 2003).

Дислокация приводит к сдавлению сосудов мозга, что вызывает нарушение проницаемости сосудистой стенки, развитие ишемии и гипоксии нейронов. Описанные процессы сопровождаются увеличением содержания воды в меж- и внутриклеточном пространстве, развитием интерстициального и цитотоксического отека. Нарастание отека мозга способствует увеличению объема внутричерепного содержимого с прогрессированием дислокации мозга, что замыкает порочный круг. Resnick D.K. et al. (1997) показано, что степень повышения ВЧД коррелирует с тяжестью состояния больного, оцениваемой по шкале комы Глазго.

Внечерепные факторы вторичного повреждения мозга – это артериальная гипотензия и гиповолемия, гипоксемия, гипер- и гипокания, электролитные нарушения, гипер- и гипогликемия, нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови и эндотоксемия. ЧМТ – представляет собой критическое состояние, характеризующееся тем, что параллельно с изменениями в головном мозге, которые являются доминирующими, развиваются серьезные изменения в других жизненно важных органах и системах. Наиболее значимыми и рано развивающимися являются изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах (Dominiko K.B., 1992; Kaufman H.H. et al., 1993; Matjasko M.J., 1994).

У пострадавших с ЧМТ в остром периоде часто выявляется гипердинамический тип реакции сердечно-сосудистой системы, проявляющийся артериальной гипертензией, тахикардией, а в некоторых случаях нарушениями ритма сердца. Причем выраженность этих сдвигов пропорциональна тяжести травмы. В основе гипердинамической реакции лежат гиперкатехоламинемия и резкое повышение тонуса симпатической нервной системы. Как было показано в клинических исследованиях, проведенных Clifton G.L. et al. (1983), уровень содержания катехоламинов

в крови у пострадавших с ЧМТ обратно пропорционален сумме баллов по шкале ком Глазго. Специальные исследования показали, что основным фактором развития артериальной гипертензии в остром периоде ЧМТ является повышение сердечного выброса и в меньшей степени общего периферического сосудистого сопротивления (Clifton G.L. et al., 1983, 1989).

Однако у больных с выраженной внутричерепной гипертензией или травмой ствола мозга ситуация может быть обратной. Причиной этого является включение рефлекса Кушинга – выраженное повышение систолического и диастолического АД за счет вазоконстрикции, обусловленной ишемией ствола мозга (Астраков С.В. и др., 2002).

Помимо этого, гиповолемия, обусловленная наружным или внутренним кровотечением, встречается у пострадавших с тяжелой ЧМТ (достаточно часто. При этом дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) часто недооценивается. У пострадавших с тяжелой ЧМТ, в особенности при повреждении стволовых и базально-диэнцефальных структур, выраженная гиповолемия может быть следствием нарушения регуляции сосудистого тонуса (Астраков С.В. и др., 2002). Указанные механизмы приводят к спазму пре- и посткапиллярных сфинктеров, формированию эритроцитарных «слаждей», нарушениям микроциркуляции, развитию ишемии внутренних органов. Ишемия легочной ткани вызывает нарушение мукоцилиарного транспорта, выработки сурфактанта, ишемия почек и печени приводит к дисфункции этих органов и последующим метаболическим расстройствам, ишемия желудочно-кишечного тракта повышает вероятность развития эрозий слизистых с развитием кровотечений. Гиповолемия обуславливает риск развития эпизодов артериальной гипотензии, снижения церебрального перфузионного давления, т.е. является одним из факторов вторичного ишемического повреждения мозга (Chesnut R.M. et al., 1993). В то же время объем и темп инфузионной терапии при ЧМТ традиционно ограничиваются из-за

опасений задержки воды, повышения капиллярного гидростатического давления и фильтрации жидкости, нарастания отека мозга и повышения ВЧД (Томассино К., 1998).

Традиционным подходом к назначению инфузионных сред в практике интенсивной терапии является сочетание коллоидных и кристаллоидных растворов. Считается, что коллоиды должны составлять от 30 до 60% от общего объема вводимой жидкости. Объяснением служит гипотеза Старлинга, согласно которой онкотическое давление является силой, удерживающей жидкость в сосудистом русле и предупреждающей ее переход в интерстициальное пространство, что обеспечивает поддержание объема циркулирующей крови и купирование гиповолемии.

Большое значение среди белково-коллоидных перепаратов придается естественным белкам, особенно альбумину, который осуществляет транспортные функции в организме и имеет большой размер молекулы, что важно для поддержания онкотического давления. Однако в последнее время установлено, что при критических состояниях вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки ни белки, ни коллоиды не удерживаются в сосудистом русле дольше, чем несколько часов (Valery C.R., 1993). Далее они выходят в интерстициальное пространство, где постепенно подвергаются расщеплению. Создаваемое ими онкотическое давление привлекает воду уже не в сосудистое русло, а в интерстиций легких, почек, печени, селезенки и т.д. Возникающий отек этих органов приводит к их функциональной недостаточности.

Ранее с целью коррекции гиповолемии у больных с ЧМТ использовали препараты декстрана. В настоящее время в этой связи интерес представляют коллоидные растворы на основе гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК), которые имеют ряд особенностей и преимуществ по сравнению с плазмозамещающими растворами иного происхождения. В частности, препараты ГЭК предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости

капилляров (Guide B. et al., 1994; Lagner A.N. et al., 1990). Молекулы ГЭК способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью капилляров. Растворы ГЭК не вызывают экспрессии поверхностных антигенов моноцитов периферической крови человека, тем самым не нарушают нормальных проявлений реакций иммунитета (Deschner N. et al., 1997; Nohe B. et al., 1997).

Оценка системы дыхания у пострадавших с ЧМТ имеет большое значение по ряду причин. Во-первых, у пострадавших с ЧМТ в остром периоде травмы имеет место целый ряд факторов как легочной, так и нейрогенной природы, приводящих к дыхательной гипоксии. Во-вторых, даже непродолжительный период гипоксии и гиперкапнии у пострадавших с ЧМТ может вызвать декомпенсацию интракраниальной системы (дислокация, вклинение) или формирование вторичных очагов поражения мозга.

Известно, что ЧМТ, как и большинство критических состояний, сопровождается нарушением недыхательных функций легких. Это связано с тем, что легкие выполняют функции фильтра, который задерживает массу биологически активных веществ, агрегаты тромбоцитов, «обломки» эритроцитов и т.д. (Зильбер А.П., 1989).

Причины острой дыхательной недостаточности при тяжелой ЧМТ условно можно разделить на легочные и нейрогенные. К легочным причинам относятся аспирационные осложнения и пневмонии. Нейрогенные причины острой дыхательной недостаточности связаны с развитием патологических дыхательных ритмов и нейрогенным отеком легких. Патологические дыхательные ритмы (паттерны дыхания) встречаются у больных с первичным травматическим поражением ствола мозга или при выраженной внутричерепной гипертензии на грани дислокации и вклинения. В любом случае это является прогностически неблагоприятным симптомом (Frost E.A.M., 1979).

С целью профилактики гипоксии, а также для предупреждения вторичных повреждений мозга у всех пациентов, находящихся в сопоре и коме, используют интубацию трахеи и ИВЛ. С клинической точки зрения показанием к ИВЛ служит не только дыхательная, но и церебральная недостаточность (Молчанов И.В., 2002; Царенко С.В., 2003). Целью проведения ИВЛ является нормокапния (PaCO_2 – 36-40 мм рт. ст.) и достаточная оксигенация (насыщение гемоглобина кислородом в оттекающей от мозга крови не менее 60%).

В физиологических условиях парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) является наиболее важным внешним фактором, влияющим на мозговой кровоток. Увеличение PaCO_2 на 1 мм рт. ст. влечет за собой мгновенное повышение мозгового кровотока на 1-2 мл/100 г/мин, уменьшение PaCO_2 приводит к эквивалентному снижению мозгового кровотока (Морган Д.Э., Михаил М.С., 2000; Равуссин П., 1995). Этот эффект опосредуется через pH цереброспинальной жидкости и вещества мозга. Поскольку углекислый газ, в отличие от ионов, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, то на мозговой кровоток влияет именно острое изменение PaCO_2 , а не концентрация карбонат-аниона. Указанный эффект гипокапнии является обратимым, так как уже через 24-48 ч после начала гипокапнии развивается компенсаторное изменение концентрации карбонат-аниона в цереброспинальной жидкости. Кроме того, снижение мозгового кровотока при гипокапнии не сопровождается снижением потребления кислорода мозгом, что может усугубить ишемию мозга (Sheinberg M. et al., 1992, 1998). В ряде работ (Cold G.E. et al., 1977; Cold G.E., Jensen F.T., 1978; Fieschi C. et al., 1978) было показано, что при ЧМТ может нарушаться реактивность мозгового кровотока на изменение PaCO_2 . J.Berre et al (1998) показали прогностическую значимость CO_2 -реактивности при ЧМТ: при сохраненной CO_2 -реактивности летальность составляла менее 50%, а при нарушенной увеличивалась до 88%. Поэтому в интенсивной терапии

мозговой недостаточности целесообразно использовать только кратковременную (не более 4-6 ч) и умеренную гипервентиляцию (PaCO_2 не ниже 30 мм рт. ст.). Применение выраженной и длительной гипервентиляции может усугубить ишемию и отек головного мозга (Заболотских И.Б. и др., 2002).

Нарушения водно-электролитного обмена являются одним из экстрацеребральных факторов вторичного повреждения мозга при ЧМТ. Головной мозг представляет собой центральное звено в регуляции водно-электролитного обмена. При ЧМТ создаются условия для своеобразного «порочного круга»: непосредственно травматическое повреждение мозга и сопутствующие этому вторичные факторы (отек мозга, внутричерепная гипертензия) способны вызвать нарушения водно-электролитного обмена. В свою очередь, развивающиеся нарушения водно-электролитного обмена могут стать патогенетическими факторами вторичного повреждения мозга. Наиболее значимыми из возможных нарушений являются гипонатриемия, гипернатриемия, а также связанные с ними гипо- и гиперосмолярность.

Гипонатриемия в остром периоде тяжелой ЧМТ характеризуется снижением содержания натрия в плазме менее 135 ммоль/л. Возможные причины этого – синдром избыточной секреции антидиуретического гормона, церебральный синдром солевого истощения, солевое истощение на фоне применения осмотически активных растворов. Вне зависимости от причины гипонатриемия и гипоосмолярность (осмолярность плазмы менее 280 мосмоль/л) являются факторами вторичного повреждения мозга. Снижение уровня натрия и осмолярности ведет к дополнительному накоплению жидкости в поврежденных участках мозгового вещества, куда она устремляется по осмотическому градиенту. Следствием этого является нарастание отека мозга, увеличение ВЧД, углубление очаговой и общемозговой симптоматики, возможное появление судорожного синдрома (Вахницкая В.В. и др., 2002).

При тяжелой ЧМТ возможно также развитие гипернатриемии и гиперосмолярности. Причинами этих нарушений может быть применение гипертонических растворов хлорида натрия, а также различные состояния, при которых происходит значительная потеря воды, включая посттравматический несахарный диабет, нефрогенный врожденный (или приобретенный) несахарный диабет. Причем, развитие выраженной гипернатриемии (более 155 ммоль/л) и гиперосмолярности плазмы (более 340 мосмоль/л) связывают с высокой летальностью (Гайтур Э.И. и др., 1996; Binygham W.F., 1986).

ЧМТ, особенно тяжелая, неизбежно сопровождается выраженной эндокринно-метаболической реакцией. В целом реакция метаболизма на ЧМТ характеризуется в остром периоде выраженным сдвигом в сторону катаболизма.

Гипергликемия, которая диагностируется у большинства пострадавших с тяжелой ЧМТ, свидетельствует о нарушении углеводного обмена. Согласно данным A.M.Lam et al. (1991) выраженность гипергликемии коррелирует с тяжестью травмы, оцениваемой по ШКТ, а также дальнейшими исходами. Развитие гипергликемии связано с состоянием, получившим название «стресс–индуцированный инсулинорезистентный сахарный диабет». Основными механизмами, приводящими к его развитию, являются – гиперактивация симпатического звена вегетативной нервной системы, гиперкатехоламинемия, высокий уровень контринсулярных стрессовых гормонов. Эти сдвиги подавляют секрецию инсулина, активируют гликолиз, гликогенолиз, липолиз и неоглюкогенез. Будучи исходно саногенной защитной реакцией, направленной на обеспечение организма энергетическим субстратом, выраженная и персистирующая гипергликемия является прогностически неблагоприятным фактором, а возможно, одним из факторов в патогенетической цепи вторичного нейронального повреждения. Так ранее была экспериментально доказана способность гипергликемии существенно

отягощать течение острой ишемии головного мозга (De Salles A.A. et al., 1987).

Липолиз и протеинолиз активируются наряду с распадом гликогена в рамках общей метаболической реакции на травму. Было показано, что чем тяжелее травма, тем более выражены процессы распада эндогенного белка, а между выраженностью протеинолиза и неблагоприятными исходами существует зависимость (Clifton G.L. et al., 1989). По срокам развития метаболическая реакция «стартует» с момента травмы, и, при условии неосложненного течения травматической болезни, выраженность ее уменьшается к концу первой недели. Интересно, что по степени выраженности метаболической реакции пострадавшие с тяжелой ЧМТ близки к пострадавшим с термическими поражениями от 20 до 49% поверхности тела.

Эндотоксикоз при ЧМТ связан с появлением патогенных продуктов, а также с избыточным накоплением продуктов нормального метаболизма. Повреждение мозга запускает каскад воспалительных клеточных реакций, и сама травма мозга является ключевым фактором в развитии острой посттравматической воспалительной реакции. Как показали экспериментальные исследования, повышенная экспрессия цитокинов, таких как, туморнекротический фактор и интерлейкин-1, появляется при тяжелой травме в первые 4 часа в поврежденной коре головного мозга (Holmin S., Mathiesen T., 2000). Развитию вторичных посттравматических повреждений и дисфункции мозга способствует также и апоптоз клеток (Семченко В.В. и др., 2003; Choi D.W., 1996; White B.C. et al., 2000; Beer R., Franz G., Schopf M., 2000; Raghupathi R. et al., 2000; Yu S.P. et al., 2001; Leker R.R., Shohami E., 2002; Rollins S. et al., 2002; Zhang X. et al., 2002).

Тяжелая ЧМТ сопровождается накоплением в ликворе токсичных для центральной нервной системы метаболитов, появляющихся в результате деструкции мозговой ткани и кровоизлияния в субарахноидальное пространство. С появлением в спинномозговой

жидкости олигопептидов, оксигемоглобина, билирубина и серотонина связывают нарушение тонуса внутримозговых сосудов и ишемию головного мозга (Макаров А.Ю., 1984).

Для острого периода ЧМТ характерно сочетание дисфункции центральных звеньев системы РАСК, регулирующей ответ противосвертывающих систем крови на тромбинемии, активация свертывающей системы крови и снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки. Указанные изменения являются основным патогенетическим факторами нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови с активацией первой, истощением и депрессией второй (Семченко В.В. и др., 2003).

Коагулопатия в остром периоде тяжелой ЧМТ характеризуется развитием определенных гемостазиологических синдромов: синдром снижения тромборезистентности сосудистой стенки, синдром повышения агрегационной активности тромбоцитов, синдром активации коагулянтного звена гемостаза, синдром повышения вязкости крови. Указанные синдромы наиболее выражены на 3-5-е сутки после травмы (Чурляев Ю.А. и др., 2003; Семченко В.В. и др., 2003). Все это свидетельствует о том, что при тяжелой ЧМТ развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) является типичным проявлением нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Грубые нарушения в системе РАСК приводят к нарушению церебральной микроциркуляции и, как следствие, к снижению перфузии мозга. (Неговский В.А., Мороз В.В., 1999; Biegelsen E.S., Loscatzo J., 1999; Simon B.C. et al., 1999).

Активация протеолитических процессов в ЦНС представляет собой один из патогенетических факторов, определяющих течение и исход тяжелой ЧМТ, поскольку происходит гиперпродукция протеиназ в очагах ушиба и дополнительное поступление крови в ликвор вследствие

увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Направленность протеолитических процессов в ЦНС при данной патологии отражает изменение такого протеолитического фермента как плазминоген/плазмин. Повышение содержания плазминогена/плазмина в ликворе в первые трое суток после травмы в 96% наблюдается при летальном исходе (Чурляев Ю.А. и др., 1996; Никифорова Н.В., 2004).

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что независимо от причины повреждения головного мозга в посттравматическом периоде развиваются вторичные патологические процессы, которые во многом определяют исход как ЧМТ, так и ее восстановительного периода. Адекватность коррекции механизмов вторичного повреждения головного мозга определяет глубину неврологического дефицита, непосредственно не связанного со степенью первичного поражения мозга.

1.3. Роль гемодинамических факторов и вторичных нарушений микроциркуляции головного мозга в исходе черепно-мозговой травмы

Известно, что ауторегуляции мозгового кровотока осуществляется посредством нейрогенных (барорецепторы внутренних сонных артерий и яремных вен), миогенных (механорецепторы сосудистой стенки - феномен Остроумова–Бейлисса) и метаболических механизмов (вазоактивные метаболиты – H^+ , CO_2 , аденозин, оксид азота; специализированные соединения – K^+ - ионные каналы, простаглицлины, эндотелины, гиперполяризующий фактор эндотелиоцитов и др.). Первые две группы механизмов обеспечивают поддержание стабильного кровотока путем регуляции притока или (и) оттока крови, а метаболические механизмы осуществляют поддержание кровотока при сниженном притоке крови к мозгу за счет его функционального перераспределения. Третья группа механизмов ауторегуляции тесно связана с состоянием эндотелия сосудов мозга – эндотелий-зависимые механизмы (Frank M. et al., 1998).

Любое повреждение головного мозга нарушает реакцию кровеносных сосудов на различные стимулы и изменяет действие эндотелий-зависимых вазоактивных факторов. Так, после реперфузии блокируются механизмы, приводящие к расширению мелких артерий мозга в ответ на действие ацетилхолина. Это связано с формированием реактивных радикалов кислорода, которые блокируют эндотелий-зависимые механизмы дилатации мелких артерий мозга. Активация супероксиддисмутазы и каталазы восстанавливает эти механизмы (Nelson C.W. et al., 1992; Liu S.F. et al., 1996; Cipolla M.J. et al., 1997).

Установлено, что важнейшим патогенетическим звеном повреждения мозга после острой ишемии или механической травмы являются вторичные нарушения микроциркуляции, дисфункция и недостаточность ГЭБ (Adelson P.D. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998; Rosenberg G.A., 1999; Beaumont A. et al., 2000).

В результате острой ишемии мозга (особенно на фоне механического повреждения сосудистой стенки) снижается регуляторная, барьерная роль ГЭБ, увеличивается проницаемость для макромолекул и клеток крови (нейтрофилы, моноциты) (Moreno-Flores M.T. et al., 1993; Adelson P.D. et al., 1998; Holmin S. et al., 1998; Vaz R. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998; Hausmann R., Betz P., 2000).

Необходимо отметить, что в развитии вторичных повреждений ГЭБ имеет место локальный и системный воспалительный ответ организма (Moreno-Flores M.T. et al., 1993; Adelson P.D. et al., 1998; Holmin S. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998).

Присоединение воспаления и выраженные вторичные нарушения микроциркуляции свидетельствуют о том, что реакцию сосудистой сети мозга на повреждение любого генеза нужно рассматривать как процесс, при котором наряду с прямым эффектом повреждающего агента большую роль играет результат ответа организма на воздействие. Повреждающие факторы (кровоизлияние, ишемия и ишемия-реперфузия, механическая,

травма, инфекция), активируют макрофаги, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток, развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и является составляющей развития синдрома полиорганной недостаточности (Семченко В.В. и др., 2003; Marmarou A. et al., 2000).

При этом основную роль в повреждении сосудистой стенки играют цитокины (через эффекторные системы клеток), нейтрофильные лейкоциты (радикалы кислорода, протеолитические ферменты), цитолитические Т-лимфоциты и лимфокинактированные клетки (кислороднезависимые механизмы). В результате их действия активируется циклоксигеназный и липоксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты с развитием цитокининдуцированного васкулита. Главным объектом токсических эффектов цитокинов является эндотелий сосудов (Возианов А. Ф., Бутенко А.К., 1988).

Адгезивные молекулы, цитокины и лейкоцитарные хемоаттрактанты, выделяющиеся в зоне ГЭБ, стимулируют мобилизацию периферийных воспалительных клеток и их инфильтрацию в мозг. Посредством производства множества провоспалительных медиаторов эндотелиальные клетки мозга активно участвуют в процессах капиллярного стаза и инфильтрации лейкоцитов. Внешние стимулы (цитокины, гипоксия) активируют эндотелиальные клетки и они начинают продуцировать различные биологически активные вещества с вазоактивными и провоспалительными свойствами (продукты арахидоновой кислоты, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов). Эти метаболиты активируют тромбоциты и нейтрофилы, усиливают их адгезию к эндотелию, снижают уровень локального мозгового кровотока, ухудшают реологические свойства крови и увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Ишемизированные эндотелиальные клетки экспрессируют и выделяют биологически активные воспалительные цитокины и хемокины, что облегчает адгезию к ним

лейкоцитов и инфильтрацию ткани мозга (Иванов Е.П., 1991; Люсов В.А. и др., 1993; Новиков В.С., 1996; Зубаиров Д.М., 2000; Faraci F.M., 1993; Pousset F., 1994; Biegelsen E.S., Loscalzo J., 1999; Trembovler V. et al., 1999; Mesenge C. et al., 2000; Gahm C. et al., 2002).

При активации вышеперечисленных механизмов поврежденные эндотелиальные клетки могут сокращаться или лизироваться, отделяться от базальной мембраны. Значительная отслойка эндотелия без лизиса клеток под действием эндотелиально-матриксного взаимодействия может приводить к обнажению сосудистой стенки (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995).

В результате действия тромбина, гистамина, лейкотриена C₄, фибриногена и некоторых других биологически активных веществ происходит стимуляция неповрежденных эндотелиальных клеток. Благодаря этому активированные эндотелиоциты продуцируют вещества, способствующие сокращению гладкомышечных клеток и приводящие к вазоконстрикции (эндотелины, тромбоцитарный фактор роста, тромбоксан A₂, фактор активации тромбоцитов), снижается синтез простациклина и оксида азота, что приводит к нарушению физиологического равновесия между вазоконстриктивными и вазодилатирующими субстанциями в пользу первых (Zhang J. et al., 1995; Hausmann R., Betz P., 2000).

Кроме того, активация эндотелиоцитов повышает концентрацию свободного цитоплазматического кальция, приводящую к сокращению эндотелиальных клеток и их отдалению друг от друга, повышению сосудистой проницаемости. Увеличение сосудистой проницаемости структурно проявляется сокращением эндотелиальных клеток, реорганизацией цитоскелета и контактов этих клеток, повреждением эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой, или отслойкой эндотелия без лизиса. Это приводит к несостоятельности ГЭБ, запуская механизмы вторичного повреждения мозга (Ганнушкина И.В., 1974, 1981; Горбунов В.И., 1996; Семченко В.В. и др., 1999).

Активация эндотелиоцитов является важнейшим патогенетическим фактором, лежащим в основе развития постишемической гемостазиопатии. В остром периоде имеет место воспалительная реакция вокруг некротических очагов с локальной активацией эндотелиоцитов, принимающая на более поздних этапах генерализованный характер. Чрезмерная активация эндотелия на значительном протяжении сосудистого русла обуславливает нарушение физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови в пользу первой и реализуется в ДВС-синдром. Другим возможным фактором, изменяющим функциональное состояние эндотелиоцитов, может быть их частичное или тотальное повреждение, также приводящее к смене антитромбогенного потенциала сосудистой стенки на тромбогенный. Тот или иной вариант обусловлен лишь интенсивностью воздействия причинного фактора (Зубаиров Д.М., 2000; Семченко В.В. и др., 2003).

Следовательно, основной причиной эндотелиальной дисфункции при ишемическом и травматическом повреждении мозга является системное повреждение сосудистого эндотелия, максимально выраженное в церебральных гемокapиллярах. По литературным данным, к повреждающим микрососуды факторам следует отнести: развитие синдромов эндогенной интоксикации и водно-электролитных нарушений, системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, тромбоцитопению и повышение вязкости крови. Для острого постишемического периода характерно снижение антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия, его антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической функций (Неговский и др., 1987; Семченко В.В. и др., 1999, 2002; Воинов А.Ю. и др., 2002; Faraci F.M., 1993).

В многочисленных исследованиях (Воинов А.Ю. и др., 2002; Faraci F.M., 1993; Plateel M. et al., 1995) показана ведущая роль эндотелиальной дисфункции, нарушения физиологического равновесия между системами

первичных антиагрегантов и факторами, индуцирующими процессы агрегации тромбоцитов, в пользу последних, с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. С одной стороны, нарушаются процессы синтеза и экспрессии эндотелиоцитами основных первичных антиагрегантов оксид азота и простациклин, а, с другой стороны, эндотелий приобретает тромбогенные свойства, инициируются процессы контактной активации тромбоцитов коллагеном, активируется синтез и выброс в сосудистое русло поврежденными эндотелиоцитами индукторов адгезии и агрегации тромбоцитов - тромбоксан A_2 , фактор активации тромбоцитов, АДФ и фактор Виллебранда.

Обнажение коллагена, выработка поврежденными эндотелиоцитами фактора активации тромбоцитов, тромбоксана A_2 , АДФ и фактора Виллебранда, приобретение поврежденной сосудистой стенкой положительного заряда, с одной стороны, и нарушение процессов синтеза и экспрессии оксида азота и простациклина, с другой, лежат в основе активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, присущей для поврежденного мозга. Накопление в сосудистом русле недоокисленных продуктов метаболизма, медиаторов воспаления, гиперкатехоламинемия, высокий уровень тромбинемии и замедление кровотока, характерные для острого периода, также вносят свой вклад в активацию тромбоцитарного звена гемостаза (Баркаган З.С., 1998; Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 2003).

В поврежденном мозге имеется сочетание стимуляции сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в условиях, когда самоограничение гемокоагуляции затруднено из-за поломки нейрогуморальных механизмов регуляции свертывания крови. Нарушение антитромбогенных функций сосудистой стенки и истощение противосвертывающей системы лежат в основе нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами и являются причиной развития ДВС-

синдрома у пациентов с травматическим повреждением головного мозга. Основной вклад в его формирование вносят снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и приобретение ею тромбогенных свойств. При этом участие сосудистой стенки в данном процессе двояко: генерализованное повреждение сосудистого эндотелия является пусковым звеном внутрисосудистой гемокоагуляции или может быть вторичным при пассивном поступлении в кровоток тромбопластина и его активаторов, нарушении реологических свойств крови, повреждении и дефиците тромбоцитов (Баркаган З.С., 1998; Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 2003).

Имеющиеся литературные данные позволяют расценивать ДВС как синдром системного повреждения сосудистого эндотелия в результате генерализованной реакции организма на воздействие (синдром системного воспалительного ответа) и как предшественник полиорганной недостаточности (Зубаиров Д.М., 2000; Макацария А.Д. и др., 2002).

При массивном повреждении ткани мозга, свойственном ЧМТ тяжелой степени, к числу наиболее характерных черт ДВС-синдрома следует отнести его тромбоишемический характер, обусловленный истощением противосвертывающей системы, происходящим на фоне низкой антитромбогенной активности сосудистой стенки и активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Ключевым звеном в патогенезе синдрома посттравматической полиорганной недостаточности являются расстройства микроциркуляции, которые обусловлены ДВС-синдромом, ухудшением реологических свойств крови, вазоконстрикцией. Причем ведущее значение в их развитии имеет системная эндотелиальная дисфункция. Действие гуморальных факторов приводит к повреждению эндотелия сосудов с нарушением сосудисто-тканевых барьеров, что играет важную роль в органических морфологических изменениях и органических дисфункциях, характерных для данного синдрома (Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В., 1995).

Максимально выраженные нарушения гемокоагуляции после повреждения мозга приходятся на 3-7-е сутки и по срокам совпадают с пиком отека мозга (Гурвич А.М., 1986; Квитицкий-Рыжов Ю.М., 1988; Коновалов А.Н., 1998).

Одной из основных причин, вызывающих резкое повышение проницаемости ГЭБ для макромолекул и развитие вазогенного отека мозга, в настоящее время считают микроэмболизацию мозговых сосудов микротромбами и клеточными агрегатами (Rosenberg G-A., 1999).

Именно нарушения церебральной гемодинамики, обусловленные блокадой микроциркуляторного русла и ангиоспазмом, а также грубые нарушения гомеостаза, лежат в основе механизмов вторичного повреждения мозга после ЧМТ (Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 1999, 2003).

Наиболее грубые повреждения сосудистого русла головного мозга сочетаются с максимально выраженными нарушениями системы регуляции агрегатного состояния крови и характерны для неблагоприятного исхода посттравматического периода. Вероятно, в процессе развития гемостазииопатии после тяжелого травматического повреждения головного мозга формируется своеобразный порочный круг: «повреждение эндотелия → усиление тромбообразования и свертывания → повышение вязкости крови → еще большее повреждение эндотелия». Разорвать этот порочный круг можно, только воздействуя на все звенья системы регуляции агрегатного состояния крови, церебрального кровотока и центральной гемодинамики.

В настоящее время механизмы вторичного повреждения мозга, развивающиеся при воздействии внутричерепных и внечерепных факторов, можно рассматривать как потенциально обратимые (Гайгур Э.И., 1999; Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; Семченко В.В. и др., 2003). Их раннее выявление и устранение – основная цель мероприятий

интенсивной терапии у больных с ЧМТ и возможный путь снижения летальности.

Таким образом, литературные данные свидетельствует о выраженных изменениях структурно-функционального состояния сосудистой сети головного мозга, церебральной и центральной гемодинамики при ЧМТ и в посттравматическом периоде. Совокупность имеющихся в настоящее время данных позволяет понять глубинные механизмы повреждения и восстановления регуляции мозгового кровотока при ЧМТ. Однако работ, касающихся комплексного сравнительного изучения закономерностей повреждения и восстановления сосудистой сети головного мозга, состояния церебрального кровотока и центральной гемодинамики, нет.

1.4. Контроль и возможные пути коррекции вторичных повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме

Стратегия и тактика интенсивной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме должна строиться на основании закономерностей течения «травматической болезни» головного мозга. Многокомпонентность патогенетических факторов, полисистемность компенсаторных реакций, развивающихся в ответ на тяжелое повреждение мозга, не позволяют надеяться на тот факт, что воздействие на одно или несколько патологических звеньев позволит оборвать посттравматические изменения в центральной нервной системе (Полушин Ю.С., Щеголев А.В., 2002). Основная стратегическая задача заключается в сокращении зоны повреждения за счет контроля за естественными саногенными механизмами (хирургическая санация, нормализация ауторегуляторной способности мозгового кровотока, медикаментозные средства и т.п.). Все это должно проводиться одновременно с уменьшением патогенной роли вторичных внутричерепных и внечерепных осложнений.

Для рационального проведения мероприятий интенсивной терапии пострадавшие с ЧМТ нуждаются в комплексной оценке состояния, которая осуществляется на основе:

1) контроля церебральных функций - методы нейровизуализации (КТ, МРТ), оценки мозгового кровотока, метаболизма мозга и ликворной дистензии;

2) мониторинга жизненно важных функций и контроля гомеостаза методами биохимической экспресс-диагностики.

Объем мониторинга церебральных функций достаточно много обсуждался в современной литературе. Среди мониторируемых параметров у нейротравматологических больных особое место занимает внутричерепное давление.

Внутричерепное давление формируется статическими и динамическими силами, действующими в интракраниальном пространстве. Статические силы создаются за счет давления в венах субарахноидального пространства и соотношения продукции и элиминации ликвора. В физиологических условиях абсолютное значение давления в интракраниальном пространстве, измеряемое в горизонтальном положении, лежит в пределах 7-12 мм рт. ст. и определяется балансом выработки и реабсорбции ликвора. Уровень реабсорбции зависит от давления в венозных синусах и «противодействия» механизму выработки ликвора. Образование ликвора фактически не зависит от ВЧД, но это не относится к реабсорбции.

Уровень ВЧД не является постоянным, его динамические изменения вызываются факторами, противодействующими статическим силам (люмбальная пункция, острые изменения в веществе мозга, колебания АД, изменения, связанные с дыханием).

Основными причинами повышения ВЧД являются сосудистые или внесосудистые факторы. К сосудистым факторам относятся активная вазодилатация церебральных артерий, пассивное расширение артерий из-за

комбинации повышенного АД и нарушенной ауторегуляции и венозное полнокровие, обусловленное блокадой венозного оттока.

Внесосудистые причины включают в себя все виды отека и те факторы, которые повышают сопротивление на путях оттока ликвора (гематома, локальный отек, связанный с ушибом или гематомой, диффузный отек, связанный с ишемией, ущемлением намета мозжечка).

Череп представляет собой жесткий футляр с нерастягивающимися стенками. Объем полости черепа неизменен, его занимает вещество мозга, кровь и цереброспинальная жидкость. Объем ткани мозга составляет 80-85% содержимого черепной коробки и имеет резерв компенсации 7%. Внутрочерепной объем крови составляет от 3 до 6% содержимого и имеет 2-кратный резерв компенсации. На долю ликвора приходится от 5 до 15%, в тоже время ликвор имеет 3-кратный резерв компенсации. Согласно гипотезе Monro-Kellie увеличение объема одного компонента влечет за собой равное по величине уменьшение остальных, так что ВЧД не повышается (Go K.G., 1991). После того, как будут исчерпаны резервы компенсации, произойдет повышение ВЧД.

Уменьшение внутрочерепного объема крови происходит главным образом за счет уменьшения венозной части. Объем крови, содержащийся в венозных синусах, снижается до минимума как часть компенсаторного процесса регуляции ВЧД. Если отток венозной крови нарушен из-за таких причин, как кашель, обструкция дыхательных путей, положение с опущенной головой, обструкция вен шеи, то увеличение внутрочерепного объема венозной крови на фоне критического отека мозга ведет к быстрому повышению ВЧД. На практике всегда нужно поднимать головной конец кровати или операционного стола максимум на 30° в положении больного лежа на спине или на боку. Это улучшает отток венозной крови из полости черепа при минимальном побочном влиянии на артериальное давление.

Венозный отток пассивен, и поэтому нужно следить за тем, чтобы не было сдавления вен шеи. Чем выше голова, тем сильнее влияние силы тяжести на венозный отток. Однако при подъеме головы гравитационное влияние на артериальный кровоток в сосудах мозга также усиливается, что снижает перфузионное давление в головном мозге; поэтому наилучшим считается подъем головы на 30^0 .

Скорость развития клинических проявлений повышенного ВЧД зависит от темпа прогрессирования и характера патологического процесса (Aslid R., Lindengaard KF., 1986). Комплекс механизмов компенсации определяется свойством податливости, то есть способностью адаптироваться к увеличению объема краниоспинальной системы и церебральной сосудистой системы.

Податливость (комплаинс) краниоспинальной системы обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости. Зависимость между объемом внутричерепного содержимого, внутричерепным давлением и податливостью описывается следующим уравнением:

$$C_c = d \text{ ICV} \cdot d \text{ ICP}^{-1},$$

где C_c – краниоспинальный комплаинс, $d \text{ ICV}$ – изменение объема внутричерепных компонентов, $d \text{ ICP}$ – изменение внутричерепного давления (Башкиров М.В. и др. 1999; Avellino A.M. et al., 1986).

При увеличении объема внутричерепного содержимого продукция спинномозговой жидкости сокращается, а резорбция увеличивается, что и обеспечивает постоянство ВЧД. При атрофии головного мозга резерв податливости значительно возрастает за счет дополнительного объема межщелевых пространств. Наоборот, при отеке головного мозга объем этих пространств уменьшается, следовательно, по мере снижения податливости краниоспинальной системы повышается внутричерепное давление. Так как соотношение между объемом и давлением внутри черепа имеет нелинейный характер, наступает момент экспоненциального

увеличения ВЧД в ответ на незначительный прирост объема внутричерепного содержимого. Другими словами, если комплайнс низкий, то мозг плотнее и менее сжимаем. В этом случае увеличение объема мозга приведет к большему повышению ВЧД, чем при высоком комплайнсе. Комплайнс влияет на эластичность или «растяжимость» стенок желудочков. При снижении эластичности стенки становятся плотнее, поэтому происходит большее повышение давления на единицу изменения объема мозга. Таким образом, краниоспинальный комплайнс отражает текущее состояние компенсаторных возможностей по поддержанию постоянного уровня ликворного давления.

Компенсаторные возможности внутричерепного объема ликвора (3-кратный резерв компенсации) превышают таковые объема ткани мозга (резерв компенсации 7%), что обеспечивает нормальное ликворное давление при наличии внутримозговой гипертензии. Повышению внутримозгового давления предшествует достаточно продолжительная стадия компенсации, в течение которой происходит прогрессивное уменьшение внутричерепного комплайенса (Доманский Д.С. и др., 2004).

Внутричерепной комплайнс можно оценивать, регистрируя изменения ВЧД после введения 1 мл физиологического раствора в катетер, поставленный в боковой желудочек мозга (Miller J.D. et al., 1974). Однако катетеризация желудочков мозга является инвазивной травматичной процедурой. В некоторых случаях, когда желудочки мозга находятся в резко деформированном состоянии, постановка внутрижелудочкового катетера может быть весьма затруднена. Более доступной и менее травматичной является методика расчета краниоспинального комплайенса (Marmarou A. et al., 1976, Зислин Б.Д. и др., 2001).

Оценка состояния жизненно важных функций больных с ЧМТ ведется на основе прикроватных мониторов с оценкой функции сердца (ЧСС, сердечный ритм), оксигенации (SpO_2) и капнографии. Причем, в качестве «золотого стандарта» мониторинга у пострадавших с тяжелой

ЧМТ в большинстве работ рассматривается мониторинг ВЧД, инвазивного АД и церебрального перфузионного давления (ЦПД) (Коновалов А.Н., 1998). ЦПД определяется как разница между средним артериальным давлением (АДс) и ВЧД.

Обсуждение гемодинамических нарушений у больных с тяжелой ЧМТ зачастую замыкается на артериальном давлении и ЦПД. Действительно, в свое время J.P.Muizelaar et al. (1994) показали, что у подавляющего большинства больных с ЧМТ повышение АД имеет компенсаторную направленность на обеспечение нормальных величин мозгового кровотока, а медикаментозная коррекция, направленная на снижение АД, неизбежно ведет к церебральной ишемии.

Оценка оптимального уровня АД затрудняется тем, что при острой патологии головного мозга наблюдается неомогенное изменение ауторегуляции мозговых сосудов в ответ на колебания АД. В тех зонах мозга, где ауторегуляция сохранена, снижение АД приведет к церебральной вазодилатации. Повышение АД до определенного порога в указанных участках мозга приведет к вазоконстрикции. При превышении этого порога в участках с сохраненной ауторегуляцией, а также в зонах с исходно нарушенными ауторегуляционными процессами, повышение АД вызывает вазодилатацию. Вазоконстрикция приводит к уменьшению внутричерепного объема крови, что снижает ВЧД. Вазодилатация вызывает повышение внутричерепного объема крови и, следовательно, рост ВЧД. Перфузионное давление, как конечный результат этих изменений, может не изменяться или даже снижаться, усугубляя ишемию мозга (Bouma G.L., Muizelaar J.P., 1995).

Среднее артериальное давление, в свою очередь, представляет собой производный показатель, величина которого определяется минутным объемом кровообращения и общим периферическим сосудистым сопротивлением.

Изменения в сердечно-сосудистой системе определяют необходимость мониторинга показателей центральной гемодинамики у больных с ЧМТ (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001). Важнейшей задачей мониторинга является не только выявление имеющихся тяжелых гемодинамических расстройств, но и возможность их прогнозирования и предупреждения. Однако у нейрохирургических больных исследования центральной гемодинамики выполнены с помощью инвазивных методик и построены на расчете церебрального перфузионного давления (ЦПД), характеризующего перфузию мозга (Царенко С.В. и др. 1999). В то же время практически отсутствуют работы, которые бы показали роль неинвазивной биоимпедансной технологии вообще и отдельных показателей кровообращения, в частности, в прогнозе исхода лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Известен метод определения показателей центральной гемодинамики и объема циркулирующей крови путем введения индикатора (Lawson H.C., 1962). Для использования этого метода необходимо специальное оборудование, подготовленный персонал и, кроме того, метод трудоемок и его выполнение требует значительного времени.

Принцип метода разведения индикатора лег в основу метода термодилуции с использованием катетера Сван-Ганца (Bing R. et al., 1951). Методика позволяет оценить давление в полостях правого сердца и легочной артерии, а также контролировать производные гемодинамические параметры – сердечный и ударный индекс, системное и легочное сосудистое сопротивление, индекс ударной работы левого и правого желудочка. Вместе с этим, метод является технически сложным, высокоинвазивным и несет угрозу потенциально опасных для жизни больного осложнений, а также не всегда дает возможность достоверно оценить преднагрузку и не позволяет улучшить клинический исход заболевания (Sladen A., 1988).

В связи с этим в последние годы используется методика транспульмональной термодилуции (Кузьков В.В. и др., 2003). Метод еще более расширяет возможности инвазивного мониторинга, позволяя дифференцированно оценить состояние правых и левых отделов сердца, а также легочного и системного сосудистого русла. Авторами предложен алгоритм принятия решений при волюметрическом мониторинге (Киров М.Ю. и др., 2004). Однако данный метод также является технически сложным и высокоинвазивным, требующим катетеризации двух магистральных сосудов: артериальный термодилуционный катетер и катетер в центральную вену.

В литературе существует некоторое скептическое отношение к использованию неинвазивных методов оценки кровообращения. Сторонники инвазивных методик считают их более точными. Однако часть из этих методик имеет ограничения для применения в режиме мониторинга. В тоже время из-за сложности и динамичности процесса кровообращения и недостаточного совершенства технических средств абсолютная точность измерения показателей центральной гемодинамики недостижима. Все это требует оценки не столько абсолютных значений, сколько динамики их, что особенно актуально для мониторинга.

На сегодняшний день существует целый ряд работ, показавших корреляцию между величинами сердечного индекса, полученными при использовании метода термодилуции и неинвазивной биоимпедансометрии (Shoemaker W.C. et al., 1989, 1994; Wo C.C.J. et al. 1995; Belzberg H., Shoemaker W.C., 1997).

Шумейкер В.К. и др. (2004) опубликовали статью о наблюдении за 11 пациентами с тяжелой ЧМТ с последующей смертью мозга. Оценка центральной гемодинамики и тканевой перфузии велась на основе неинвазивной биоимпедансометрии. В работе описаны паттерны гемодинамики и метаболизма кислорода, характерные для различных стадий посттравматического периода у больных с тяжелой ЧМТ и смертью

мозга. Авторами делается однозначный вывод о целесообразности использования неинвазивного мониторинга для измерения сердечного выброса и тканевой перфузии, что позволит распознать появление сердечных или перфузионных нарушений на раннем этапе и спланировать лечение, направленное на их устранение.

Особый интерес представляет серия работ сотрудников Эдинбургского университета убедительно показавших клиническую значимость концепции вторичных повреждений мозга и главенствующую роль артериальной гипотензии и гипоксии в патогенезе этих повреждений (Кондратьев А.Н., 2003). Авторами дана градация степени тяжести «повторных ударов» клиники Эдинбургского университета (EUSIG) и четко обозначены основные клинические «мишени», цифровые параметры отклонений показателей, что в совокупности позволяет проводить направленную контролируемую интенсивную терапию у пострадавших с ЧМТ. Представленная градация допускает варианты ее использования. Так, если из нее исключить показатели, мониторинг которых возможен только в специализированных, хорошо оснащенных клиниках, то оставшиеся, доступные для контроля в любом медицинском учреждении, являются реальными, четкими клиническими «мишенями» при оказании помощи пострадавшим с ЧМТ (Кондратьев А.Н., 2003). Это первая и на сегодняшний день единственная попытка количественно связать часть вторичных факторов повреждения мозга и прогноз у больных с тяжелой ЧМТ.

Резюме. Черепно-мозговая травма является одной из наиболее серьезных социальных проблем нашего времени, актуальность которой продолжает возрастать. С целью снижения летальности и инвалидизации пострадавших с ЧМТ усилия специалистов должны быть направлены на профилактику и уменьшение вторичных повреждений мозга. Однако трудности оптимизации диагностики вторичных повреждений головного мозга диктуют необходимость разработки и внедрения неинвазивных и

малоинвазивных методов мониторинга пациентов в остром периоде ЧМТ с целью раннего выявления и предотвращения угрозы развития системных и локальных нарушений гемодинамики.

Имеющиеся литературные данные свидетельствует о выраженных изменениях структурно-функционального состояния сосудистой сети головного мозга, церебральной и центральной гемодинамики в посттравматическом периоде тяжелой ЧМТ. Совокупность этих данных позволяет понять глубинные механизмы повреждения и восстановления регуляции мозгового кровотока при ЧМТ. Однако работ, касающихся комплексного сравнительного изучения закономерностей повреждения и восстановления сосудистой сети головного мозга, состояния церебрального кровотока и центральной гемодинамики, нет.

ЧМТ тяжелой степени представляет собой критическое состояние, при котором параллельно с изменениями в головном мозге, которые являются доминирующими, развиваются изменения в других жизненно важных органах и системах. Наиболее значимыми и рано развивающимися являются изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Все это определяет необходимость комплексного мониторинга, включая показатели гемодинамики у больных с ЧМТ.

Однако исследования центральной гемодинамики у нейрохирургических больных выполняются преимущественно с помощью инвазивных методик и построены на расчете церебрального перфузионного давления, характеризующего перфузию мозга (Царенко С.В. и др., 1999). Имеются лишь единичные работы, которые показали эффективность и прогностическую ценность неинвазивных технологий в прогнозе исхода лечения больных с тяжелой ЧМТ (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001).

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на ретроспективном анализе ($n=1628$) и проспективном сравнительном исследовании результатов лечения больных ($n=149$) с тяжелой черепно-мозговой травмой, поступивших в нейрохирургическое отделение Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Омска за период 2001-2005 гг.

Средний возраст больных с тяжелой ЧМТ составил 41 ± 5 лет. Основная часть пострадавших (81%) приходится на трудоспособный возраст – 21-60 лет, мужчин было существенно больше (87%), чем женщин (13%). Преобладали больные с бытовой ЧМТ (72%), в 20% случаев имела место ЧМТ в результате дорожно-транспортного происшествия, а в 8% ЧМТ была производственной.

При поступлении по тяжести состояния больных делили на три группы: субкомпенсация (10 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)), умеренная декомпенсация (8-9 баллов) и выраженная декомпенсация (6-7 баллов). В работу включались только пациенты с выраженной декомпенсацией. Как правило, это были пациенты с ушибом головного мозга тяжелой степени.

При сопоставлении тяжести состояния с наличием дислокации срединных структур головного мозга (по данным МРТ и Эхо-ЭС) определялась положительная корреляционная связь между тяжестью состояния и дислокационным синдромом. Так в группе больных с выраженной декомпенсацией (6-7 баллов по ШКГ) дислокация срединных структур регистрировалась в 41% случаях, у больных с умеренной декомпенсацией (8-9 баллов по ШКГ) - в 22,6% случаев, у больных с субкомпенсацией состояния (10 баллов по ШКГ) - в 12,5% случаев ($r=0,77$, $p<0,01$, Спирмен).

Большинство больных (68%) были доставлены в стационар не позже 2 часов с момента травмы. Самым частым повреждением головного мозга был ушиб головного мозга тяжелой степени, в виде контузионных очагов,

определяемых по МРТ в виде очагов повышенной плотности на T2 взвешенных изображениях (табл. 1).

Таблица 1

Распределение видов повреждения головного мозга при ЧМТ

Виды повреждения головного мозга	%
Контузионные очаги головного мозга	46,8
Эпидуральная гематома	21,8*
Субдуральная гематома	9,3*
Субарахноидальное кровоизлияние	37,5
Вдавленный перелом черепа	9,3*
Линейный перелом свода черепа	31,3
Перелом основания черепа	25,0*

Примечание. * - различия статистически значимы между видами повреждения (в сравнении с «Контузионные очаги головного мозга») при $p < 0,05$, Хи-квадрат. У одного больного могут встречаться несколько видов повреждения.

Средний объем удаленных эпидуральных гематом составил 65,4 мл, субдуральных – 90 мл. Операции заканчивали выполнением пластики твердой мозговой оболочки, установкой дренажей.

В настоящую работу включены только случаи тяжелой черепно-мозговой травмы ($n=1628$), общая характеристика которых по годам (2001-2005 г.г.) представлена в таблице 2. Все пациенты имели признаки ушиба головного мозга в сочетании с различными гематомами. Травмы были открытые и закрытые, лечение – хирургическим и консервативным.

Согласно данным таблицы 2, общее количество пациентов с тяжелой ЧМТ увеличивалось с 275 (2001 год) до 403 (2005 год), а общая летальность по всем клиническим группам снижалась с 33,8 до 23,1%. Наибольшая летальность отмечалась в группе пациентов, у которых ушиб головного мозга сопровождался сдавлением головного мозга внутримозговой гематомой. В этой клинической группе летальность составляла от 80 (2001 год) до 46,6% (2004-2005 годы). Наименьшая летальность (9-13%) была характерна для группы неоперированных

пациентов с закрытой ЧМТ (ушиб головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние).

Таблица 2

Динамика основных качественных показателей лечения пациентов с различными клиническими формами тяжелой черепно-мозговой травмы в отделении реанимации МУЗ ГК БСМП №1 (по данным ретроспективного анализа за 2001-2005 годы)

2001 год

Клиническая форма ЧМТ	Показатели			
	Всего больных	Койко-день	Умерло больных	Летальность, %
1. Оперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга со сдавлением				
1.1. Субдуральная гематома	74	3,8	20	27
1.2 Эпидуральная гематома	14	4,6	4	28,6
1.3. Внутри мозговая гематома	10	5,4	8	80
2. Неоперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
2.1 Субарахноидальное кровоизлияние	78	3,0	9	11,5
3. Оперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
3.1. Субдуральная гематома	23	2,5	15	65,2
3.2. Эпидуральная гематома	17	3,0	1	5,9
4. Неоперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
4.1. Субарахноидальное кровоизлияние	59	3,2	11	18,6
ВСЕГО:	275	3,6	68	33,8

2002 год

Клиническая форма ЧМТ	Показатели			
	Всего больных	Койко-день	Умерло больных	Летальность, %
1. Оперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга со сдавлением				
1.1. Субдуральная гематома	108	3,9	39	36,1
1.2 Эпидуральная гематома	20	4,0	4	20,6
1.3. Внутри мозговая гематома	7	4,7	3	42,9

2. Неоперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга

2.1 Субарахноидальное кровоизлияние	89	2,9	11	12,4
-------------------------------------	----	-----	----	------

3. Оперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга

3.1. Субдуральная гематома	27	4,6	11	40,7
3.2. Эпидуральная гематома	19	3,5	4	21,1

4. Неоперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга

4.1. Субарахноидальное кровоизлияние	42	4,9	7	18,7
ВСЕГО:	312	4,1	79	27,5

2003 год

Клиническая форма ЧМТ	Показатели			
	Всего больных	Койко-день	Умерло больных	Летальность, %

1. Оперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга со сдавлением

1.1. Субдуральная гематома	98	4,8	35	35,7
1.2 Эпидуральная гематома	15	3,1	2	13,3
1.3. Внутри мозговая гематома	15	4,4	8	53,3

2. Неоперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга

2.1 Субарахноидальное кровоизлияние	77	3,0	8	10,3
-------------------------------------	----	-----	---	------

3. Оперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга

3.1. Субдуральная гематома	29	3,7	15	51,7
3.2. Эпидуральная гематома	18	3,0	4	22,2

4. Неоперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга

4.1. Субарахноидальное кровоизлияние	66	3,5	11	16,6
ВСЕГО:	318	3,6	83	29,0

2004 год

Клиническая форма ЧМТ	Показатели			
	Всего больных	Койко-день	Умерло больных	Летальность, %

1. Оперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга со сдавлением

1.1. Субдуральная гематома	98	4,7	34	34,6
1.2 Эпидуральная гематома	15	3,8	2	13,3

1.3. Внутри мозговая гематома	15	5,1	7	46,6
2. Неоперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
2.1 Субарахноидальное кровоизлияние	77	3,7	7	9,0
3. Оперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
3.1.Субдуральная гематома	29	5,1	13	44,8
3.2.Эпидуральная гематома	18	4,7	6	33,3
4. Неоперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
4.1. Субарахноидальное кровоизлияние	68	4,0	11	16,6
ВСЕГО:	320	4,4	80	28,3

2005 год

Клиническая форма ЧМТ	Показатели			
	Всего больных	Койко-день	Умерло больных	Летальность, %
1. Оперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга со сдавлением				
1.1.Субдуральная гематома	120	3,96	31	25,8
1.2 Эпидуральная гематома	28	3,5	6	21,4
1.3. Внутри мозговая гематома	15	4,8	7	46,6
2. Неоперированная закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
2.1 Субарахноидальное кровоизлияние	110	3,4	14	12,7
3. Оперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
3.1.Субдуральная гематома	40	4,9	12	30,0
3.2.Эпидуральная гематома	32	4,5	3	9,3
4. Неоперированная открытая ЧМТ, ушиб головного мозга				
4.1. Субарахноидальное кровоизлияние	58	4,2	9	15,5
ВСЕГО:	403	4,2	82	23,1

2.1. Клинические группы

В ходе проспективного исследования обследовано 149 пациентов с тяжелой ЧМТ. Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Больные с изолированной тяжелой ЧМТ в возрасте от 18 до 55 лет, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1.

2. Нарушение сознания 8 и менее баллов по шкале ком Глазго исходно или в течение 1-х суток после травмы.

3. Информированное согласие больного или его родственников на включение в объем обследования методов оценки центральной гемодинамики, ликворной манометрии, а в состав терапии - инфузии стабизола и мексидола.

Критерии исключения:

1. Наличие сопутствующей соматической патологии, а также прием медицинских препаратов, могущих повлиять на результаты исследования.

2. Ухудшение состояния больного, связанное с побочными эффектами или непереносимостью препаратов.

3. Несоблюдение протокола исследования, отказ больного или его родственников от проведения дополнительных методов обследования и включение в программу лечения стабизола и мексидола.

Обследовались лица обоего пола. В зависимости от исхода больные разделены на несколько групп.

Группу I составили пациенты ($n=54$) с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ, 26 из которых оперированы по поводу сдавления головного мозга внутричерепной гематомой различной локализации в первые двое суток посттравматического периода. Восстановление сознания у пострадавших этой группы отмечено на 6-16-е сутки ($9,5 \pm 5,6$ суток) пребывания больного в отделении реанимации.

Группу II составили пациенты ($n=34$) с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ (умершие), 28 из которых оперированы по поводу сдавления головного мозга внутричерепной гематомой различной локализации в первые двое суток посттравматического периода. Летальный исход констатирован на 1-15-е сутки посттравматического периода ($10 \pm 5,6$

суток). По срокам наступления летального исхода группа II разделена на две подгруппы. В группе II подгруппу II-1 составили больные ($n=16$), летальный исход у которых наступил в первые 5 суток посттравматического периода, а подгруппу II-2 – больные ($n=18$), умершие позднее 5-х суток после поступления.

Группу III составили пациенты с благоприятным исходом, которым в процессе интенсивной терапии вводился препарат стабизол ($n=33$).

Группу IV составили пациенты с неблагоприятным исходом, которым в процессе интенсивной терапии вводился препарат стабизол ($n=13$).

Группу V составили пациенты, которым в процессе интенсивной терапии вводился препарат мексидол ($n=15$).

Контрольная группа – здоровые добровольцы ($n=30$), доноры отделения переливания крови, у которых проводилась неинвазивная оценка гемодинамики с помощью монитора «КЕНТАВР» и оценка показателей гемостаза.

Все пациенты с ЧМТ тяжелой степени получали комплексную интенсивную терапию, с использованием общих и специфических компонентов, согласно существующим протоколам и рекомендациям (Царенко С.В., 2005). К общим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию газообмена (интубация трахеи, ИВЛ), поддержание гемодинамики и водно-электролитного баланса (инфузионная терапия), поддержание нутритивного статуса (раннее энтеральное питание сбалансированными смесями), профилактика и лечение нарушений системы гемостаза (низкомолекулярные гепарины, свежезамороженная плазма, антиагреганты), профилактика и лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия). К специфическим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию мозгового кровообращения и метаболизма, предупреждение

внутричерепной гипертензии и отека головного мозга. Для улучшения венозного оттока из полости черепа применяли положение с приподнятым головным концом кровати на $15-30^0$ от горизонтальной плоскости. С целью уменьшения метаболических потребностей мозга использовали нейровегетативную защиту с использованием антигистаминных препаратов, анксиолитиков, барбитуратов, а также по показаниям – опиоидов.

2.2. Методы клинико-лабораторных и инструментальных исследований

Общее состояние пациентов всех групп оценивалось с помощью шкалы ком Глазго и SAPS II (Marino P.L., 1998).

Оценку состояния различных систем организма проводили по данным общеклинических лабораторных методов исследования.

Уровень гипоксии тканей определялся по концентрации в крови молочной кислоты (ммоль/л) (Асташенкова К.Ю., 1973).

Функциональное состояние печени оценивалось по следующим показателям: 1) количество общего белка сыворотки крови (рефрактометрический метод); 2) альбумина; 3) билирубин крови; 4) клеточные ферменты: аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланин-аминотрансфераза (АлАТ) (спектрофотометрический метод), 5) тимоловая и сулемовая пробы (Marino P.L., 1998).

Функциональное состояние почек – по содержанию 1) мочевины и креатинина (ммоль/л); 2) ионов калия, натрия и хлора (ммоль/л) в плазме крови (метод плазменной фотометрии) (Marino P.L., 1998).

Степень выраженности эндотоксикоза оценивалась по комплексу клинических и лабораторных тестов: сознание, состояние кожных покровов, температура тела, ЧСС (мин^{-1}), САД (мм рт. ст), ЭКГ, ЧД (мин^{-1}), почасовой и суточный диурез (мл), перистальтика кишечника, лейкоцитоз, ЛИИ (ус. ед), Нв (г/л), билирубин (ммоль/л), креатинин (ммоль/л), мочевина (ммоль/л) (Врублевский О.П., Иванова Н.Е., 1985;

Владыка А.С. и др., 1987; Оболенский С.В., Малахова М.Я., 1991; Ерюхин И.А., Шашков Б.В., 1995; Марусанов В.Е. и др., 1995; Воинов В.А., 1999; Костюченко А.Л., 2000).

Методы исследования системы регуляции агрегатного состояния крови:

Для определения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов использовалась обогащенная тромбоцитами плазма. Бедную тромбоцитами плазму использовали для исследования коагуляционного звена гемостаза, первичных антикоагулянтов, системы фибринолиза, маркеров внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза, активности фактора Виллебранда. В процессе исследования использовались стандартизированные реактивы фирмы “Технология-стандарт”. Показатели коагуляционного гемостаза и уровень антитромбина III определялись на коагулометре “Amelung-KC4A” производства Германии, а спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов и активность фактора Виллебранда на отечественном лазерном агрегометре “Biola-230LA”. Исследование системы регуляции агрегатного состояния крови по нижеприведенным методикам проводилось на 1,3,5,7 и 12-е сутки после травмы.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: количество тромбоцитов крови (Меньшиков В.В., 1987); агрегационная активность тромбоцитов (Габбасов З.А. и др., 1989); активность фактора Виллебранда на формализированных тромбоцитах (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998); определение антитромбогенной активности сосудистой стенки (Тютрин И.И., 1987), с последующим вычислением индексов, отражающих антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую функции сосудистой стенки (Балуда М.В., 1993).

Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИАААСС)	=	$\frac{\text{инд. агр. п/п (LT max; R max)}}{\text{инд. агр. д/п (LTmax; R max)}}$
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки (ИАКАСС)	=	$\frac{\text{активность антитромбина III п/п}}{\text{активность антитромбина III д/п}}$
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС)	=	$\frac{\text{эглобулиновый фибринолиз п./п.}}{\text{эглобулиновый фибринолиз д./п.}}$

где д/п – до проведения функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией; п/п – после проведения функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией; Инд. агр. п/п (LT max; R max) – индуцированная агрегация тромбоцитов после пробы с определением процента прироста светопропускания плазмы и средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении степени агрегации тромбоцитов; Инд. агр. д/п (LT max; R max) – индуцированная агрегация тромбоцитов до пробы с определением процента прироста светопропускания плазмы и средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении степени агрегации тромбоцитов (Балуда М.В., 1993).

Исследование коагуляционного звена гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время (ПВ); тромбиновое время (ТВ); протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998). Первичные антикоагулянты: антитромбин III (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998). Система фибринолиза: эглобулиновый фибринолиз; XIIa-зависимый фибринолиз (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998). Маркеры внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза: концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определялась количественным методом по Е.П.Иванову и Н.С.Ивановой (1983); модификация методов Godal et al. (этаноловая проба) и Lipinski et al.

(протаминсульфатаня проба) (Иванов Е.П., 1983), орто-фенантролиновый тест (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998).

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных систем (АОС) оценивали по уровню восстановленного глутатиона и глутатионредуктазы в эритроцитах (Racker E., 1955, Sedlak J., Lindsey R.H., 1968). Исследование проводили на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-е сутки посттравматического периода.

Показатели кровообращения, в дополнении к общепринятым методам, регистрировались при помощи методики неинвазивной биоимпедансометрии с использованием монитора «КЕНТАВР» (МАРГ 10-01 «Микролюкс», г. Челябинск). Регистрация всех параметров производилась синхронно, с каждым ударом сердца, а расчет всех величин осуществляется автоматически с помощью системы «КЕНТАВР». Данная система позволяет проводить в реальном режиме времени индивидуальную комплексную оценку гемодинамики: показатели центральной гемодинамики (ударный объем, частота сердечных сокращений, сердечный выброс, фракция выброса, диастолическая волна наполнения сердца), пульсаторные характеристики центрального (аорта) и периферического (микрососуды пальца) сосудистых регионов (табл. 3).

Все регистрируемые монитором сигналы отображались на экране в режиме «плывущего кадра», что позволяло контролировать качество наложения электродов при подготовке пациента к мониторингованию, а также визуально оценивать состояние пациента по формам кривых. Одновременно на экран выводились числовые значения ключевых параметров состояния сердца и сосудов. Каждый сигнал был представлен своим цветом. Показатели записывались в автоматическом режиме (с заданным интервалом времени от 30 сек до 30 мин). Записанные данные представлялись в виде табличного и графического трендов.

Таблица 3

Показатели, регистрируемые системой «КЕНТАВР»

Обозначения показателей	Средние значения у здорового взрослого человека, единицы измерения
Показатели, характеризующие функцию сердца	
ЧСС (частота сердечных сокращений)	60-80 мин ⁻¹
УО (ударный объем)	40-150 мл
МОК (минутный объем кровообращения, СО)	4,5-6 л
СИ (сердечный индекс)	2,5-4,5 л/мин*м ²
ФВ (фракция выброса)	60-70%
ХИ (Хиттер-индекс)	7-12
ДВНС (диастолическая волна наполнения сердца)	До 20%
S (индекс симпатической активности)	От 0 до 100, относительные единицы
Показатели, характеризующие функцию сосудов	
A гр (амплитуда пульсации импеданса аорты)	80-100 мОм
A пал (амплитуда пульсации импеданса микрососудов пальца)	20-40 мОм
Барорегуляторный эффект	
АД (артериальное давление)	120/80 мм рт. Ст.

Оценивали также индекс пациента (ИП) – интегральный показатель импедансометрии. Данный показатель учитывает все неблагоприятные сдвиги биоимпедансных данных (в идеале приближающийся к 100 баллам).

Указанные показатели регистрировались в течение всего времени пребывания больного в отделении реанимации. Неинвазивная биоимпедансометрия обладает всеми преимуществами неинвазивных методик – позволяет проводить исследования многократно, не сопровождается риском развития инфекционных или тромбоэмболических осложнений, а также дает возможность проводить контрольные исследования у здоровых лиц (контрольная группа).

Функциональная активность мозга. Функциональную активность мозга оценивали на основе исследования биоэлектрического сигнала с

использованием «Модуля мониторинга функции мозга» системы «КЕНТАВР» («Микролюкс», Челябинск). С помощью двух электродов, установленных в бипариетальном отведении регистрировали амплитуду ЭЭГ (А ЭЭГ, мкВ) и максимальную частоту спектра ЭЭГ (ВЧС, Гц) (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001). С помощью двух электродов, установленных на коже головы над правой и левой теменными областями примерно на 5 см кзади от вертекса и на расстоянии 5 см друг от друга, регистрируется ЭЭГ.

Выбор бипариетального отведения обоснован тем, что он соответствует стыку трех бассейнов васкуляризации, позволяет получить сигнал максимальной амплитуды в условиях наркоза и комы, а также менее подвержен наводке с мышц черепа (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001). ЭЭГ сигнал с данного бипариетального отведения выводился на экран монитора, что позволяло производить визуальную оценку сигнала и его изменения во времени: наличие патологических комплексов, пароксизмальной активности, резкого увеличения или снижения амплитуды. Каждые 5 секунд определялось наличие и соотношение в спектре основных ритмов (α , β , θ , Δ). Результаты фиксировались на экране монитора в виде гистограммы. По гистограмме оценивалось наличие и доминирование патологических ритмов.

По общей амплитуде ЭЭГ судили о суммарной электрической активности мозга. В условиях нейровегетативной защиты она давала объективное представление о глубине наркоза и седации, а также позволяла зафиксировать судорожную активность. Изоэлектрическая прямая свидетельствовала его смерти мозга.

Ликворное давление и краниоспинальный комплайнс измеряли с помощью тонометра низких давлений ИиНД 500/75 фирмы «Тритон» (г. Екатеринбург). Прибор позволяет регистрировать давление в пределах от 1 до 38 мм рт. ст. с погрешностью ± 1 мм рт. ст.

В наших исследованиях мы соблюдали следующий протокол измерений:

- 1) пункция субарахноидального пространства $L_{III}-L_{IV}$;
- 2) измерение ликворного давления (P_0);
- 3) проведение пробы на проходимость субарахноидального пространства;
- 4) повторная манометрия и регистрация давления;
- 5) при отрицательном тесте (есть увеличение давления): если P_0 больше 8 мм рт. ст. – выпускали 2-3 мл ликвора, если P_0 меньше 8 мм рт. ст. добавляли 2-3 мл физиологического раствора;
- 6) манометрия и регистрация остаточного ликворного давления P_x .

Далее по формулам рассчитывали индекс давление-объем (PVI) и краниоспинальный комплайнс (C_c):

$$PVI = V / \log P_x / P_0 \text{ (норма} = 33,0 \pm 2,8 \text{ мл);}$$

$$C_c = 0,4343 \times PVI / P_0 \text{ (норма} = 1,1 \pm 0,12 \text{ мл/мм рт. ст.),}$$

где P_0 – исходное ликворное давление, V – объём вводимого (0,9% NaCl) или выводимого содержимого (СМЖ), P_x – остаточное ликворное давление (Marmarou A. et al., 1976, 2000).

PVI – показатель мозгового комплайенса, так называемый индекс “давление-объём”. Он представляет собой рассчитанный интракраниальный объём, при добавлении которого будет происходить десятикратное увеличение ВЧД. PVI ниже 15 мл означает критически низкий уровень мозгового комплайенса (Доманский Д.Б. и др., 2004).

Контроль ликворного давления и краниоспинального комплайенса с помощью «Тонометра низких давлений» фирмы «Тритон» обладает рядом существенных преимуществ: измерение ликворного давления осуществляется с высокой точностью, конструкция прибора исключает необходимость заполнения измерительной магистрали, что не приводит к дополнительным потерям ликвора, а наличие индивидуальной измерительной магистрали обеспечивает асептику и антисептику.

В качестве дополнительных общепринятых инструментальных методов оценки состояния головного мозга применяли ЭхоЭС, МРТ, ТКД. Использовали ЭЭС-12, МРТ «Томас Бруккер», ультразвуковую диагностическую систему «Доплекс-2500».

Магнитнорезонансная томография (МРТ). МРТ широко применяется для структурно-функциональной оценки головного мозга в клинике и эксперименте (Assaf Y. et al., 1999; Schneider G. et al., 2000; Shoesmith C.L. et al., 2002; Thiel A. et al., 2000).

Информативность МРТ при тяжелой ЧМТ определялась специфичностью получаемых результатов. По данным МРТ при сдавлении головного мозга в 64% случаев подтверждено наличие контузионных очагов не выявленных при первоначальном обследовании. Они определялись в виде участков неправильной или округлой формы (без четких контуров) повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях с зоной перифокального отека. На T1-взвешенных изображениях эти зоны выглядели изоинтенсивными. Очаги ушиба мозга варьировали по видам, локализации, размерам и являлись динамическими системами. Первоначально ограниченный очаг ушиба с умеренно выраженной зоной сопутствующего перифокального отека и без явлений дислокации (2-4 часа после ЧМТ) через 24-48 часов трансформировался в очаг с резко выраженным перифокальным отеком, нередко с геморрагическим компонентом, что приводило к дислокации головного мозга.

Субарахноидальные кровоизлияния без установленного видимого очага деструкции мозга в первые часы и сутки после ТЧМТ на МРТ выявлялись в виде повышения МРТ-сигнала на T2-взвешенных изображениях в базальных, окаймляющих цистернах, между извилинами мозга (жидкая кровь или ее небольшие сгустки). На T1-взвешенных изображениях сигнал от «свежей» крови изоинтенсивный.

Внутричерепные гематомы имели весьма переменный характер изображения в острой стадии заболевания. Это связано с

многочисленными факторами, определяющими интенсивность окисления окси- и дезоксигемоглобина и их сложное влияние на релаксационные времена протонов. Контрастность изображения гематом на МР-томограммах увеличивалась. Они становились видны как объемные образования с повышенной интенсивностью сигнала в режиме по T2 и по T1. Это связано с появлением метгемоглобина, который, являясь сильным парамагнетиком, значительно укорачивает T1 протонов. Патогномичным МРТ-признаком рецидивных внутричерепных гематом (по T2) являлся участок пониженной интенсивности сигнала за счет отложения гемосидерина в микрофагах, инфильтрирующих мозговое вещество вокруг гематомы. Описанный признак позволял дифференцировать внутричерепные гематомы с другими объемными образованиями.

Аналогичные изменения интенсивности сигнала наблюдались при субдуральных и эпидуральных гематомах. Контрастность их изображения на томограммах увеличивалась на 2-3-и сутки за счет образования метгемоглобина. Особое значение МРТ приобретала в диагностике плоскостных субдуральных гематом либо изоплотных гематом (особенно двухсторонних), а также гематом, расположенных в парасагиттальной области или на основании черепа. Преимущества МРТ – высокая контрастность изображения и полипроекционность исследования. По мере резорбции содержимого гематомы контрастность изображения падала.

При ушибах головного мозга данные МРТ позволяли выявлять очаги ушиба и перифокальный отек небольших размеров за счет большой чувствительности к степени изменения обводнения тканей.

МРТ гораздо лучше выявлял участки ушиба, расположенные в базальных отделах мозга, за счет отсутствия артефактов от костных структур. Однако отсутствие МРТ сигналов от костных структур и как следствие худшее их изображение являлись ограничением использования этого метода для диагностики повреждения костей черепа. Тем не менее, сагиттальные томограммы позволяли за одно исследование получить

информацию и о состоянии шейного отдела позвоночного столба, что важно при шейно-затылочном механизме травмы.

МРТ была весьма эффективна для уточнения локализации, размеров и наличия перифокального отека при ТЧМТ.

Таким образом, с помощью МРТ можно было визуализировать очаг повреждения мозга, определить его локализацию и распространенность, выявить наличие перифокального отека мозга. Однако характер гемодинамических, гидратационных нарушений при ЧМТ с помощью этого метода выявить невозможно.

2.3. Морфологические методы

В процессе операции по поводу ТЧМТ для морфологических исследований из перифокальной зоны коры большого мозга 5 пациентов брали биоптаты ($n=18$) размером $3 \times 5 \times 3$ мм, которые фиксировали погружением в смесь 4% раствора параформальдегида, 1% раствора глутарового альдегида, 5% раствора сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере (рН - 7,4) на протяжении 2 часов при комнатной температуре. После этого материал рассекали на пластины толщиной 1 мм, которые дофиксируют в аналогичной смеси фиксатора в течение 2 ч при 4°C. Далее материал отмывали в фосфатном буфере в течение 1 час. После фиксации и промывки биоптаты коры большого мозга рассекали ориентированно в виде пирамид с молекулярным слоем в основании. Затем материал (по 10 кусочков на случай) обрабатывали для осмий–уранилацетат–цитрат-свинцового контрастирования: дофиксируют в 1% растворе четырехоксида осмия в течение 2 ч, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в смесь эпона и аралдита. Для электронной микроскопии использовали ультратонкие (70-100 нм) срезы, которые готовили на ультрамикротоме “Ultracut-E” (фирма Reichert-Jung), помещали на сетки без подложки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование ультратонких срезов

производили на электронном микроскопе “Hitachi-600H”. При электронномикроскопическом исследовании оценивали все структурные компоненты микрососудистой сети коры большого мозга, в которой определялось состояние содержимого просвета капилляров, эндотелия, базальной мембраны, перицитов и периваскулярных астроцитов.

Для светооптического исследования использовали полутонкие срезы (≈ 1 мкм), окрашенные тионином по Нисслю и аутопсийный материал ($n=10$, окраска по Нисслю и гематоксилин-эозином). На этих препаратах была дана общая характеристика ткани мозга. В качестве контроля служил мозг пациентов, погибших в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности ($n=5$).

Морфологическая часть работы выполнена на базе лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биол. наук Е.И.Рябчикова), Омской государственной медицинской академии (ЦНИЛ, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, кафедра патофизиологии).

2.4. Статистический анализ

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ “STATISTICA-5” (Боровиков В., 2001; Реброва О.Ю., 2001) и EXCEL, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Гланц С., 1998).

На первом этапе анализа полученных количественных данных определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров (средняя, медиана, квартили, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка, асимметрия и эксцесс). Затем проводили тест на нормальность распределения (критерии Колмогорова-Смирнова).

На втором этапе исследования проводили собственно сравнительный анализ между группами. В случае нормального (или близкого к нормальному распределения) при условии равенства дисперсий

распределения признаков в двух сравниваемых группах использовали методы параметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью t-критерия для независимых выборок и дисперсионного анализа, различия между зависимыми выборками – с помощью t-критерия для зависимых выборок и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения. В случае ненормального распределения или, если не удалось установить тип распределения, использовали методы непараметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и рангового дисперсионного анализа ANOVA Краскела-Уоллиса. Для установления различия между зависимыми выборками использовали W-критерий Вилкоксона парных сравнений, а также ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат, точный критерий Фишера.

Во всех случаях при сравнении групп предпочтение отдавалось наиболее чувствительному из использованных критериев. В зависимости от метода исследования материал был представлен как среднее $\pm$ стандартное отклонение средней ($M \pm s$) (параметрический анализ) или как медиана $\pm$ среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$) (непараметрический анализ). $Q = \frac{1}{2} (Q_1 - Me) + (Me - Q_2)$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_2 – нижний квартиль. В интервале $Me \pm Q$ лежит половина всех вариантов (Урбах В.Ю., 1963; Гланц С., 1998).

Нами проводилась оценка эффективности диагностических исследований проводилась с помощью качественных референтных данных с использованием таблицы сопряженности (табл. 4). Для вычисления интересующих нас операционных характеристик использовались следующие расчетные показатели (Власов В.В., 1988).

1) Чувствительность (Se) – определяется как доля больных, у которых выявляется данный симптом (положительный результат), или как частота симптома у больных. Чем выше процент чувствительности, тем лучше тест для диагностики изучаемой патологии. $Se = A/(A+C) \cdot 100\%$.

Таблица 4

Таблица сопряженности для оценки эффективности диагностических исследований

Исходы	Результат применения референтного теста для вычисления операционных характеристик при качественной оценке показателя	
	Истинно положительные (A)	Ложноположительные (B)
Неблагоприятные		
Благоприятные	Ложноотрицательные (C)	Истинно отрицательные (D)

2) Специфичность (Sp) – частота отсутствия симптома у здоровых людей = . Чем больше процент специфичности изучаемого теста, тем выше уровень доказательности для более качественной диагностики изучаемой патологии. $Sp = D/(B+D) \cdot 100\%$

3) Прогностичность положительного результата (PVP) определяется как частота совпадения его с заболеванием. $PVP = A/(A+B) \cdot 100\%$

4) Прогностичность отрицательного результата (PVN) определяется как частота его совпадения с отсутствием заболевания. $PVN = D/(C+D) \cdot 100\%$

2.5. Дизайн исследования

Общий план настоящей работы представлен на следующей схеме.

Объект исследования: больные с тяжелой ЧМТ (n=1777)

Формула исследования: открытое, ретроспективное (n=1628) проспективное (n=149), рандомизированное, когортное, контролируемое исследование. При выполнении тестов на оценку состояния оксидантной и антиоксидантной систем производилось ослепление



III этап: статистический анализ полученных данных
использована программа «Statistica 5.0», определялись характер распределения, основные статистики для параметрических и непараметрических методов, сравнительная оценка для двух групп с использованием соответствующих парных критериев (t-критерий, критерий Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона), более двух групп – дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA, применяли также корреляционный анализ и четырехпольную таблицу, нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$.

IV этап: обсуждение полученных результатов, формирование выводов и практических рекомендаций

Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА И ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ (группа I) И ЛЕТАЛЬНЫМ (группа II) ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

3.1. Комплексная лабораторная характеристика основных систем жизнеобеспечения

Пациенты группы II (умершие) исходно и на протяжении всего периода наблюдения имели более высокие показатели по SAPS, у них регистрировалась более высокая лихорадка по сравнению с больными группы I в течение всего времени наблюдения. Статистически значимые различия отмечены нами на 3-4-е сутки, а также в период с 11-х по 16-е сутки наблюдения, когда у выживших больных отмечалась тенденция к нормализации температуры тела, а у больных с неблагоприятным исходом сохранялась стойкая лихорадка (рис. 1).

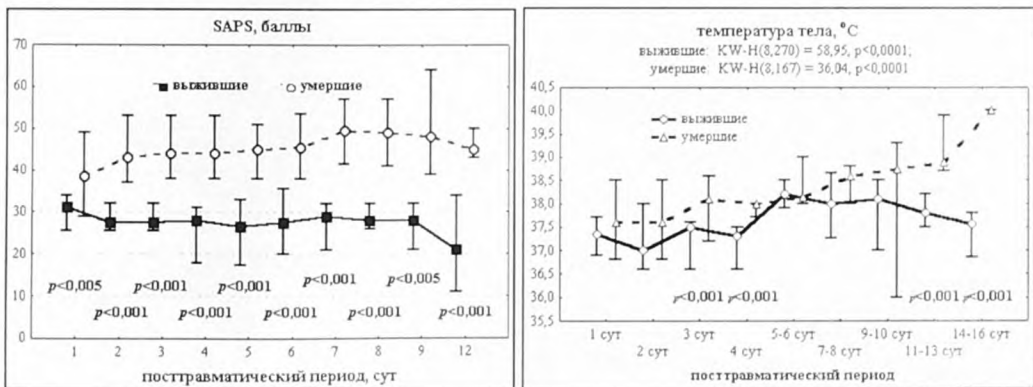


Рис. 1. Оценка общего состояния по шкале SAPS и температура тела пациентов группы I (выжившие) и II (умершие). На графиках (рис. 1-7) статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. KW – данные дисперсионного анализа (Краскел-Уоллис) динамики изменения показателя внутри группы I и II. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Исходно нами не отмечено различия в количестве лейкоцитов в периферической крови у больных группы I и II, но ко 2-м суткам посттравматического периода у больных группы II (умершие) отмечено статистически значимое снижение числа лейкоцитов. Однако, начиная с 5-6-х суток, у умерших больных отмечены статистически значимое более высокое значение числа лейкоцитов. При анализе лейкоцитарной формулы у больных группы II отмечено достоверно меньшее число сегментоядерных нейтрофилов, начиная со 2-х и до 11-х суток, после которых у больных с неблагоприятным исходом отмечен рост числа сегментоядерных нейтрофилов (рис. 2).

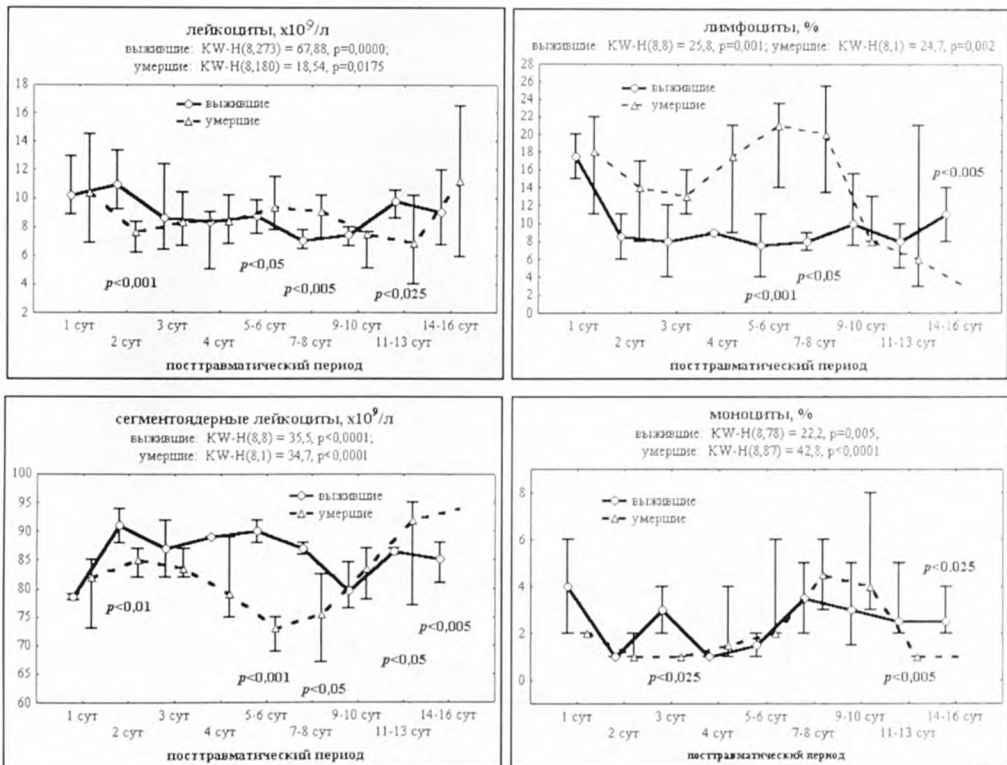


Рис. 2. Количество лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов в периферической крови пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Относительное число лимфоцитов в формуле у больных группы II было большим по сравнению с группой I, достоверные различия отмечены с 5-х по 8-е сутки, после которых наблюдается снижение относительного числа лимфоцитов у больных с неблагоприятным исходом. Такой же динамикой – достоверное снижение к 11-м суткам у больных группы II характеризовалось число моноцитов. СОЭ имела тенденцию к росту у больных обеих групп, при этом статистически значимые различия – повышение СОЭ у больных группы II отмечено с 11-х суток и до конца наблюдения (рис. 2).

Уровень общего белка в плазме крови у пациентов обеих исходно не отличался. Начиная со 2-х суток и до конца периода наблюдения, у больных группы II содержание общего белка было ниже, чем у выживших больных (рис. 3). Снижение общего белка является следствием процессов гиперкатаболизма и гиперметаболизма, связанных с поражением гипоталамо-гипофизарных структур в остром периоде ТЧМТ (Clifton G.L. et al., 1989).

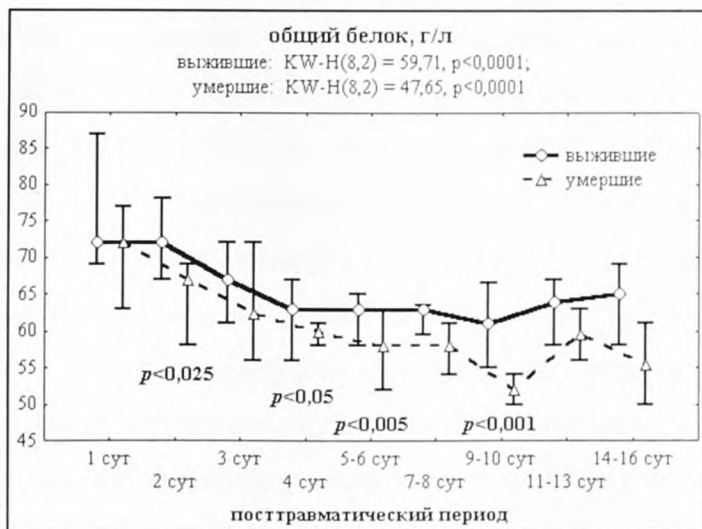


Рис. 3. Содержание общего белка в плазме крови пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Еще одним эффектом гипопроотеинемии при ТЧМТ является изменение реологических свойств крови и ускорение СОЭ у пациентов с неблагоприятным исходом (рис. 4).

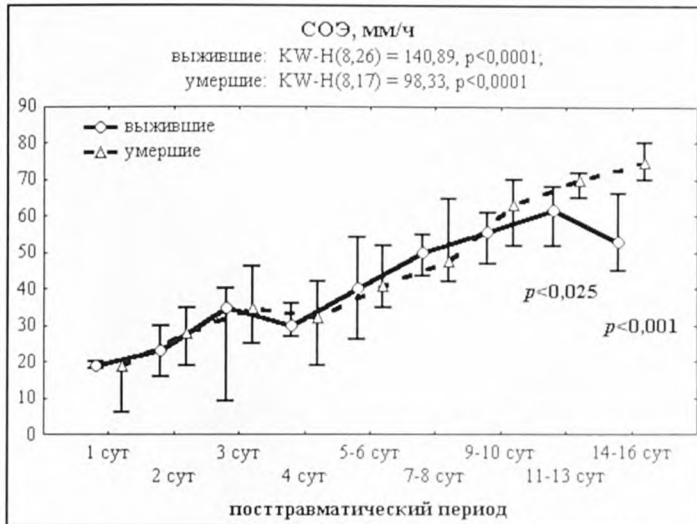


Рис. 4. Скорость оседания эритроцитов периферической крови пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Динамика показателей обмена небелковых азотистых веществ (креатинин, мочевины) у больных групп I и II была сходной. Больные с благоприятным исходом имели более низкие уровни креатинина и мочевины в течение всего времени наблюдения. Однако, статистически значимые различия были выявлены с 5-6-х суток и до 11-16-х суток, когда отмечался достоверный рост указанных показателей. Такая динамика соответствует периоду реперфузии и дисфункции органов выделения у больных с неблагоприятным исходом. По данным дисперсионного анализа, содержание мочевины у выживших пациентов в течение 16 суток наблюдения не изменялось, а в группе умерших — прогрессивно увеличивалось (рис. 5).

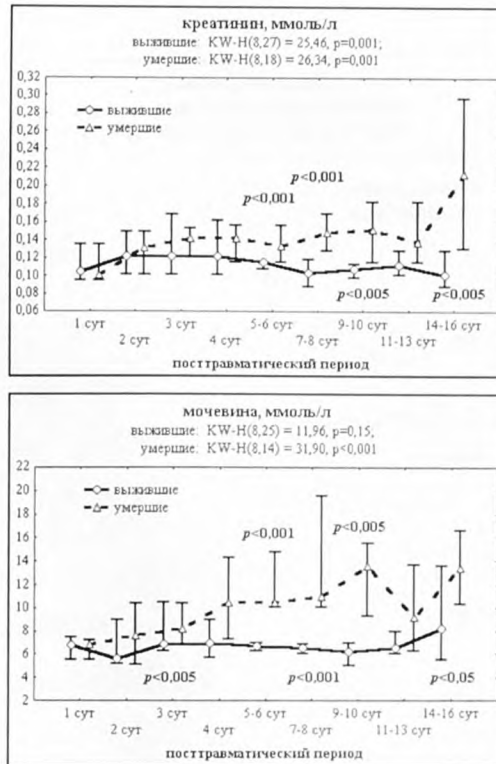


Рис. 5. Содержание небелковых азотистых веществ в плазме периферической крови пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Гипергликемия большинством авторов расценивается как фактор вторичного повреждения мозга. Пациенты группы II имели исходную гипергликемию, в то время как у больных группы I (выжившие) уровень глюкозы в крови исходно был в пределах нормы. Развитие гипергликемии связано с состоянием, получившим название «стресс-индуцированный инсулинорезистентный сахарный диабет» (Lam A.M. et al., 1991). Нами отмечены достоверно более высокие уровни глюкозы в крови у умерших больных в течение всего периода наблюдения. Будучи исходно саногенной защитной реакцией, направленной на обеспечение организма энергетическим субстратом, выраженная и персистирующая гипергликемия является прогностически неблагоприятным фактором, а, возможно, одним из факторов в патогенетической цепи вторичного нейронального повреждения.

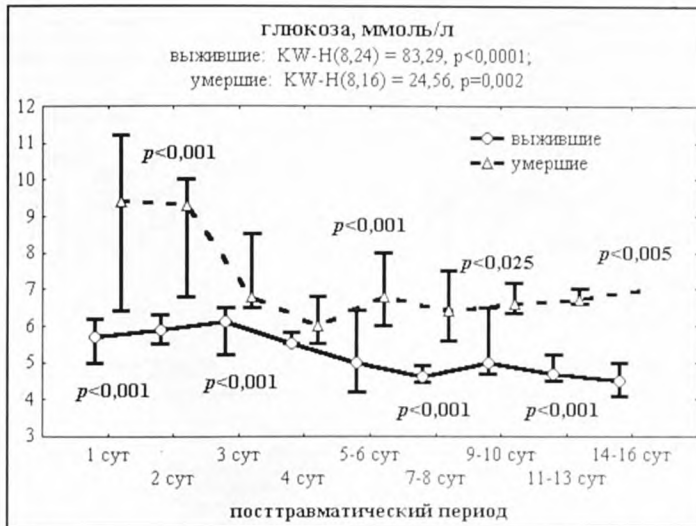


Рис. 6. Содержание глюкозы в плазме периферической крови пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Состояние электролитного обмена оценивалось по динамике уровня в плазме крови таких электролитов, как натрий, калий и хлор, также оценивали динамику осмолярности. У больных группы II (умершие) отмечался достоверно более низкий уровень калия в плазме крови, начиная со 2-х суток и вплоть до 5-6-х суток посттравматического периода. Начиная с 4-х суток после травмы, у больных этой группы была зарегистрирована статистически значимая гиперхлоремия и гипернатриемия, которые сохранялись в течение всего периода наблюдения. С 4-х суток были отмечены также высокие цифры осмолярности плазмы крови у больных группы II. У больных группы I (выжившие), начиная с 4-х суток, регистрировались нормальные показатели натрия и хлора в плазме крови, а также осмолярность в пределах 280-290 мосмоль/л (рис. 7).

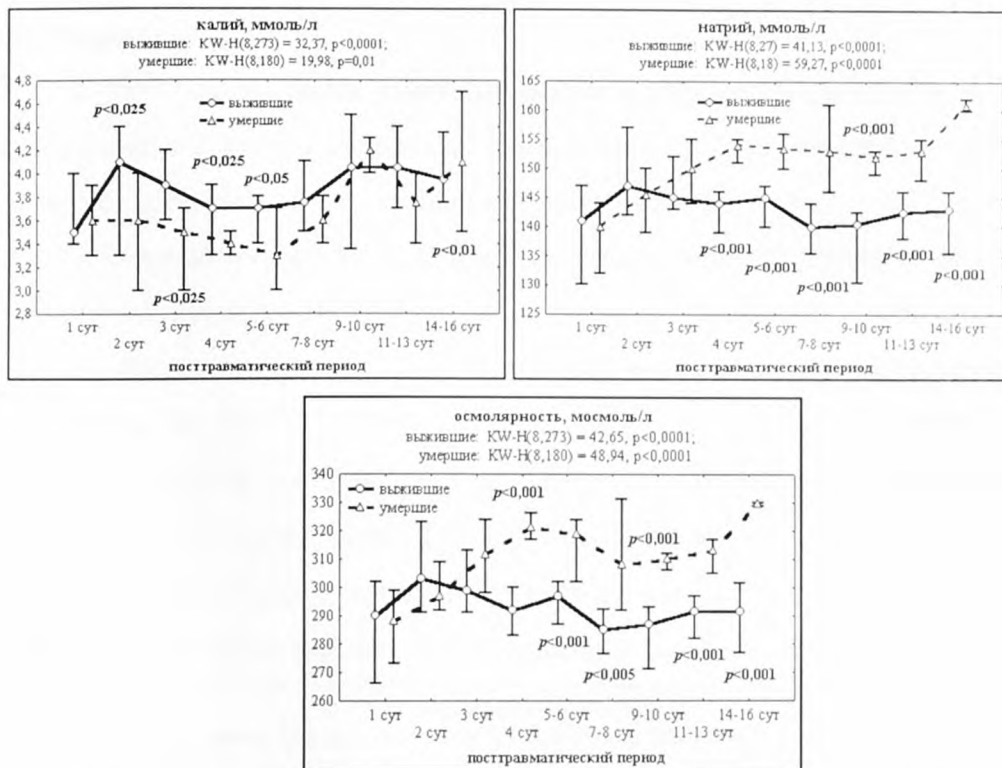


Рис. 7. Содержание ионов калия, натрия, хлора в плазме периферической крови и ее осмолярность у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Известно, что головной мозг является центральным звеном в регуляции водно-электролитного обмена (Гайтур Э.И. и др, 1996, Гайтур Э.И. 1999; Царенко С.В., 2005). При ЧМТ создаются условия для своеобразного «порочного круга»: непосредственно травматическое повреждение мозга и сопутствующие этому вторичные факторы (отек мозга, внутричерепная гипертензия, повреждение гемато-энцефалического барьера) способны вызвать нарушения водно-электролитного обмена. В свою очередь, развивающиеся нарушения водно-электролитного обмена становятся факторами вторичного повреждения мозга.

3.2. Психоневрологический статус и электроэнцефалографический мониторинг

В качестве наиболее чувствительного и интегративного показателя, отражающего характер течения и тяжесть посттравматического периода, нами был выбран уровень сознания, определяемый по шкале ком Глазго (ШКГ). Исходно пациенты групп I и II не отличались по количеству баллов ШКГ. С 4-х суток после травмы была отмечена тенденция к увеличению баллов у больных группы I, а статистически значимые отличия по срокам появлялись на 9-10-е сутки. Позднее 10-х суток больные группы I характеризовались восстановлением сознания и увеличением показателя ШКГ через 14-16 суток до $8 \pm 1,8$ балла, в то время как у больных группы II сохранялось коматозное состояние и низкий показатель ШКГ (4 балла) вплоть до наступления летального исхода (рис. 8).

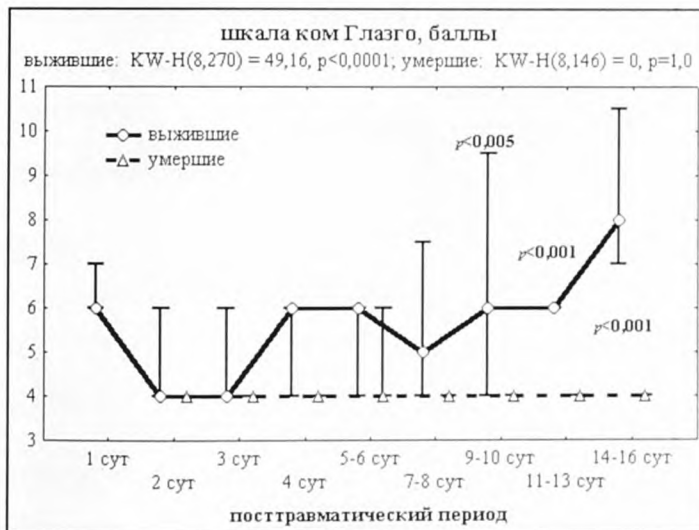


Рис. 8. Уровень сознания пациентов группы I (выжившие) и II (умершие) по шкале ком Глазго. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. KW – данные дисперсионного анализа (Краскел-Уоллис) динамики изменения показателя внутри группы I и II. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

По данным дисперсионного анализа, статистически значимых изменений показателя ШКГ у пациентов группы II в течение 16 суток наблюдения не происходит ($p=0,1$, рис. 8).

Клиническая картина в остром периоде черепно-мозговой травмы складывалась из общемозгового и менингеального синдромов, очаговой симптоматики. Менингеальные симптомы при поступлении регистрировались в 80%. В основном отмечалась ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского. Общемозговая симптоматика проявлялась угнетением сознания до сопора, комы, развитием синдрома внутричерепной гипертензии – интенсивная головная боль, неоднократная рвота, беспокойство, психомоторное возбуждение, в 75% при офтальмоскопии наблюдались застойные соски зрительных нервов. Дислокационный синдром в виде анизокории, пареза взора вверх отмечался нами в 42% (табл. 5).

Таблица 5

Клиническая симптоматика пациентов группы I и II при поступлении в стационар

Симптомы:	Частота проявления в %.	
	Группа I (n=54)	Группа II (n=34)
Менингеальные симптомы	87,5	75
Анизокория	42,0	45,0
Анизорефлексия	62,5	50
Мышечная сила в конечностях:		
2 балла	78,8	85,2
3 балла	21,2	14,8
Рефлекс Бабинского	62,5	53,1
Нарушение психических функций:		
Психомоторное возбуждение	34	28
Состояние глазного дна:		
Сосудистая дистония сетчатки	31,3	37,5
Застойная нейропатия	68,7	62,5
Уровень сознания по ШКГ		
8 баллов	5,6	6,2
7 баллов	68,0	72
6 баллов	26,4	21,8

Примечание: статистически значимых различий между группами I и II не выявлено, $p>0,05$, четырехпольная таблица точный критерий Фишера для небольших выборок.

Очаговая симптоматика проявлялась тем ярче, чем меньше было угнетено сознание. Среди признаков поражения полушарий головного мозга в основном отмечался пирамидный гемисиндром. В подавляющем большинстве он отмечался на контрлатеральной патологическому очагу стороне.

Модуль мониторинга функций мозга системы «КЕНТАВР» позволяет оценить функциональную активность мозга на основе исследования биоэлектрического сигнала с оценкой амплитуды (А-ЭЭГ) и верхней частоты спектра ЭЭГ (ВЧС). По общей амплитуде ЭЭГ судили о суммарной электрической активности мозга. В условиях нейровегетативной защиты она позволяла судить о глубине седации, зафиксировать судорожный припадок. При диагностическом исследовании при снижении амплитуды ЭЭГ проводили пробы с функциональной нагрузкой.

У пациентов группы I и II выявлены статистически значимые различия параметров функциональной активности головного мозга при поступлении и практически на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов с благоприятным исходом общая амплитуда ЭЭГ была существенно выше и при этом преобладали низкочастотные колебания - ВЧС была ниже по сравнению с больными группы II (рис. 9). В динамике амплитуда ЭЭГ у больных группы I снижалась и достигала наименьших значений на 3-и сутки после травмы. В последующем, на 5-6-е сутки отмечалось увеличение амплитуды ЭЭГ. Мы отметили, что прирост амплитуды ЭЭГ средним на 1-2 суток опережал восстановление сознания у пострадавших с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ. Низкая амплитуда ЭЭГ с преобладанием низкочастотных колебаний расценивалась как неблагоприятный признак.

Полученные результаты свидетельствуют о прогностической значимости мониторингирования уровня функциональной активности мозга с помощью системы «КЕНТАВР».

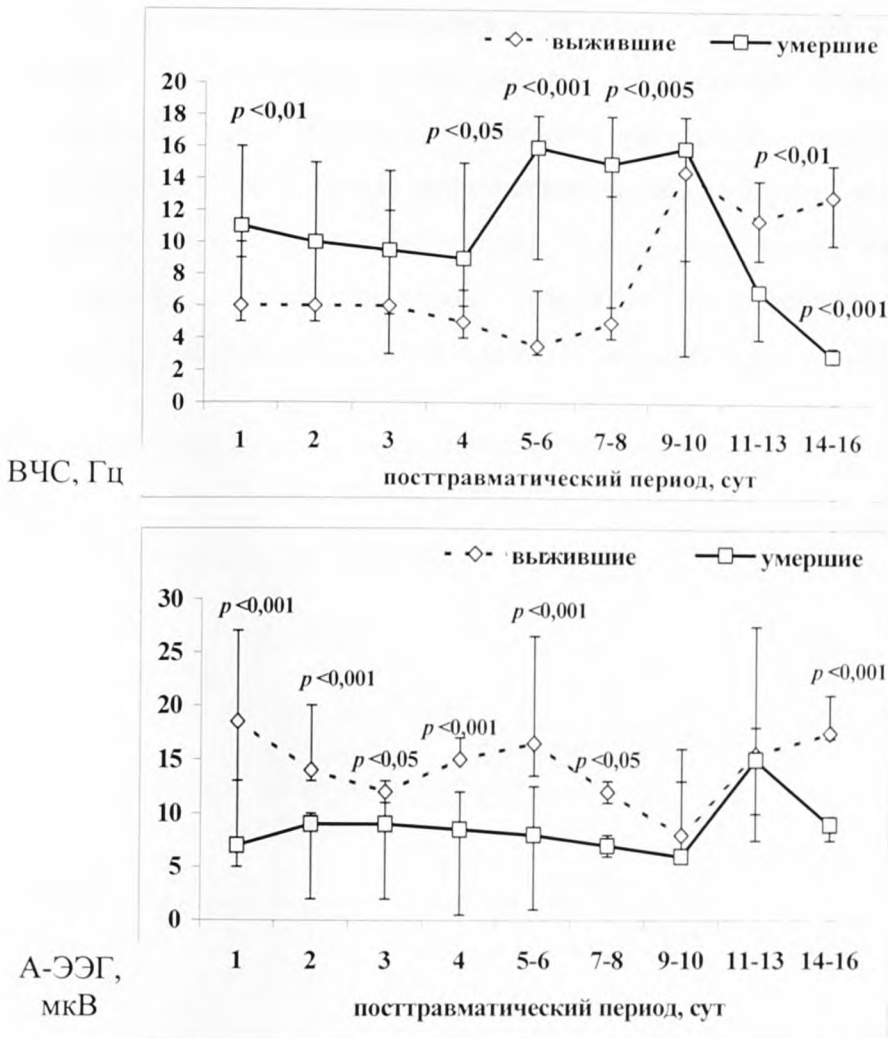


Рис. 9. Уровень функциональной активности мозга пациентов группы I (выжившие) и II (умершие). Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. ВЧС – частота (Гц), А-ЭЭГ – амплитуда (мкВ).

Характер корреляционных связей. У пациентов группы II (умершие) происходит не только увеличение или уменьшение некоторых клинико-лабораторных показателей, но и существенное изменение характера корреляционных связей между изученными параметрами (табл. 5, 6).

У пациентов с благоприятным исходом (таблица 6) установлена сильная корреляционная связь между содержанием гемоглобина и количеством эритроцитов, средняя по силе отрицательная корреляционная связь между количеством сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов, а также наличие средней по силе связи между количеством эозинофилов в периферической крови и содержанием глюкозы, билирубина, протромбиновым индексом и балльной оценкой по ШКГ.

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей в группе I (выжившие)

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	$r=$	$t(N-2)$	p
гемоглобин – эритроциты	0,87	29,05	$p<0,0001$
СОЭ – фибриноген	0,63	12,95	$p<0,0001$
СОЭ – время свертывания крови	0,42	6,81	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты– лимфоциты	-0,63	-7,13	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – натрий	0,50	5,13	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – осмолярность	0,44	4,34	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – креатинин	0,47	4,71	$p<0,0001$
лимфоциты – креатинин	-0,48	-4,82	$p<0,0001$
лимфоциты – температура тела	-0,54	-5,64	$p<0,0001$
моноциты - общий билирубин	-0,41	-2,50	$p<0,0001$
моноциты – натрий	-0,46	-4,50	$p<0,0001$
моноциты – осмолярность	-0,44	-4,28	$p<0,0001$
эозинофилы – общий белок	-0,53	-2,47	$p<0,0001$
эозинофилы – общий билирубин	-0,77	-3,87	$p<0,0001$
эозинофилы – глюкоза	0,71	3,61	$p<0,0001$
эозинофилы – калий	-0,41	-1,82	$p<0,0001$
эозинофилы – хлор	-0,61	-3,10	$p<0,0001$
эозинофилы – ШКГ	0,78	5,03	$p<0,0001$
эозинофилы – температура тела	-0,53	-2,47	$p<0,0001$
эозинофилы – ПТИ	0,83	5,91	$p<0,0001$
Всего связей – 20, положительных – 9, отрицательных – 11			

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей в группе II
(умершие)

гемоглобин – эритроциты*	0,97	50,10	$p<0,0001$
гемоглобин – натрий	-0,41	-6,01	$p<0,0001$
эритроциты – общий белок	0,43	6,38	$p<0,0001$
СОЭ – эритроциты	-0,62	-10,53	$p<0,0001$
СОЭ – общий белок	-0,40	-5,80	$p<0,0001$
СОЭ – натрий	0,45	6,74	$p<0,0001$
СОЭ – хлор	0,45	6,61	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – лимфоциты*	-0,89	-20,81	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – моноциты	-0,44	-4,57	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – общий билирубин	0,52	4,75	$p<0,0001$
сегментоядерные лейкоциты – глюкоза	0,41	4,35	$p<0,0001$
моноциты – осмолярность	-0,45	-4,69	$p<0,0001$
ПТИ – хлор	-0,41	-6,03	$p<0,0001$
время свертывания крови – АВР	0,44	4,78	$p<0,0001$
время свертывания крови – лимфоциты	-0,43	-3,32	$p<0,0001$
общий билирубин – лимфоциты	-0,51	-4,61	$p<0,0001$
общий билирубин – глюкоза	0,45	4,82	$p<0,0001$
натрий – хлор	0,76	15,89	$p<0,0001$
натрий – осмолярность	0,95	43,63	$p<0,0001$
натрий – креатинин	0,41	6,05	$p<0,0001$
натрий – мочевины	0,61	9,40	$p<0,0001$
хлор – осмолярность	0,73	14,42	$p<0,0001$
хлор – мочевины	0,45	6,17	$p<0,0001$
осмолярность – мочевины	0,57	8,44	$p<0,0001$
креатинин – мочевины	0,63	10,06	$p<0,0001$
Всего связей – 25, положительных – 16, отрицательных – 9			

Примечание. * - обозначены одинаковые корреляционные связи в группе I и II.

У пациентов с неблагоприятным исходом (группа II) характер корреляционных связей менялся (табл. 7). При этом обнаружена сильная корреляционная связь между осмолярностью и концентрацией натрия и хлора в плазме крови. Отсутствие таких корреляционных связей у больных с благоприятным исходом обусловлено отсутствием нарушений водно-электролитного обмена, гиперосмолярности и гипернатриемии в посттравматическом периоде. У пациентов группы II обнаружена средняя

по силе корреляционная связь между содержанием мочевины и осмолярностью, между содержанием натрия в плазме и содержанием креатинина, а также между содержанием креатинина и мочевины, что подтверждает значимость синдрома эндогенной интоксикации в развитии неблагоприятного исхода.

У пациентов группы II сохраняется сильная корреляционная связь между содержанием гемоглобина и эритроцитов и происходит усиление отрицательной корреляционной связи между количеством сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. Причем, наличие значимой корреляционной связи между количеством сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов отмечено в других исследованиях. Так, С.В.Астраков и савт. (2002) продемонстрировали прогностическую ценность и сильную корреляционную связь с осложнениями и исходом ТЧМТ нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. При нейтрофильно-лейкоцитарном индексе менее 10 осложнений не возникало, при увеличении более 15 у большинства больных регистрировали пневмонию и начальные клинические признаки раздражения срединных структур мозга. Изменения нейтрофильно-лейкоцитарного индекса регистрировались за 1-2 суток до клинических проявлений осложнений, что позволяло проводить профилактические мероприятия. По данным С.В.Астракова и др. (2002), использование оценки по ШКТ и шкале APPACHE II для прогнозирования осложнений и исхода ТЧМТ оказалось менее значимым.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии клинически значимых различий характера патологического процесса у сравниваемых групп пациентов и подтверждает значимость нарушений водно-электролитного обмена и синдрома эндогенной интоксикации в развитии неблагоприятного исхода у пострадавших после ТЧМТ.

Резюме. В данной главе работы показано, что у пациентов с благоприятным (группа I) и летальным (группа II) исходом при поступлении и в посттравматическом периоде существуют статистически значимые различия по динамике основных клинических показателей и показателей, характеризующих функциональную активность головного мозга. У пациентов с благоприятным исходом происходит нормализация осмолярности и натрия плазмы крови, уменьшаются проявления синдрома эндогенной интоксикации (нормализация температуры тела, снижение лейкоцитоза и ЛИИ, нормализация содержания креатинина, мочевины), происходит прирост амплитуды ЭЭГ. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечается статистически значимая тенденция к гиперосмолярности (значительное увеличение содержания в плазме крови ионов натрия и гипергликемии), происходит нарастание показателей эндотоксикоза в динамике. В сравнении с выжившими пациентами у группы пациентов с летальным исходом существенно изменяется характер корреляционных связей между изученными клиническими показателями.

Глава 4. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Для больных группы II была характерна тенденция к более высокой частоте сердечных сокращений по сравнению с больными группы I (выжившие), эта тенденция достигала статистически значимых различий лишь к 11-13-м суткам посттравматического периода (рис. 10). Одновременно с этим индекс симпатической активности (S), отражающий баланс симпатической и парасимпатической нервной системы, у больных групп I и II не имел достоверных различий и приближался к 100 отн.ед., что говорило о преобладании симпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001).

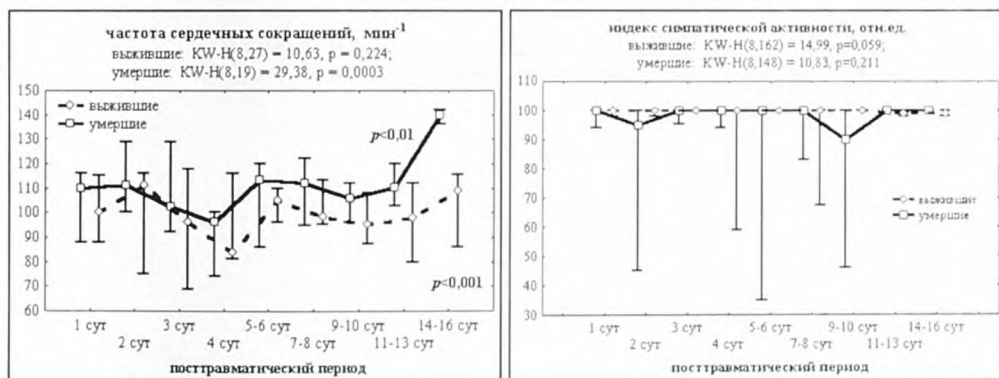


Рис. 10. Частота сердечных сокращений и индекс симпатической активности пациентов группы I (выжившие) и II (умершие). На графиках (рис. 10-14) статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. KW – данные дисперсионного анализа (Краскел-Уоллис) динамики изменения показателя внутри группы I и II. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Показатели центральной гемодинамики умерших больных (группа II) характеризовались более низкими величинами ударного объема, однако статистически достоверные различия отмечены лишь к 5-6-м суткам и к 14-16-м суткам посттравматического периода (рис. 11).

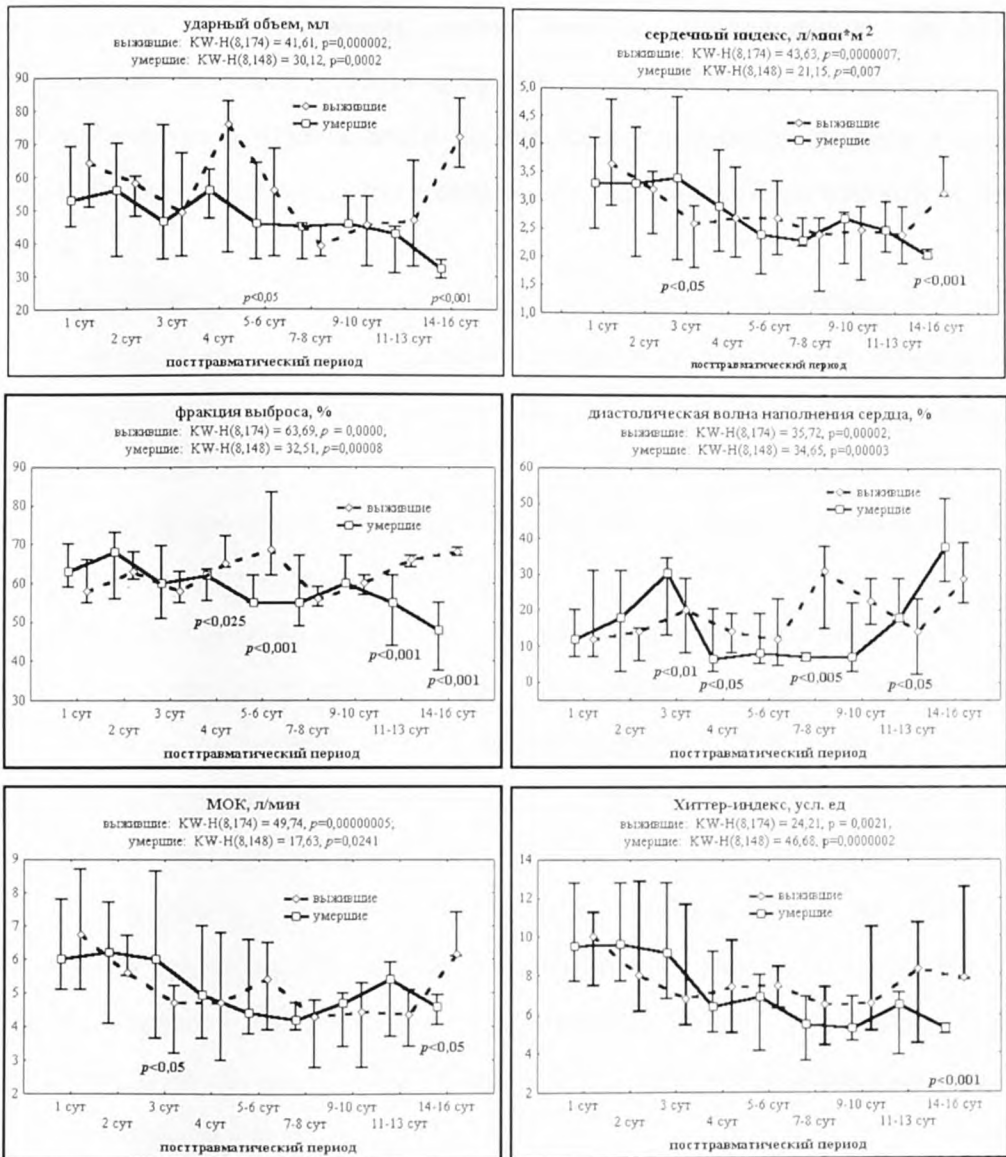


Рис. 11. Ударный объем, сердечный индекс, фракция выброса, диастолическая волна наполнения сердца, минутный объем кровообращения и Хиттер-индекс у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Причем у больных группы I (выжившие) нами зарегистрировано снижение величины ударного объема сердца, вплоть до 3-х суток посттравматического периода, что свидетельствует о сохраняющейся гиповолемии. У больных группы II низкие величины ударного объема

сохранялись на протяжении всего периода исследования, достигая наименьших значений к 13-14-м суткам (рис. 11). Такая же динамика у больных группы I отмечалась и по величине сердечного индекса – нами отмечено его снижение, достигающее статистической значимости к 3-м суткам.

Величина фракции выброса также не имела статистических различий до 4-х суток, в дальнейшем у выживших больных нами зарегистрированы более высокие значения фракции выброса, вплоть до 11-16-х суток. Низкие значения этого показателя у больных с неблагоприятным исходом свидетельствуют о сохраняющейся гиповолемии, а также о присоединении сердечной недостаточности (рис. 11).

Показатель диастолической волны наполнения сердца (ДВНС), отражающий величину преднагрузки, был исходно низким у всех больных, что также свидетельствует об исходной гиповолемии. У больных группы II отмечено повышение ДВНС до 30% к 3-м суткам, в дальнейшем с 4-х по 10-е сутки этот показатель был статистически значимо ниже, чем у больных группы I, с последующим ростом к 14-16-м суткам до величины 40%. Такая динамика ДВНС свидетельствует о присоединении сердечной недостаточности, отражает рост преднагрузки в сочетании со снижением сократительной функции сердца (показатель фракции выброса снижался статистически значимо) (рис. 11).

Хиттер-индекс, отражающий преднагрузку, постнагрузку и сократимость, у больных II группы (умершие) был ниже, начиная с 3-4-х суток и до конца периода наблюдения. Однако, статистически значимые различия отмечены лишь к 14-16-м суткам (рис. 11).

Амплитуда пульсации аорты у больных II группы была достоверно ниже в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о сохраняющейся гиповолемии у больных с неблагоприятным исходом. Статистически значимые отличия амплитуды пульсации микрососудов пальца у больных II группы нами зарегистрированы в 1-е сутки

наблюдения, а также к 14-16-м суткам. К этому времени пульсация микрососудов у умерших больных достигала критических значений, что свидетельствовало о спазме артериол на фоне гиповолемии, низкого ударного объема и низкого артериального давления (рис. 12).

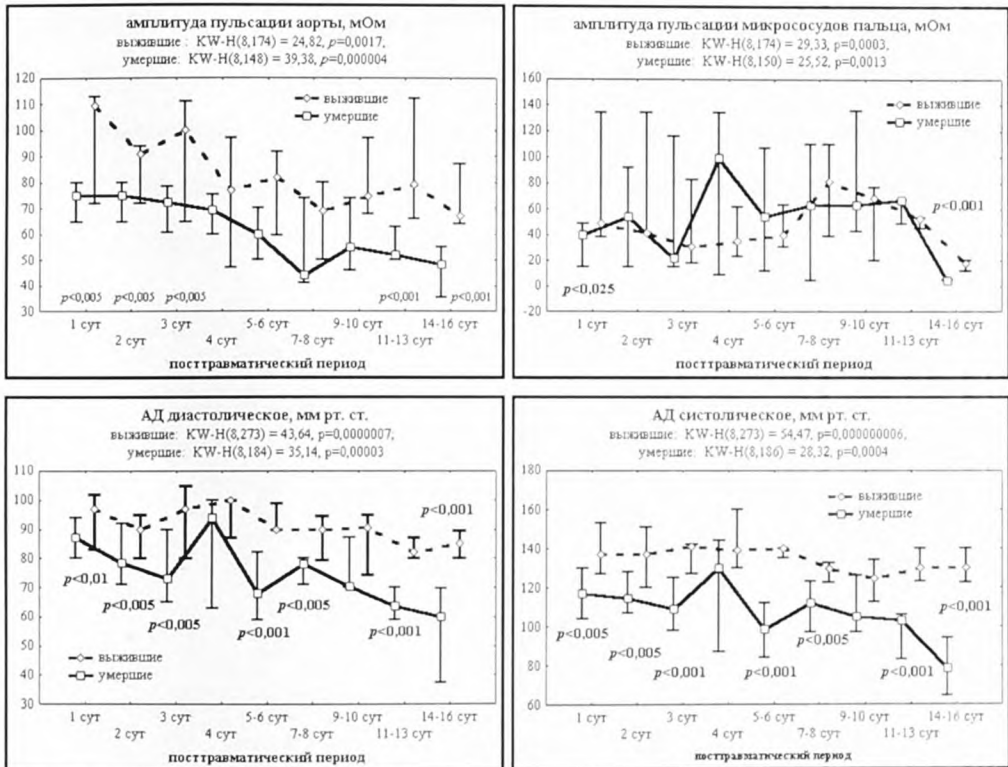


Рис. 12. Амплитуда пульсации импеданса аорты, амплитуда пульсации микрососудов пальца, систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Систолическое и диастолическое артериальное давление было достоверно выше у пациентов с благоприятным исходом в течении всего периода наблюдения. У больных с неблагоприятным исходом (II группа), начиная с 3-х суток, отмечалось прогрессивное снижение систолического и диастолического АД, несмотря на инфузию вазопрессоров. Введение катехоламинов (адреналин, дофамин) у этих больных сопровождалось выраженной тахикардией (свыше 120 мин^{-1}) и снижением ударного

объема, увеличения минутного объема кровообращения и сердечного индекса не отмечалось (рис. 11, 12).

Показатель насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) достоверно не отличался у больных обеих групп до 11-х суток посттравматического периода, после чего регистрировали прогрессивное нарастание гипоксемии, вплоть до 14-х суток у больных с неблагоприятным исходом. Такая же динамика была отмечена нами по индексу доставки кислорода (ИДК) – статистически значимое снижение к 11-16-м суткам у больных группы II (умершие) (рис. 13).

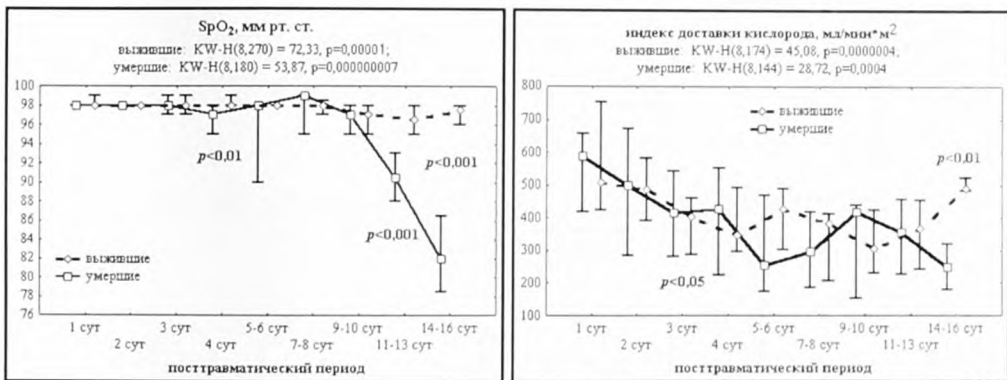


Рис. 13. Насыщение кислородом артериальной крови и индекс доставки кислорода у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Уменьшение ИДК обусловлено снижением всех составных элементов системного транспорта кислорода у больных с неблагоприятным исходом – падение сердечного индекса, гемоглобина и нарастание артериальной гипоксемии. Нами отмечено статистически значимое снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов у больных II группы по сравнению с I группой начиная со 2-х суток посттравматического периода (рис. 14). Ряд исследователей отмечают развитие нормохромной анемии у пациентов с ТЧМТ со снижением количества эритроцитов, уровня гемоглобина и величины гематокрита (Шуливейстров Ю.В. и др., 2003). Возможной причиной анемии в раннем

посттравматическом периоде является внутрисосудистый гемолиз, поскольку авторы отмечали параллельное снижение гаптоглобина в сыворотке. Сокращение количества ионов железа в сыворотке при ТЧМТ влечет за собой снижение скорости синтеза гемоглобина и уменьшение его содержания в эритроцитах, что создает предпосылки для железодефицитной анемии и усугубляет гипоксические расстройства.

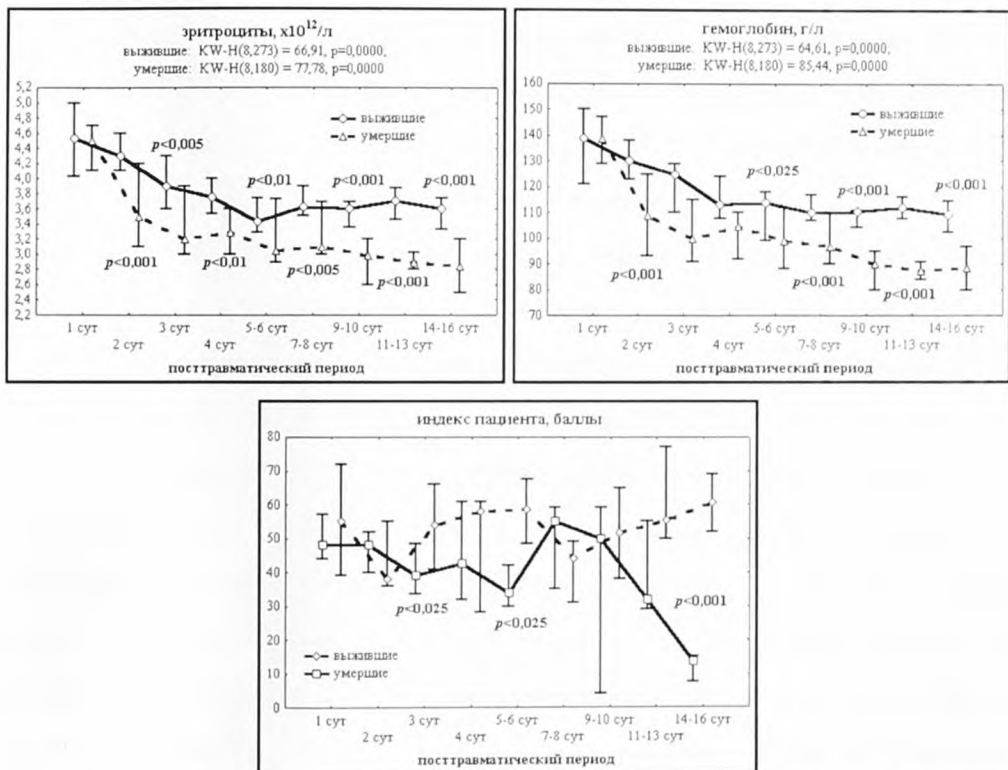


Рис. 14. Содержание эритроцитов, гемоглобина в крови и индекс пациента у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие).

Индекс пациента, который является интегральным показателем, учитывающим все неблагоприятные изменения показателей кровообращения, отличался статистически значимо у пациентов сравниваемых групп на 3-и, 5-6-е и 14-16-е сутки (меньше в группе II) (рис. 14).

Таким образом, с помощью неинвазивного биоимпедансного мониторинга в остром периоде ТЧМТ у всех больных нами зарегистрирована гиповолемия, проявившаяся тахикардией, сниженными показателями ударного объема, фракции выброса, сниженной преднагрузкой. У выживших больных компенсация гиповолемии достигалась к 4-6-м суткам посттравматического периода. В то время как у больных с неблагоприятным исходом компенсировать гиповолемию не удалось, а позднее 6-х суток к гиповолемии присоединяется сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность носит прогрессирующий характер и к 14-16-м суткам даже введение катехоламинов не может существенно улучшить состояние гемодинамики.

Нами проведена оценка чувствительности и специфичности показателей, получаемых с помощью методики неинвазивной биоимпедансометрии. Как видно из таблицы 8, исходно достаточно высокую чувствительность имели показатели ударного объема, частоты сердечных сокращений, среднего АД, преднагрузки (ДВНС), амплитуды пульсации аорты и микрососудов, а также индекс пациента. Для этих показателей высокая чувствительность сочеталась со средней и даже низкой специфичностью и прогностичностью. Чувствительность и прогностичность среднего АД были существенно выше чувствительности и прогностичности систолического АД, что, вероятно, было обусловлено тем, что именно среднее артериальное давление определяет величину церебрального перфузионного давления и, следовательно, определяет адекватность перфузии мозга. Показатель сердечного индекса исходно имел низкую чувствительность и еще более низкую специфичность, что было связано с тем, что у больных с неблагоприятным исходом высокие значения сердечного индекса поддерживались за счет тахикардии.

Таблица 8

Чувствительность (Se), специфичность (Sp) и прогностическая ценность показателей гемодинамики
у больных I и II групп

Пока- затель	Посттравматический период, сутки																			
	1 сутки				2 сутки				3 сутки				4 сутки				5-6 сутки			
	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)
УО	78,6	47,1	55,1	72,7	75,0	42,1	45,0	72,3	68,7	40,0	55,0	54,5	75,0	60,0	50,0	81,0	75,0	72,7	75,0	72,7
ЧСС	78,8	44,4	68,7	57,1	68,7	40,0	78,5	28,5	75,0	44,4	64,3	57,1	66,6	50,0	44,4	71,4	52,6	55,5	71,4	35,7
АД сист	66,7	31,8	11,8	87,5	66,7	33,3	12,5	87,5	77,8	50,0	50,0	77,8	75,0	53,8	33,3	87,5	75,0	66,6	66,6	75,0
АД с	91,6	50,0	64,7	85,7	75,0	44,4	64,3	57,1	83,3	55,5	71,4	71,4	66,7	50,0	44,4	71,4	75,0	71,4	75,0	71,4
СИ	62,5	33,3	38,4	57,1	60,0	35,7	25,0	71,4	62,5	30,8	35,7	57,1	66,7	55,6	50,0	71,4	85,7	33,3	50,0	75,0
ФВ	62,5	33,3	38,4	57,1	60,0	35,7	25,0	71,4	62,5	30,8	35,7	57,1	66,7	55,6	50,0	71,4	88,9	57,1	72,7	80,0
ДВНС	71,4	75,0	83,3	60,0	63,3	28,3	58,3	33,3	62,5	36,4	41,7	57,1	71,4	57,1	62,5	66,7	81,8	66,7	81,8	66,7
А рео	83,3	57,1	76,9	66,7	83,3	62,5	76,9	71,4	76,9	66,6	83,3	57,1	66,7	50,0	75,0	40,0	83,3	66,6	90,9	50,0
А пал	85,7	53,3	46,1	88,9	80,0	41,2	28,3	87,5	85,7	47,1	40,0	88,9	75,0	38,4	27,3	83,3	80,0	33,3	33,3	80,0
ИДК	66,7	44,4	54,5	57,1	62,5	36,6	41,7	57,1	53,3	42,8	66,7	30,0	50,0	33,3	50,0	33,3	84,6	66,7	91,7	91,6
ИП	80,0	50,0	61,5	71,4	70,0	42,8	63,6	50,0	81,8	57,1	75,0	66,7	71,4	50,0	62,5	60,0	75,0	33,3	81,8	25,0

Примечание: PVP - прогностичность положительного результата, PNP - прогностичность отрицательного результата, УО- ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД сист – систолическое артериальное давление, АД с – среднее артериальное давление, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ДВНС – диастолическая волна наполнения сердца, А рео – амплитуда пульсации импеданса аорты, А пал – амплитуда пульсации микрососудов пальца ноги, ИДК – индекс доставки кислорода, ИП – индекс пациента.

продолжение таблицы 8

Показатель	Посттравматический период, сутки															
	7-8 сутки				9-10 сутки				11-13 сутки				14-16 сутки			
	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)
УО	44,4	33,3	66,6	16,6	30,0	62,5	50,0	41,6	62,5	91,6	83,3	78,6	85,7	100	100	91,6
ЧСС	54,5	70,0	66,6	58,3	50,0	80,0	66,6	66,6	46,1	100	100	50,0	33,3	100	100	33,3
АД сист	66,6	70,6	44,4	85,7	50,0	75,0	33,3	85,7	81,5	87,5	80,0	87,5	83,3	87,5	83,3	87,5
АД с	63,6	85,7	77,7	75,0	44,4	77,7	66,6	58,3	83,3	87,5	87,5	87,5	85,7	87,5	85,7	87,5
СИ	50,0	62,5	57,1	55,6	33,3	75,0	50,0	60,0	50,0	60,0	60,0	50,0	80,0	100	100	80,0
ФВ	33,3	25,0	57,1	11,1	28,5	75,0	50,0	54,5	100	66,7	40,0	100	100	85,7	80,0	100
ДВНС	85,7	88,9	85,7	88,9	60,0	90,0	75,0	81,8	57,1	60,0	66,7	50,0	-	50	-	50
А рео	72,7	88,9	72,7	75,0	75,0	93,3	85,7	87,5	42,8	100	100	60,0	42,8	100	100	20
А пал	66,7	52,9	20,0	90,0	33,3	66,6	16,7	83,3	50,0	64,3	16,7	90,0	80,0	100	100	87,5
ИДК	66,6	85,7	66,7	60,0	66,7	85,7	80,0	75,0	66,7	83,3	85,7	62,5	85,7	83,3	85,7	83,3
ИП	55,6	71,4	71,4	55,6	33,3	85,7	66,7	60,0	83,3	71,4	71,4	83,3	85,7	100	100	87,5

Примечание: PVP - прогностичность положительного результата, PNP - прогностичность отрицательного результата, УО- ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД сист – систолическое артериальное давление, АД с – среднее артериальное давление, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ДВНС – диастолическая волна наполнения сердца, А рео – амплитуда пульсации импеданса аорты, А пал – амплитуда пульсации микрососудов пальца ноги, ИДК – индекс доставки кислорода, ИП – индекс пациента.

В динамике посттравматического периода происходило изменение чувствительности и специфичности всех показателей. Чувствительность показателя ударного объема сохранялась высокой вплоть до 6-х суток посттравматического периода, затем с 7-х по 10-е сутки чувствительность снижалась, а к 14-16 суткам отмечалось повышение чувствительности, специфичности и прогностичности этого показателя.

К 14-16 суткам наблюдения повышались чувствительность и специфичность показателей сердечного индекса, фракции выброса, амплитуды пульсации микрососудов и индекса пациента. Все это свидетельствует о необходимости использования в диагностике состояния гемодинамики метода неинвазивной биоимпедансометрии.

Характер корреляционных связей. У пациентов группы II (умершие) происходит не только увеличение или уменьшение некоторых показателей гемодинамики, но и существенное изменение характера корреляционных связей между изученными параметрами в сравнении с группой I (табл. 9, 10).

У пациентов с благоприятным исходом обнаружены корреляционные связи между артериальным давлением – систолическим, диастолическим и средним, причем, сильная корреляционная связь отмечена между средним и систолическим артериальным давлением (табл. 9). Средние по силе корреляционные связи отмечены между индексом пациента и величиной ударного объема, амплитудой пульсации аорты, ИДК и ЧСС (в этом случае связь отрицательная), что свидетельствует о прогностической значимости индекса пациента у больных с благоприятным исходом.

У пациентов группы II усиливаются корреляционные связи между средним, систолическим и диастолическим артериальным давлением, а также появляются новые корреляционные связи между давлением (систолическим, диастолическим и средним) и показателями центральной гемодинамики и функции сосудов (табл. 10).

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей
гемодинамики в группе I (выжившие)

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	r=	t(N-2)	p
АД сист – АД диаст*	0,58	11,75	$p<0,0001$
АД сист – АД с*	0,79	16,81	$p<0,0001$
АД диаст – АД с*	0,60	9,70	$p<0,0001$
ИП – ЧСС	-0,45	-6,53	$p<0,0001$
ИП – А рео*	0,53	8,04	$p<0,0001$
ИП – УО	0,64	10,71	$p<0,0001$
ИП – ИДК	0,43	6,16	$p<0,0001$
Всего связей – 7, положительных – 6, отрицательных – 1			

Примечание. * - обозначены одинаковые связи в группе I и II.

Таблица 10

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей
гемодинамики в группе II (умершие)

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	r=	t(N-2)	p
АД сист – ИП	0,45	6,10	$p<0,0001$
АД сист – АД диаст	0,81	18,35	$p<0,0001$
АД сист – АД с	0,87	20,27	$p<0,0001$
АД сист – СИ	0,45	6,02	$p<0,0001$
АД сист – МОК	0,43	5,69	$p<0,0001$
АД сист – ИДК	0,49	6,77	$p<0,0001$
АД сист – А пал	0,48	-3,04	$p<0,0001$
АД диаст – АД с	0,73	3,33	$p<0,0001$
АД диаст – МОК	0,42	-3,49	$p<0,0001$
АД диаст – СИ	0,50	-2,51	$p<0,0001$
АД диаст – ИДК	0,54	-4,69	$p<0,0001$
АД диаст – А пал	0,51	4,72	$p<0,0001$
АД диаст – ИП	0,46	3,14	$p<0,0001$
АД с – ИП	0,48	-3,56	$p<0,0001$
АД с – А пал	0,54	5,77	$p<0,0001$
АД с – УО	0,41	-5,79	$p<0,0001$
АД с – Хиттер-индекс	0,44	5,79	$p<0,0001$
АД с – МОК	0,48	6,38	$p<0,0001$
АД с – ИДК	0,53	7,26	$p<0,0001$
АД с – СИ	0,52	7,12	$p<0,0001$

(продолжение таблицы 10)

АД с – SpO ₂	0,42	5,45	$p<0,0001$
А рео – МОК	0,42	5,51	$p<0,0001$
А рео – УО	0,52	7,42	$p<0,0001$
А рео – Хиттер-индекс	0,78	14,92	$p<0,0001$
А рео – СИ	0,47	6,47	$p<0,0001$
А рео – ИДК	0,53	7,41	$p<0,0001$
А рео – ФВ	0,56	8,10	$p<0,0001$
А рео – ИП	0,47	6,43	$p<0,0001$
А рео – SpO ₂	0,53	7,48	$p<0,0001$
УО – Хиттер-индекс	0,52	7,43	$p<0,0001$
УО – МОК	0,79	15,40	$p<0,0001$
УО – ИДК	0,72	12,39	$p<0,0001$
УО – СИ	0,82	17,28	$p<0,0001$
Хиттер-индекс – ФВ	0,58	8,53	$p<0,0001$
Хиттер-индекс – СИ	0,64	9,96	$p<0,0001$
Хиттер-индекс – ИДК	0,72	12,48	$p<0,0001$
Хиттер-индекс – МОК	0,65	10,35	$p<0,0001$
Хиттер-индекс – SpO ₂	0,53	7,62	$p<0,0001$
SpO ₂ – ИДК	0,42	5,44	$p<0,0001$
SpO ₂ – ИП	0,56	8,15	$p<0,0001$
Всего связей – 41, положительных – 41, отрицательных – 0			

У пострадавших II группы обращает внимание появление сильных корреляционных связей между ударным объемом сердца и сердечным индексом, минутным объемом кровообращения и индексом доставки кислорода, а также средних по силе корреляционных связей между индексом доставки кислорода и средним АД, SpO₂, амплитудой пульсации аорты, Хиттер – индексом. Средние по силе корреляционные связи отмечены между амплитудой пульсации микрососудов и систолическим, диастолическим и средним АД. В этой группе отмечено сохранение средней по силе корреляционной связи между индексом пациента и пульсацией аорты (А рео), а также появление новых, средних по силе связей между индексом пациента и артериальным давлением (систолическим, диастолическим и средним и между индексом пациента и SpO₂. Все это свидетельствует о значимом влиянии нарушений

центральной гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода в развитии неблагоприятного исхода у пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Совершенно иные, непохожие ни на группу I, ни на группу II корреляционные зависимости выявлялись в группе здоровых людей (доноры) (табл. 11). В последней прослеживалась логическая зависимость изученных параметров, свойственная для работы сердечно-сосудистой системы в условиях стабильного артериального давления, – ни одной сильной корреляционной связи с этим параметром выявлено не было. По характеру взаимоотношений это было более близко к таковому в группе I (выжившие), где выявлялось только три корреляционные связи в группе показателей артериального давления (АД сист, АД диаст, АД с) (табл. 8). В группе II (умершие) выявлена 21 пара корреляционных связей между показателями артериального давления и другими показателями кровообращения (табл. 11).

Таблица 11

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей гемодинамики в группе контрольных практически здоровых людей (доноры)

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	$r=$	$t(N-2)$	p
ЧСС – SpO ₂	0,42	3,06	0,0038
А рео – УО	0,51	3,91	0,0003
А рео – Хиттер-индекс	0,54	4,19	0,0001
А рео – ДВНС	-0,49	-3,69	0,0006
А рео – МОК	0,41	2,93	0,005
А рео – СИ	0,42	3,08	0,004
УО – Хиттер-индекс	0,56	4,38	0,00008
УО – СИ	0,77	8,01	<0,00001
УО – МОК	0,84	10,18	<0,00001
МОК – СИ	0,93	17,06	<0,00001
МОК – Хиттер-индекс	0,46	3,37	0,002
СИ – Хиттер-индекс	0,48	3,54	0,001
Всего связей – 12, положительных – 11, отрицательных – 1			

Таким образом, характер корреляционных связей между показателями гемодинамики может иметь определенное прогностическое значение при ЧМТ тяжелой степени.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии клинически значимых различий характера протекания патологического процесса у сравниваемых групп пациентов и подтверждает значимость нарушений системной гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода в развитии неблагоприятного исхода у пострадавших с ТЧМГ.

Глава 5. ДИНАМИКА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ И КРАНИОСПИНАЛЬНОГО КОМПЛАЙНСА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Одним из важнейших вторичных патогенетических факторов повреждения мозга при ЧМТ является внутричерепная гипертензия (Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999, Башкиров М.В. и др., 1999, Молчанов И.В., 2002, Царенко С.В., 2005). Комплекс механизмов компенсации при внутричерепной гипертензии определяется свойством податливости, т.е. способности краниоспинальной системы адаптироваться к увеличению объема. (Avellino A.M. et al., 1986; Башкиров М.В. и др. 1999; Белкин А.А., 2005).

Первым ответом на появление и распространение дополнительного объема является использование резерва эластичности мозгового вещества и свободных пространств внутри черепной коробки. Податливость краниоспинальной системы также обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости (Lunberg N., 1983). Именно преобладание резорбции позволяет освободить дополнительные пространства для «отекающего» мозга, сдерживая развитие микроциркуляторных нарушений. По мере исчерпания резерва краниоспинального комплайнса эффективное церебральное перфузионное давление обеспечивается за счет повышения системного давления, что позволяет преодолевать возросшее периферическое сопротивление кровотоку. Система ауторегуляции мозгового кровообращения противодействует этому за счет разрыва вазодилатации. Если терапия ВЧГ оказывается неадекватной, перфузионное давление начинает снижаться, чему способствует уменьшение церебральной фракции крови. Гипоперфузия провоцирует формирование новых участков ишемизированной ткани. В этих участках возрастает экстракция

кислорода, достигая 100%. Краниоспинальный комплайнс является первой линией защиты при внутричерепной гипертензии. Повышению внутримозгового давления предшествует достаточно продолжительная стадия компенсации, в течение которой происходит прогрессивное уменьшение внутричерепного комплайенса (Доманский Д.Б. и др., 2004, Белкин А.А., 2005).

Внутричерепной комплайнс можно оценивать, регистрируя изменения ВЧД после введения 1 мл физиологического раствора в катетер, введенный в боковой желудочек мозга. Однако катетеризация желудочков мозга является травматичной, инвазивной процедурой. Частота инфекционных осложнений при инвазивном мониторинге ВЧД колеблется, по данным различных авторов, от 1,4 до 17% (Aucoin P.J. et al., 1986; Paramore C.G., Turner P.A., 1994). В некоторых случаях, когда желудочки мозга находятся в резко деформированном состоянии, постановка внутрижелудочкового катетера может быть весьма затруднена (Царенко С.В. и др., 2004).

Контроль ликворного давления и краниоспинального комплайенса с помощью «Измерителя низких давлений» фирмы «Тритон» обладает рядом существенных преимуществ: измерение ликворного давления осуществляется с высокой точностью, конструкция прибора исключает необходимость заполнения измерительной магистрали, что не приводит к дополнительным потерям ликвора, а наличие индивидуальной измерительной магистрали обеспечивает асептику и антисептику.

Более доступной и менее травматичной является методика расчета краниоспинального комплайенса с помощью «Измерителя низких давлений» фирмы «Тритон».

Исходно в 1-е сутки после травмы у пациентов обеих групп отмечалась внутричерепная гипертензия, которая была более выражена у пациентов с неблагоприятным исходом (группа II). Ликворное давление у пострадавших группы I ($24,3 \pm 4,4$ мм рт.ст.) было статистически значимо

ниже, чем у группы II ($26,3 \pm 4,3$ мм рт.ст.). На этом этапе комплайнс у пациентов обеих групп был сниженным, в I-й группе он составил $0,54 \pm 0,28$ мл, а во II-й – $0,41 \pm 0,12$ мл, что статистически значимо не различалось (рис. 15).

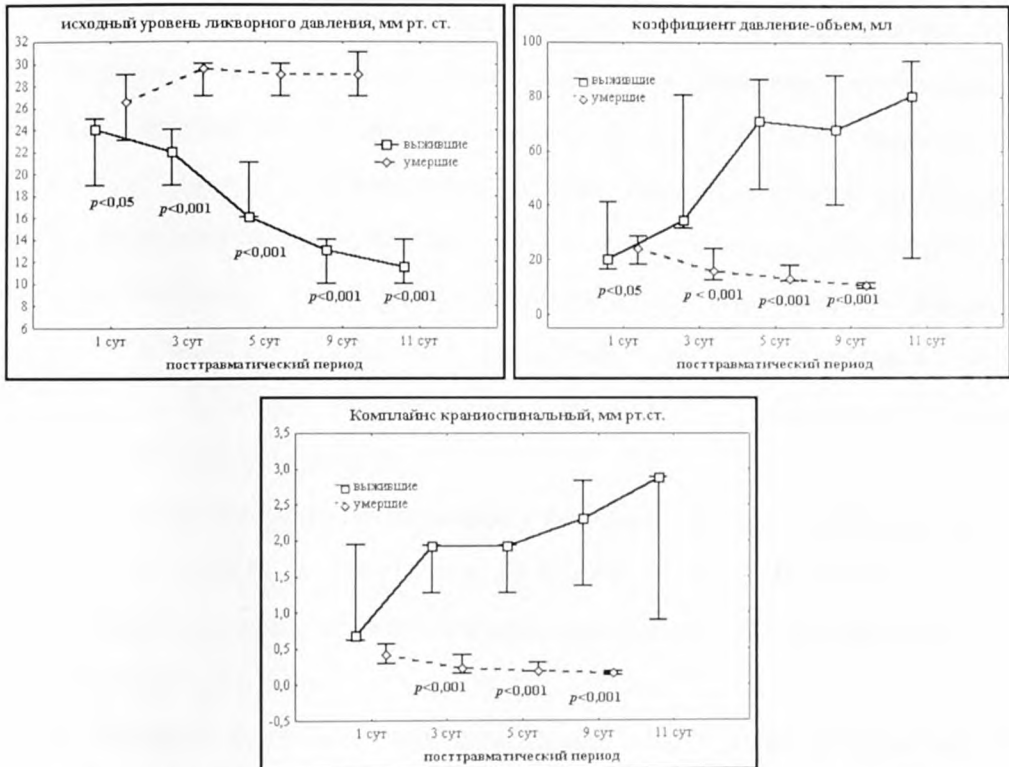


Рис. 15. Ликворное давление, коэффициент давление-объем и краниоспинальный комплайнс у пациентов группы I (выжившие) и II (умершие). Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Внутричерепное содержимое – это комплекс физически и механически неоднородных компонентов, поэтому давление в одном из компонентов может не соответствовать давлению в остальных (Башкиров М.В. и др., 1999). Данный факт делает оправданным использование дополнительных индексов таких, как индекс давление-объем (PVI) и краниоспинальный комплайнс (Cc).

Индекс PVI у больных группы II был ниже, чем в группе I на протяжении всего периода наблюдения (рис. 15).

В динамике у больных группы I отмечалось статистически значимое увеличение индекса PVI уже к 3-м суткам посттравматического периода. Одновременно с ростом показателя PVI увеличивался и комплайнс, что свидетельствует о повышении компенсаторных резервов церебральной защиты. Необходимо отметить, что одним из факторов повышения комплайнса являлось нейрохирургическое вмешательство с удалением внутричерепных гематом, участков необратимо поврежденного мозгового вещества (детрита). Нами отмечено достоверное повышение индекса «давление-объем» с $16,9 \pm 3,5$ мл до $35,6 \pm 4,7$ мл и краниоспинального комплайнса с $0,34 \pm 0,05$ мл/мм рт. ст. до $0,53 \pm 0,07$ мл/мм рт.ст. после операции у больных группы I.

Снижение ликворного давления у больных группы I отмечено на 5-7-е сутки, к 7 суткам оно составило $13,8 \pm 1,06$ мм рт ст. В этот же период отмечалось уменьшение проявлений посттравматической энцефалопатии и восстановление сознания.

У больных группы II внутричерепная гипертензия сохранялась в течение всего периода наблюдения. Индекс PVI у больных этой группы имел статистически значимое снижение и к 5-м суткам достигал критической величины $15,9 \pm 4,9$ мл. Такой же динамикой – прогрессивное снижение, начиная с 3-х суток после травмы - характеризовался краниоспинальный комплайнс. После операции нами зарегистрировано повышение индекса PVI и краниоспинального комплайнса только у 4 из 28 оперированных пациентов группы II. Для большинства больных этой группы было характерно отсутствие достоверной динамики указанных показателей в ближайшие сутки после операции, а в дальнейшем происходило снижение как индекса «давление-объем», так и краниоспинального комплайнса. Динамика показателей комплайнса и индекса PVI у больных группы II свидетельствовала о сохраняющемся

гипертензионно-дислокационном синдроме, который и явился основной причиной летального исхода пострадавших в этот период.

Нами проведена оценка чувствительности и специфичности показателей, получаемых с помощью методики спинальной манометрии. Как видно из таблицы 12, все показатели имели исходно достаточную специфичность с низкой прогностичностью положительных и отрицательных результатов. Причем, исходно наименьшую чувствительность и прогностичность отрицательного результата имел показатель ликворного давления, а наибольшей чувствительностью, специфичностью и прогностичностью положительного результата характеризовался краниоспинальный комплайнс. В динамике посттравматического периода происходит увеличение чувствительности и специфичности всех показателей. Однако в наибольшей повышается чувствительность и специфичность краниоспинального комплайнса, достигая 100% к 5-м суткам, также к 5-м суткам 100% достигает прогностичность положительного результата. Специфичность показателя ликворного давления повышается до 100% к 7-м суткам, в тоже время чувствительность остается сниженной, не превышая 75% на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, у всех пациентов с ЧМТ тяжелой степени исходно имеет место ликворная гипертензия с низкими показателями индекса давление-объем и краниоспинального комплайнса. Снижение ликворного давления у больных с благоприятным исходом происходит к 5-7-м суткам посттравматического периода. У больных с благоприятным исходом индекс давление-объем и краниоспинальный комплайнс являются более чувствительными, отражая положительную динамику, начиная с 3-х суток после травмы.

Таблица 12

Чувствительность (Se), специфичность (Sp) и прогностическая ценность показателей ликворного давления (P_o), индекса «давление-объем» (PVI) и краниоспинального комплайнса у больных I и II групп

Показатель	Посттравматический период, сутки																			
	1 сутки				3 сутки				5 сутки				7 сутки				9 сутки			
	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)	Se (%)	Sp (%)	PVP (%)	PVN (%)
P_o , мм рт.ст.	50,0	71,4	66,7	55,5	57,1	75,0	66,7	66,7	71,4	75,0	71,4	75,0	75,0	100	100	88,9	75,0	100	100	100
PVI, мл	57,1	75,6	66,6	66,6	80,0	80,0	66,6	88,5	83,3	80,0	71,4	88,8	66,6	88,9	66,7	88,9	75,0	100	100	87,5
Сс мл/мм рт.ст.	62,5	85,7	83,3	66,6	83,3	88,9	83,3	88,9	83,3	100	100	88,9	75,0	100	100	88,9	75,0	100	100	88,9

Примечание: PVP - прогностичность положительного результата, PNP - прогностичность отрицательного результата.

Глава 6. ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

6.1. Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки

В группе I с первых суток после травмы отмечалась тенденция к снижению антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической функций сосудистой стенки, которая к 3-им суткам посттравматического периода становилась статистически значимой (табл. 13). К 12-м суткам у пострадавших группы I было характерно восстановление антитромбогенного потенциала сосудистой стенки. У пострадавших группы II с первых суток после травмы также отмечена тенденция к снижению антитромбогенного потенциала сосудистой стенки по отношению к контрольной группе. Однако в дальнейшем происходило прогрессирующее снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, максимально выраженное на 12-е сутки посттравматического периода. Кроме того, к 12-м суткам появляются статистически значимые различия между ИААСС, ИАКАСС и ИФАСС у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ (табл. 13).

На основании анализа данных, полученных при проведении функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией в контрольной группе и у пациентов с тяжелой ЧМТ, были выделены следующие типы ответа сосудистой стенки на эпизод ишемии (табл. 14).

Патологические реакции истощения и декомпенсации характерны для процессов, сопровождающихся повреждением сосудистого эндотелия и снижением его тромборезистентности. Реакции компенсации и субкомпенсации относятся к числу физиологических и характерны для состояний, при которых антитромбогенный потенциал сосудистой стенки не нарушен. При этом следует отметить, что у пациентов с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ (группа I) в течение всего периода исследования

преобладали физиологические реакции сосудистой стенки на транзиторную ишемию, а максимальное число реакций истощения и декомпенсации приходилось на 3-5-е сутки течения травматической болезни.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ отмечалось увеличение числа пациентов с патологическим типом ответа на нагрузочную пробу в течение всего периода исследования, достигающее максимума на 12-е сутки после травмы.

Тенденция к повышению активности фактора Виллебранда с первых суток посттравматического периода, по отношению к контрольной группе, зафиксирована у пациентов обеих групп и статистически достоверна к 3-м суткам. Отмечалось увеличение активности фактора Виллебранда у пациентов группы I к 3-м суткам посттравматического периода, с последующим снижением данного показателя к 12-м суткам течения травматической болезни. Для большинства пострадавших группы II (24) было характерно прогрессирующее увеличение активности фактора Виллебранда к 12-м суткам периода исследования. У 10 пациентов группы II (преимущественно пациенты с реакцией декомпенсации) отмечалось снижение активности фактора Виллебранда к 12-м суткам посттравматического периода. Максимальная активность фактора Виллебранда зафиксирована у пациентов с патологической реакцией истощения на транзиторную ишемию. Умеренное повышение активности фактора Виллебранда характерно для реакций субкомпенсации и декомпенсации. У пациентов с реакцией компенсации активность фактора Виллебранда не отличается от контроля (табл. 13).

6.2. Агрегационная активность тромбоцитов

В группе I отмечалось повышение агрегационной активности тромбоцитов по отношению к контролю, наиболее выраженное в первые пять суток посттравматического периода. При исследовании спонтанной агрегации, начиная с первых суток после травмы, отмечалась тенденция к повышению как степени агрегации так и скорости агрегации тромбоцитов. Максимальных значений эти показатели достигали к 5-м суткам посттравматического периода. К 12-м суткам была характерна нормализация показателей степени и скорости агрегации тромбоцитов. При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов, в первые сутки после травмы, отмечено увеличение средних значений степени и скорости агрегации тромбоцитов. Максимально выражены эти процессы к третьим суткам посттравматического периода. На 12-е сутки после травмы средний радиус тромбоцитарных агрегатов и процент прироста светопропускания плазмы приближались к среднестатистическим показателям контрольной группы. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов данной группы сопровождалась нарушениями процессов дезагрегации. Зарегистрированы случаи неполной дезагрегации (8 пациентов) и необратимой агрегации тромбоцитов (3 пациента) в отличие от контрольной группы.

В группе II, начиная с первых суток, были характерны тенденции к образованию крупных тромбоцитарных агрегатов при исследовании спонтанной агрегации и индуцированной агрегации тромбоцитов, что также сопровождалось повышением процента прироста светопропускания плазмы при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. К 12-м суткам посттравматического периода размер тромбоцитарных агрегатов увеличивался при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Увеличивался и процент прироста светопропускания плазмы при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов.

Таблица 13

Сравнительная характеристика показателей гемостаза у пациентов группы I (n=54) и группы II (n=34) (M±m)

Показатель	Конт- роль, n=30	Посттравматический период, сутки									
		1		3		5		7		12	
		Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
ИААСС по LT max	0,71±0,1	0,86±0,1	0,96±0,14	0,9±0,05 (p ₁)	0,99±0,11 (p ₁)	0,87±0,1	1,01±0,1 (p ₁)	0,83±0,1	1,04±0,1 (p ₁)	0,81±0,1 (p ₄)	1,09±0,1 (p ₂ , p ₄)
ИААСС по R max	0,66±0,05	0,78±0,09	0,97±0,1 (p ₁)	0,86±0,07 (p ₁)	1,01±0,13 (p ₁)	0,84±0,09	1,02±0,09 (p ₃)	0,79±0,09	1,04±0,1 (p ₃)	0,75±0,12 (p ₄)	1,04±0,09 (p ₃ , p ₄)
ИАКАСС	1,39±0,1	1,24±0,14	1,2±0,2	1,14±0,8 (p ₁)	1,08±0,14	1,12±0,09 (p ₁)	1,1±0,1 (p ₁)	1,27±0,1	1,03±0,1 (p ₁)	1,36±0,15 (p ₄)	0,96±0,09 (p ₃ , p ₄)
ИФАСС	0,51±0,07	0,65±0,1	1,0±0,3	0,81±0,1 (p ₁)	0,99±0,2 (p ₁)	0,81±0,11 (p ₁)	1,08±0,2 (p ₁)	0,78±0,12 (p ₁)	1,06±0,2 (p ₂)	0,73±0,12 (p ₄)	1,06±0,1 (p ₃ , p ₄)
Фактор Виллебранда%	106,7±8,1	128,6±8,1	138,7±17,5	141,6±14,8 (p ₁)	147,5±18,0 (p ₁)	139,0±16,8	152,5±20,6 (p ₁)	134,9±16,5	150,2±18,2 (p ₁)	112,9±10,8 (p ₄)	149,5±14,5 (p ₁ , p ₄)
Антитром-бин III, %	96,5±2,0	79,5±3,1 (p ₃)	72,9±2,8 (p ₃)	79,3±3,2 (p ₃)	71,1±3,1 (p ₃)	81,6±4,1 (p ₃)	72,1±3,0 (p ₃)	82,4±3,2 (p ₃ , p ₅)	70,5±2,8 (p ₃ , p ₅)	84,2±3,4 (p ₃ , p ₆)	60,1±3,5 (p ₃ , p ₆)
Эуглобулиновый фибри-нолиз, мин	210,2±11,6	255,2±11,7 (p ₂)	261,4±12,6 (p ₂)	316,8±10,8 (p ₂)	330,7±19,6 (p ₂)	327,4±10,6 (p ₂)	362,8±19,3 (p ₂)	313,2±13,4 (p ₂)	355,2±18,9 (p ₂)	306,0±9,5 (p ₂ , p ₄)	352,9±19,9 (p ₂ , p ₄)
XII-зависи-мый фибри-нолиз, мин	7,3±3,1	92,5±16,3 (p ₃)	114,6±8,2 (p ₃)	102,9±18,8 (p ₃)	125,7±19,3 (p ₃)	102,4±11,3 (p ₃)	124,6±18,1 (p ₃)	99,6±19,8 (p ₃)	126,4±10,2 (p ₃)	90,7±10,9 (p ₃ , p ₄)	124,5±10,2 (p ₃ , p ₄)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	237±5	184±12 (p ₃)	182±6 (p ₃)	174±10 (p ₃ , p ₅)	131±8 (p ₃ , p ₅)	180±11 (p ₃ , p ₆)	108±10 (p ₃ , p ₆)	181±11 (p ₃ , p ₆)	105±12 (p ₃ , p ₆)	196±12 (p ₃ , p ₆)	100±10 (p ₃ , p ₆)
РФМК, г/л	0,28±0,1	14,1±1,3 (p ₃)	16,2±1,2 (p ₃)	20,3±1,6 (p ₃ , p ₅)	25,6±1,1 (p ₃ , p ₅)	19,3±1,4 (p ₃ , p ₆)	26,1±1,3 (p ₃ , p ₆)	19,4±1,3 (p ₃ , p ₆)	25,9±1,4 (p ₃ , p ₆)	18,6±1,7 (p ₃ , p ₆)	26,1±1,3 (p ₃ , p ₆)
Фибриноген, г/л	2,4±0,2	2,9±0,1 (p ₁)	2,8±0,2 (p ₁)	3,7±0,3 (p ₁)	4,7±0,5 (p ₃)	3,8±0,2 (p ₃)	4,6±0,4 (p ₃)	3,8±0,24 (p ₃)	4,7±0,1 (p ₃)	3,5±0,4 (p ₃ , p ₄)	4,7±0,4 (p ₃ , p ₄)
АПТВ, с	40,3±0,9	42,7±1,4	43,9±1,3 (p ₁)	43,7±1,4 (p ₁)	44,6±1,5 (p ₁)	44,2±1,6 (p ₁)	45,0±2,0 (p ₁)	43,1±1,3	45,0±1,5 (p ₁)	42,9±1,7	45,7±1,6 (p ₁)
ПТИ, %	97,5±1,2	90,3±2,1 (p ₃)	87,6±2,5 (p ₃)	89,1±3,0 (p ₂)	84,7±3,0 (p ₃)	89,0±2,9 (p ₂)	83,7±2,8 (p ₃)	90,4±2,6 (p ₁ , p ₄)	82,1±3,1 (p ₃ , p ₄)	91,1±2,4 (p ₁ , p ₅)	79,8±2,8 (p ₃ , p ₅)
ТВ, с	16,5±0,3	17,8±0,5 (p ₁)	18,0±0,5 (p ₁)	17,3±0,4 (p ₄)	18,8±0,6 (p ₃ , p ₄)	18,1±0,6 (p ₂)	18,5±0,5 (p ₃)	18,0±0,2 (p ₃)	18,4±0,5 (p ₃)	17,3±0,3 (p ₄)	18,5±0,3 (p ₃ , p ₄)

Примечание: p₁ – статистически значимое различие по сравнению с показателями контрольной группы, p<0,05; p₂ – по сравнению с показателями контрольной группы, p<0,01; p₃ – по сравнению с показателями контрольной группы, p<0,001; p₄ – между показателями в группах I и II, p<0,05; p₅ – между показателями в группах I и II, p<0,01; p₆ – между показателями в группах I и II, p<0,001. Различия статистически значимы при p<0,05 (t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок).

Типы реакций сосудистой стенки на функциональную нагрузочную пробу с транзиторной ишемией у пациентов с тяжелой ЧМТ и в контрольной группе

Тип реакции	Антиагрегационная функция	Антикоагулянтная функция	Фибринолитическая функция
Компенсированная реакция	После н/пробы: • $1,0 > \text{ИАААСС (по LT max)} > 0,75$ • $1,0 > \text{ИАААСС (по R max)} > 0,66$ • активация дезагрегации	• в плазме АТ-III в пределах нормы • после н/пробы ИАКАСС $> 1,5$	• ЭГФ в пределах нормы • после н/пробы ИФАСС $< 0,5$
Субкомпенсированная реакция	После н/пробы: • ИАААСС $= 1,0$ • дезагрегация без динамики	• в плазме АТ-III в пределах нормы • после н/пробы $1,5 > \text{ИАКАСС} > 1,0$	• ЭГФ в пределах нормы • $0,5 < \text{ИФАСС} < 1,0$
Реакция истощения	После н/пробы • ИАААСС $> 1,0$ • дезагрегация без динамики	• в плазме АТ-III снижен • после н/пробы ИАКАСС $= 1,0$	• ЭГФ угнетен • после н/пробы ИФАСС $= 1,0$
Реакция декомпенсации	После н/пробы: • ИАААСС $> 1,25$ • дезагрегация отсутствует	• в плазме АТ-III снижен • после н/пробы ИАКАСС $< 1,0$	• ЭГФ угнетен • после н/пробы ИФАСС $> 1,0$

В течение всего периода исследования в данной группе отмечено значительное число пациентов с неполной дезагрегацией ($n=15$) и необратимой агрегацией тромбоцитов ($n=13$).

Кроме того, к 12-м суткам течения травматической болезни различия между средним радиусом тромбоцитарных агрегатов и процентом прироста светопропускания плазмы у пострадавших с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ становятся статистически достоверными.

6.3. Коагуляционный гемостаз

По отношению к контрольной группе для пациентов группы I была характерна активация коагуляционного каскада с первых суток посттравматического периода по данным коагуляционных тестов: АПТВ ($p>0,05$), ПТИ ($p<0,001$), ТВ ($p<0,05$). Концентрация РФМК была повышенной ($p<0,001$). Положительный этаноловый тест зафиксирован у 66,7%, протаминсульфатный тест у 78,6% обследованных, что сопровождалось снижением в плазме уровня антитромбина III ($p<0,001$) и повышением концентрации фибриногена ($p<0,05$). В динамике явления коагулопатии нарастали и были максимально выражены на 3-5-е сутки после травмы. Происходило дальнейшее снижение уровня антитромбина III ($p<0,001$), сохранялось состояние нормо или гипокоагуляции: АПТВ ($p<0,05$), ПТИ ($p<0,01$), ТВ ($p<0,01$), при стабильно высоких концентрациях РФМК ($p<0,001$) и положительных этаноловом тесте у 75,4% и протаминсульфатном тесте у 83,3% пациентов. На 12-е сутки течения травматической болезни у пациентов с благоприятным исходом отмечалась тенденция к нормализации коагуляционных тестов: АПТВ ($p>0,05$), ПТИ ($p<0,05$), ТВ ($p>0,05$). В динамике увеличивалась концентрация фибриногена ($p<0,001$) и антитромбина III ($p<0,001$). Концентрация РФМК сохранялась стабильно высокой ($p<0,001$),

этаноловый и протаминсульфатный тесты были положительны у 70,1% и 86,5% обследованных соответственно.

В группе II в первые сутки после травмы коагуляционные тесты, уровень антитромбина III, фибриногена и РФМК статистически не отличались от показателей группы I ($p > 0,05$). В динамике к 12-м суткам сохранялась активация процессов гемокоагуляции, сопровождающаяся потреблением компонентов прокоагулянтного звена и развитием гипокоагуляции, что подтверждалось коагуляционными тестами: АПТВ ($p < 0,05$), ПТИ ($p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$), стабильно высокой концентрацией РФМК ($p < 0,001$) и положительными паракоагуляционными тестами: этаноловый – у 96,5% и протаминсульфатный – у 95,7% обследованных. Также в динамике снижался уровень антитромбина III ($p < 0,001$). К 12-м суткам течения травматической болезни в обеих группах отмечались статистически достоверные различия между показателями коагуляционных тестов ($p < 0,05$ и $p < 0,001$), концентрацией фибриногена ($p < 0,05$) и РФМК ($p < 0,001$), уровнем активности антитромбина III ($p < 0,001$).

6.4. Система фибринолиза

Для пациентов группы I было характерно угнетение эуглобулинового фибринолиза ($p < 0,01$) и в большей степени XIIa-зависимого фибринолиза ($p < 0,001$) с первых суток, достигающее максимума на 5-7-е сутки ($p < 0,001$) и в последующем сохранявшееся без значительной динамики до 12-х суток посттравматического периода (по отношению к контрольной группе). Группа II характеризовалась неоднородной реакцией фибринолитической системы в остром периоде тяжелой ЧМТ. Для пострадавших, составляющих эту группу, первоначально также было характерно угнетение эуглобулинового фибринолиза ($p < 0,01$) и XIIa-зависимого фибринолиза ($p < 0,001$) с первых суток после травмы. В дальнейшем отмечалось либо дальнейшее угнетение систем фибринолиза

($n=28$), либо умеренная активация без достижения показателей контрольной группы ($n=6$), происходящая на фоне снижения фибринолитической активности сосудистой стенки. К 12-м суткам течения травматической болезни, различия между показателями эуглобулинового фибринолиза и XIIa-зависимого фибринолиза в обеих группах становились статистически достоверными ($p<0,05$).

6.5. Показатели вязкости крови

Статистически достоверное повышение вязкости крови отмечалось в обеих группах пациентов с первых суток после травмы по содержанию фибриногена ($p<0,05$) и РФМК ($p<0,001$). В группе I зарегистрировано повышение вязкости крови на 3-5-е сутки после травмы по содержанию фибриногена ($p<0,001$) и РФМК ($p<0,001$) с последующим снижением этих показателей к 12-м суткам течения травматической болезни ($p<0,001$). У пациентов группы II вышеуказанные показатели нарастали к 12-м суткам, при этом получены статистически достоверные различия между концентрацией фибриногена и РФМК у пациентов группы I и группы II ($p<0,05$).

6.6. Взаимосвязи между состоянием антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и другими звеньями системы регуляции агрегатного состояния крови по данным корреляционного анализа

При статистической обработке полученных результатов методом корреляционного анализа получены следующие типы корреляционных связей (табл. 15). Выраженные положительные корреляционные связи между: активностью фактора Виллебранда, ИААСС и ИФАСС; агрегационной активностью тромбоцитов, уровнем фактора Виллебранда и ИААСС; агрегационной активностью тромбоцитов, уровнем фактора Виллебранда и ИААСС; эуглобулиновым фибринолизом, уровнем

активности фактора Виллебранда и ИФАСС; уровнем антитромбина III и ИАКАСС.

Таблица 15

Данные корреляционного анализа между показателями гемостаза
(Спирмен)

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	r=	t(N-2)	p
Фактор Виллебранда – ИАААСС	+0,97	3,04	0,001
Фактор Виллебранда – ИАКАСС	-0,83	-3,33	0,001
Фактор Виллебранда – ИФАСС	+0,87	3,49	0,001
Антитромбин III – ИАААСС	-0,55	-2,51	0,001
Антитромбин III – ИАКАСС	+0,97	4,69	0,001
Антитромбин III – ИФАСС	-0,64	-4,72	0,001
Антитромбин III – фактор Виллебранда	-0,68	-3,14	0,001
Эуглобулиновый фибринолиз – ИАААСС	+0,6	3,56	0,001
Эуглобулиновый фибринолиз – ИАКАСС	-0,78	-5,77	0,001
Эуглобулиновый фибринолиз – ИФАСС	+0,98	5,79	0,001
Эуглобулиновый фибринолиз – фактор Виллебранда	+0,89	6,81	0,001
XIIa-зависимый фибринолиз ИАААСС	+0,6	2,71	0,001
XIIa-зависимый фибринолиз – ИАКАСС	-0,76	-4,56	0,001
XIIa-зависимый фибринолиз – ИАФАСС	+0,93	4,03	0,001
XIIa-зависимый фибринолиз – фактор Виллебранда	+0,74	3,92	0,001
РФМК – ИАААСС	+0,93	2,15	0,01
РФМК – ИАКАСС	-0,81	-5,91	0,001
РФМК – ИАФАСС	+0,86	2,48	0,001
РФМК – фактор Виллебранда	+0,66	4,84	0,001
АПТВ – ИАААСС	+0,54	4,95	0,001
АПТВ – ИАКАСС	-0,82	-12,95	0,001
АПТВ – ИАФАСС	+0,63	3,04	0,001
АПТВ – фактор Виллебранда	+0,62	3,33	0,001
ПТИ – ИАААСС	-0,6	-3,49	0,001
ПТИ – ИАКАСС	+0,76	2,51	0,001
ПТИ – ИАФАСС	-0,7	-4,69	0,001
ПТИ – фактор Виллебранда	-0,6	-4,72	0,001
ТВ – ИАААСС	+0,55	3,14	0,001
ТВ – ИАКАСС	-0,8	-3,56	0,001
ТВ – ИАФАСС	+0,68	5,77	0,001
ТВ – фактор Виллебранда	+0,68	5,79	0,001

Выраженные отрицательные корреляционные связи между: уровнем активности фактора Виллебранда и ИАКАСС. Средневыраженные положительные корреляционные связи между: активностью фактора Виллебранда и показателями, отражающими состояние прокоагулянтного звена и уровень тромбинемии. Средневыраженные отрицательные корреляционные связи между: уровнем активности антитромбина III и активностью фактора Виллебранда (табл. 15).

Выраженные положительные корреляционные связи между ИФАС и активностью фактора Виллебранда ($r=+0,87$; $p<0,001$), ИАААСС и активностью фактора Виллебранда ($r=+0,97$; $p<0,001$), а также выраженные отрицательные корреляционные связи между активностью фактора Виллебранда и ИАКАСС ($r= -0,83$; $p<0,001$), говорят о снижении антитромбогенных свойств сосудистой стенки в результате повреждения ее эндотелиальной выстилки.

Вместе с тем средневыраженные положительные корреляционные связи между уровнем активности фактора Виллебранда и показателями, характеризующими состояние прокоагулянтного звена и уровень тромбинемии – АПТВ ($r=+0,62$; $p<0,001$), ПТИ ($r=+0,6$; $p<0,001$), ТВ ($r=+0,68$; $p<0,001$), РФМК ($r=+0,66$; $p<0,001$), указывают на приобретение сосудистой стенкой тромбогенных свойств.

Одной из основных причин низкой активности антитромбина III и низкой фибринолитической активности плазмы в остром периоде тяжелой ЧМТ, является нарушение процессов синтеза и экспрессии поврежденными эндотелиоцитами антитромбина III и сосудистого активатора плазминогена, что подтверждается, с одной стороны выраженными положительными корреляционными связями между уровнем активности фактора Виллебранда и ИАКАСС ($r=+0,97$; $p<0,001$), средневыраженными отрицательными корреляционными связями между уровнями активности антитромбина III и фактора Виллебранда ($r= -0,68$;

$p < 0,001$), а с другой стороны выраженными положительными корреляционными связями между уровнем активности фактора Виллебранда и эуглобулиновым фибринолизом ($r = +0,89$; $p < 0,001$), между уровнем активности фактора Виллебранда и XIIa-зависимым фибринолизом ($r = +0,74$; $p < 0,001$), а также между уровнем активности эуглобулинового фибринолиза и ИФАСС ($r = +0,98$; $p < 0,001$) в сочетании с нормальными показателями плазмينا.

Сочетание длительной и интенсивной стимуляции сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в условиях, когда самоограничение гемокоагуляции затруднено из-за поломки нейрогуморальных механизмов регуляции свертывания крови, нарушения антитромбогенных функций сосудистой стенки, истощения противосвертывающих систем, лежат в основе нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами. Все это приводит к развитию ДВС-синдрома у пациентов с тяжелой ЧМТ (Черний В.И. и др., 2000; Чурляев Ю.А. и др., 2003). На основании лабораторных критериев и клинической картины ДВС-синдром был диагностирован у 98,4 % обследованных в группе с благоприятным исходом травматической болезни и у 100% обследованных в группе пациентов с неблагоприятным исходом травматической болезни. Снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и приобретение ею тромбогенных свойств вносят основной вклад в его формирование. К числу наиболее характерных черт ДВС – синдрома у пациентов с ТЧМТ следует отнести его тромбоишемический характер, обусловленный истощением всех противосвертывающих систем, происходящим на фоне низкой антитромбогенной активности сосудистой стенки и активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза (Черний В.И. и др., 2000).

Сопоставляя результаты исследования системы РАСК на разных этапах течения травматической болезни у пациентов группы I и группы II, к прогностически неблагоприятным критериям течения коагулопатии у данного контингента больных следует отнести: патологический тип ответа сосудистой стенки на транзиторную ишемию, сопровождающийся снижением активности фактора Виллебранда в динамике; стабильно низкую активность и/или снижение в динамике активности антигробина III, фибринолитической активности плазмы и количества тромбоцитов; стабильно высокую концентрацию и/или повышение в динамике концентраций РФМК и фибриногена, в сочетании с состоянием гипокоагуляции по данным коагуляционных тестов.

Глава 7. АНАЛИЗ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

В настоящей главе проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих гемодинамику и функциональную активность головного мозга, пациентов группы I (выжившие) и группы II (умершие) в течение первых 5-и суток посттравматического периода. Пациенты группы II были разделены на подгруппы – II-1 (умершие до 5-и суток) и II-2 (умершие после 5-и суток).

Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил наличие статистически значимых различий практически по всем изученным показателям (табл. 13). Однако степень различия и время их появления существенно отличались у разных показателей. На протяжении всего периода наблюдения (1-5-е сутки) статистически значимые различия были характерны только для систолического, диастолического и среднего АД, а также показателей функциональной активности головного мозга (амплитуды ЭЭГ и ВЧС). На протяжении 4-х суток наблюдения различалась амплитуда пульсации аорты, 3-х суток – диастолическая волна наполнения сердца и SpO_2 (табл. 16).

Таблица 16

Дисперсионный анализ закономерностей изменения центральной гемодинамики, кислородотранспортной системы и функциональной активности головного мозга пациентов групп I, II-1 и II-2 (выжившие, умершие до 5 суток и умершие после 5 суток)

Показатель	Время	Тест Краскела-Уоллиса (KW) или F-тест; p
ИП	3 сут	KW-H(2,42)=6,1, $p=0,047^*$; F(2,39)=3,2, $p=0,049^*$
	5 сут	KW-H(2,14)=11,21, $p=0,004$; F(2,39)=3,25, $p=0,049^*$
ЧСС	5 сут	KW-H(2,33)=7,65, $p=0,02^*$; F(2,30)=3,0, $p=0,06$
SpO_2	2 сут	KW-H(2,46)=7,34, $p=0,03^*$; F(2,43)=3,91, $p=0,03^*$
	4 сут	KW-H(2,39)=23,29, $p<0,001^*$; F(2,3)=20,9, $p<0,001^*$
	5 сут	KW-H(2,29)=7,86, $p=0,02^*$; F(2,26)=4,72, $p=0,02^*$
А пал	1 сут	KW-H(2,44)=6,95, $p=0,03^*$; F(2,41)=2,60, $p=0,09$
	3 сут	KW-H(2,45)=7,53, $p=0,02^*$; F(2,42)=12,89, $p<0,001^*$

(продолжение таблицы 16)

АД сист	1 сут	KW-H(2,55)=16,1, $p=0,0003^*$; F(2,5)=9,4, $p=0,0003^*$
	2 сут	KW-H(2,49)=16,4, $p=0,0003^*$; F(2,4)=9,8, $p=0,0003^*$
	3 сут	KW-H(2,49)=23,06, $p<0,001^*$; F(2,4)=21,7, $p<0,001^*$
	4 сут	KW-H(2,39)=12,3, $p=0,002^*$; F(2,36)=14,5, $p<0,001^*$
	5 сут	KW-H(2,33)=19,8, $p<0,001^*$; F(2,30)=94,8, $p<0,001^*$
АД диаст	1 сут	KW-H(2,55)=11,13, $p=0,004^*$; F(2,52)=5,7, $p=0,006^*$
	2 сут	KW-H(2,49)=6,61, $p=0,04^*$; F(2,46)=3,88, $p=0,03^*$
	3 сут	KW-H(2,49)=9,83, $p=0,007^*$; F(2,46)=2,38, $p=0,10$
	4 сут	KW-H(2,39)=2,26, $p=0,32$; F(2,36)=7,02, $p=0,003^*$
	5 сут	KW-H(2,33)=14,91, $p<0,001^*$; F(2,3)=86,8, $p<0,001^*$
АД СК	1 сут	KW-H(2,44)=14,95, $p<0,001^*$; F(2,41)=9,6, $p<0,001^*$
	2 сут	KW-H(2,34)=14,59, $p<0,001^*$; F(2,3)=10,9, $p<0,001^*$
	3 сут	KW-H(2,45)=22,4, $p<0,001^*$; F(2,42)=22,0, $p<0,001^*$
	4 сут	KW-H(2,27)=7,59, $p=0,02^*$; F(2,24)=11,07, $p<0,001^*$
	5 сут	KW-H(2,12)=9,53, $p=0,009^*$; F(2, 9)=61,3, $p<0,001^*$
ЧД	1 сут	KW-H(2,44)=12,51, $p=0,002^*$; F(2,41)=8,0, $p=0,001^*$
S-индекс	2 сут	KW-H(2,37)=9,02, $p=0,01^*$; F(2,34)=4,3, $p=0,02^*$
А рео	1 сут	KW-H(2,44)=9,63, $p=0,008^*$; F(2,41)=8,33, $p<0,001^*$
	2 сут	KW-H(2,37)=5,52, $p=0,06$; F(2,34)=6,27, $p=0,005^*$
	3 сут	KW-H(2,45)=7,20, $p=0,03^*$; F(2,42)=7,16, $p=0,002^*$
	5 сут	KW-H(2,14)=7,57, $p=0,02^*$; F(2,11)=8,04, $p=0,007^*$
УО	5 сут	KW-H(2,14)=11,2, $p=0,004^*$; F(2,11)=21,5, $p<0,001^*$
Хитер-индекс	3 сут	KW-H(2,45)=6,12, $p=0,047^*$; F(2,42)=4,13, $p=0,02^*$
	5 сут	KW-H(2,14)=5,60, $p=0,06$; F(2,11)=6,00, $p=0,02^*$
ФВ	4 сут	KW-H(2,31)=7,55, $p=0,02^*$; F(2,28)=4,91, $p=0,02^*$
ДВНС	1 сут	KW-H(2,44)=10,22, $p=0,006^*$; F(2,4)=5,6, $p=0,007^*$
	2 сут	KW-H(2,37)=6,12, $p=0,047^*$; F(2,34)=2,47, $p=0,09$
	3 сут	KW-H(2,45)=6,23, $p=0,04^*$; F(2,42)=3,38, $p=0,04^*$
МОК	5 сут	KW-H(2,14)=6,5, $p=0,04^*$; F(2,11)=8,7, $p=0,005^*$
СИ	3 сут	KW-H(2,45)=3,26, $p=0,19$; F(2,42)=3,50, $p=0,04^*$
	5 сут	KW-H(2,14)=5,60, $p=0,06$; F(2,11)=5,48, $p=0,02^*$
ИДК	5 сут	KW-H(2,14)=5,99, $p=0,049^*$; F(2,11)=5,58, $p=0,02^*$
ВЧС	1 сут	KW-H(2,44)=13,2, $p=0,001^*$; F(2,41)=12,1, $p<0,001^*$
	2 сут	KW-H(2,37)=6,21, $p=0,045^*$; F(2,34)=4,99, $p=0,01^*$
	3 сут	KW-H(2,45)=4,69, $p=0,09$; F(2,42)=3,50, $p=0,04^*$
	4 сут	KW-H(2,31)=13,2, $p=0,001^*$; F(2,28)=14,9, $p=0,001^*$
	5 сут	KW-H(2,14)=8,1, $p=0,02^*$; F(2,11)=10,5, $p=0,003^*$
А-ЭЭГ	1 сут	KW-H(2,44)=23,6, $p<0,001^*$; F(2,4)=20,0, $p=0,001^*$
	2 сут	KW-H(2,37)=17,5, $p<0,001^*$; F(2,3)=10,4, $p<0,001^*$
	3 сут	KW-H(2,45)=8,66, $p=0,01^*$; F(2,42)=0,34, $p=0,71$
	4 сут	KW-H(2,31)=16,9, $p<0,001^*$; F(2,28)=11,9, $p<0,001^*$
	5 сут	KW-H(2,1)=11,2, $p=0,004^*$; F(2,1)=11,8, $p=0,002^*$

Примечание. * - статистически значимые различия между группами.

Вполне вероятно, что вышеназванные показатели можно рассматривать как прогностически более надежные.

В таблице 16 показано, что в различные периоды наблюдения (1-5-е сутки) набор показателей, по которым с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) найдены статистически значимые различия между группами I, подгруппами II-1 и II-2 (выжившие, умершие до 5-и суток и умершие после 5-и суток), существенно различался.

Существенно то, что различия по таким ключевым показателям кровообращения как УО, МОК, ИДК появлялись только через 5 суток после поступления пациентов в отделение реанимации.

Таблица 17

Динамика изменения набора показателей центральной гемодинамики, кислородотранспортной системы и функциональной активности головного мозга пациентов групп I, II-1 и II-2 (выжившие, умершие до 5 суток и умершие после 5 суток), для которых найдены статистически значимые различия по срокам исследования

Посттравматический период, сутки	Показатели
1	ЧД, ДВНС, А рео, А пал, АД сист, АД диаст, АД с, ИП, ВЧС, А-ЭЭГ
2	S-индекс, ДВНС, А рео, АД сист, АД диаст, АД с, SpO ₂ , ВЧС, А-ЭЭГ
3	СИ, ДВНС, Хиттер-индекс, А рео, А пал, АД сист, АД диаст, АД с, ИП, ВЧС, А-ЭЭГ
4	ФВ, АД сист, АД диаст, АД с, SpO ₂ , ВЧС, А-ЭЭГ
5	УО, СИ, МОК, Хиттер-индекс, А рео, АД сист, АД диаст, АД с, SpO ₂ , ИДК, ИП, ВЧС, А-ЭЭГ

Примечание. Обозначения к таблице 1 и 2: частота дыхания (ЧД), частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс симпатической активности (S-индекс), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ), фракция выброса (ФВ), диастолическая волна наполнения сердца (ДВНС), минутный объем кровотока (МОК), Хиттер-индекс, амплитуда пульсации аорты (А рео), амплитуда пульсации микрососудов пальца (А пал), артериальное давление систолическое (АД сист), диастолическое (АД диаст), среднее (АД ск), насыщение кислородом артериальной крови (SpO₂), индекс доставки кислорода (ИДК), индекс пациента (ИП), частота ЭЭГ (ВЧС), амплитуда ЭЭГ (А-ЭЭГ)

Парный сравнительный анализ (критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок) показал, что в группах пациентов с различным конечным исходом уже через 1 сутки после начала лечения выявлялись статистически значимые различия по величине диастолической волны наполнения сердца (рис. 16), амплитуде пульсации аорты, амплитуде пульсации микрососудов пальца, систолическому, диастолическому и среднему артериальному давлению (рис. 17), индексу пациента (рис. 18) и уровню функциональной активности мозга (рис. 20). Наибольшие различия на этом этапе были между группой I (выжившие) и подгруппой II-1 (умершие до 5 суток) – по 7 параметрам, между группой I (выжившие) и подгруппой II-2 (умершие после 5 суток) – по 6 параметрам, а между подгруппой II-1 и II-2 – только по 3 параметрам (рис. 16-20, табл. 17).

Через 2 суток после травмы между группой I и подгруппой II-1 различия были по 8 параметрам, между группой I и подгруппой II-2 – по 3 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 2 параметрам (рис. 16-20, табл. 14).

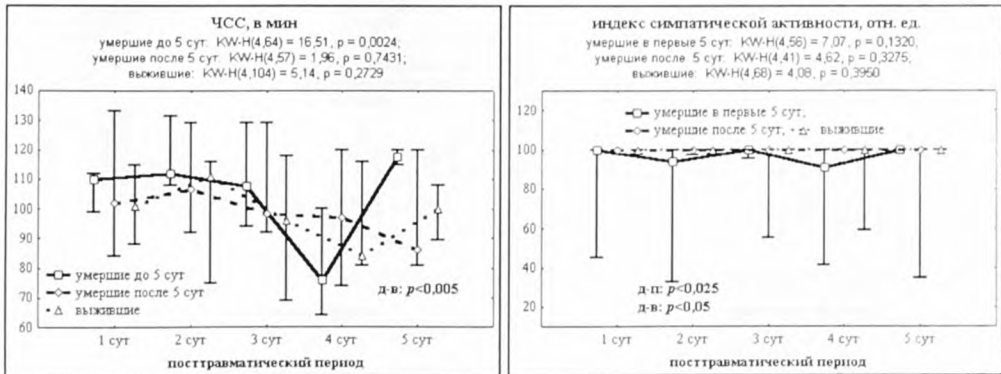


Рис. 16. Частота сердечных сокращений и индекс симпатической активности у пациентов группы I (выжившие), II-1 (умершие до 5 суток) и II-2 (умершие после 5 суток). На графиках (рис. 16-20) статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. KW – данные дисперсионного анализа (Краскел-Уоллис) динамики изменения показателя внутри группы I, II-1 и II-2. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p<0,05$.

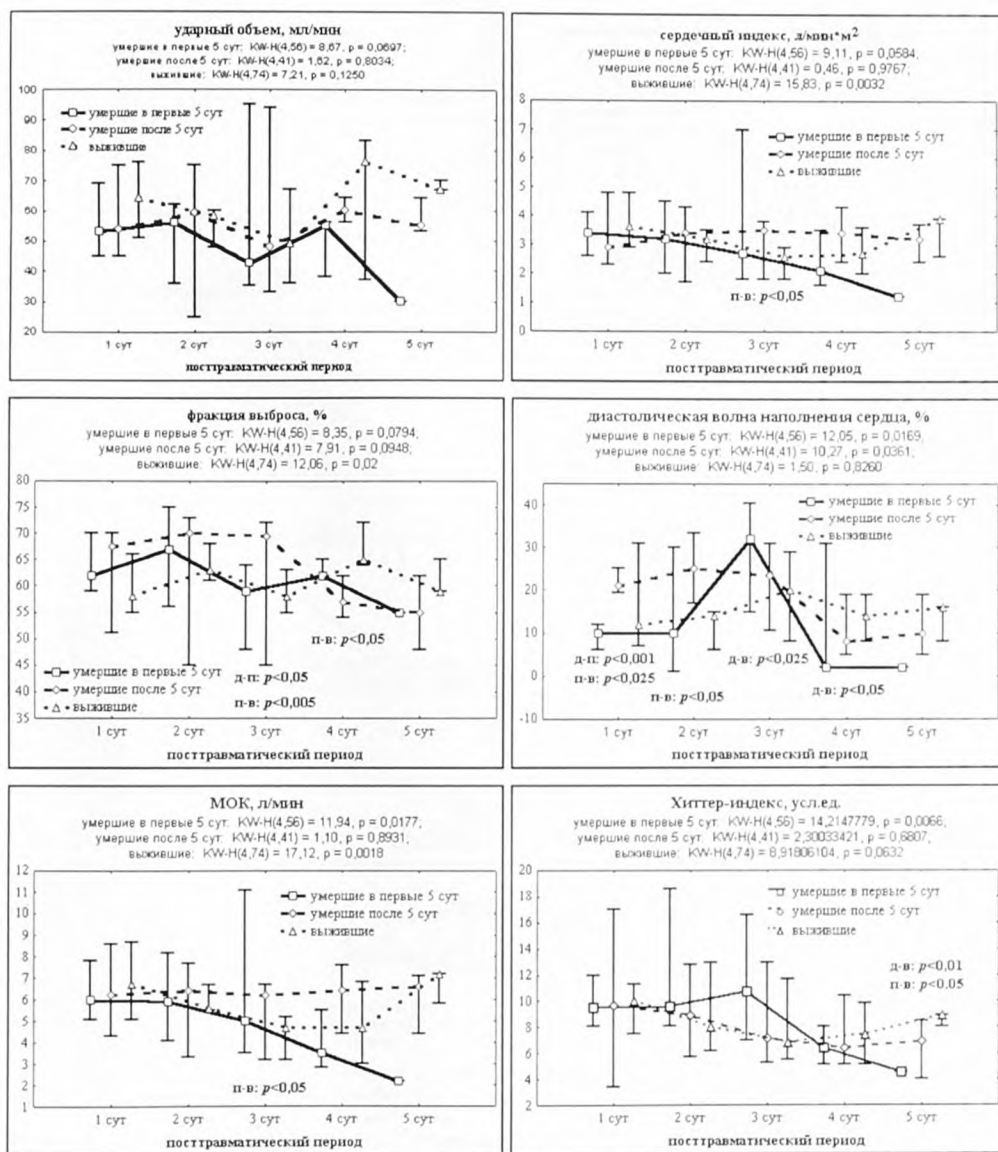


Рис. 17. Ударный объем, сердечный индекс, фракция выброса, диастолическая волна наполнения сердца, минутный объем кровообращения и Хитгер-индекс у пациентов группы I (выжившие), II-1 (умершие до 5 суток) и II-2 (умершие после 5 суток).

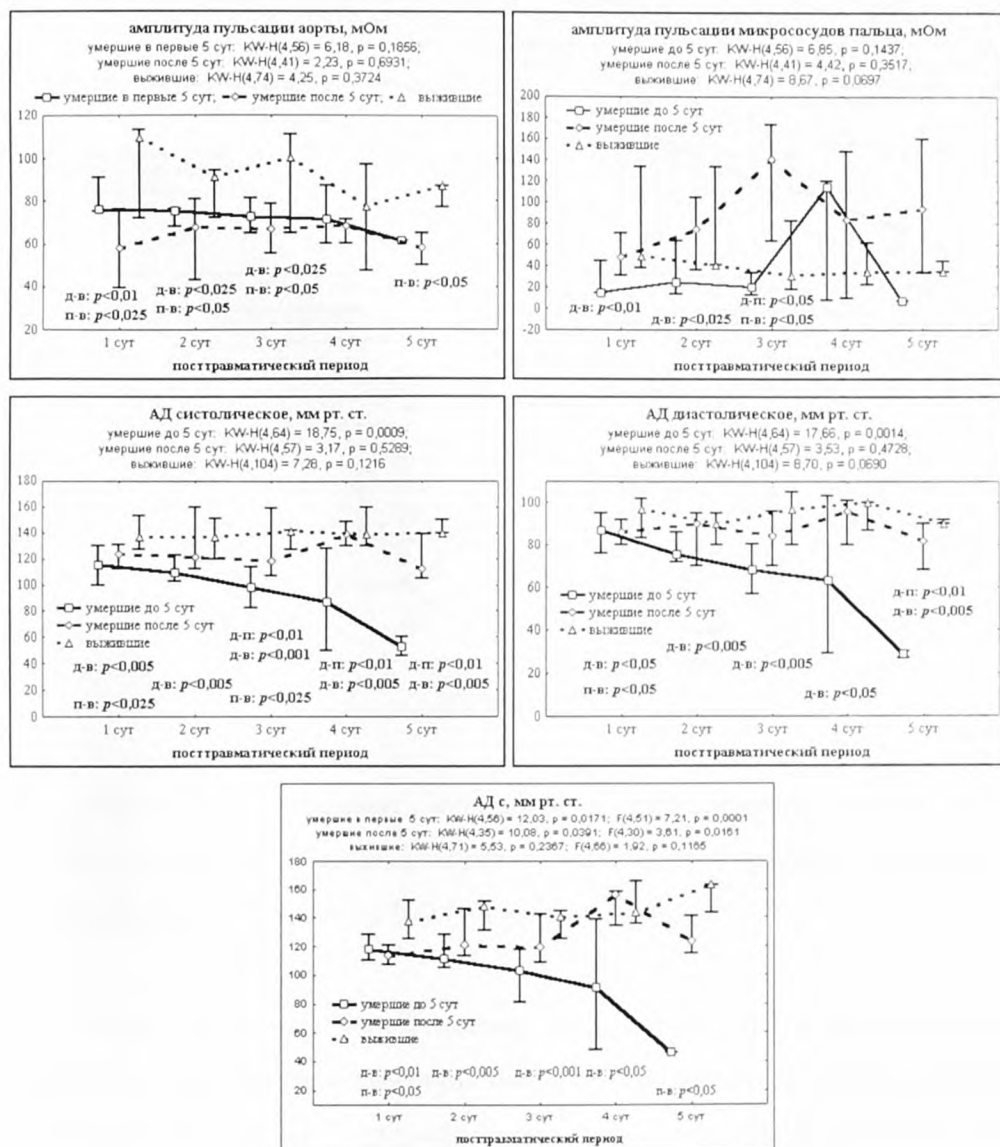


Рис. 18. Амплитуда пульсации аорты, амплитуда пульсации микрососудов пальца, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление у пациентов группы I (выжившие), II-1 (умершие до 5 суток) и II-2 (умершие после 5 суток).

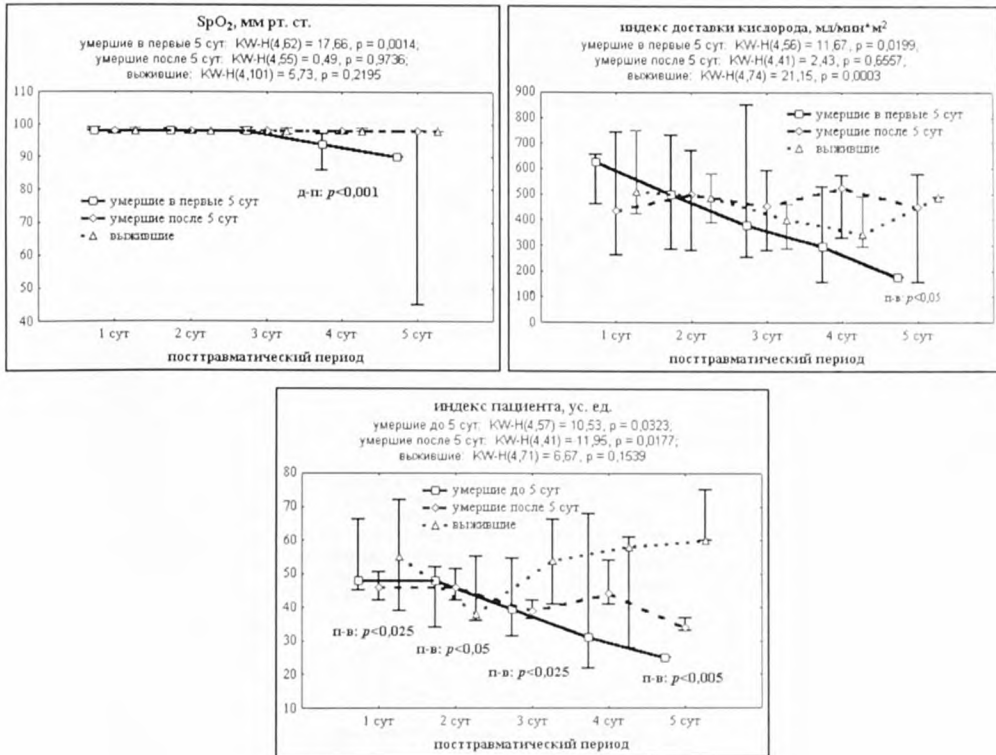


Рис. 19. Насыщение кислородом артериальной крови, индекс доставки кислорода и индекс пациента у пациентов группы I (выжившие), II-1 (умершие до 5 суток) и II-2 (умершие после 5 суток).

Через трое суток после травмы между группой I и подгруппой II-1 статистически значимые различия были по 6 параметрам, между группой I и подгруппой II-2 – по 7 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 4 параметрам (рис. 16-20, табл. 17).

Через четверо суток после травмы между группой I и подгруппой II-1 статистически значимые различия были по 5 параметрам, между группой I и подгруппой II-2 – по 3 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 4 параметрам (рис. 16-20, табл. 17).

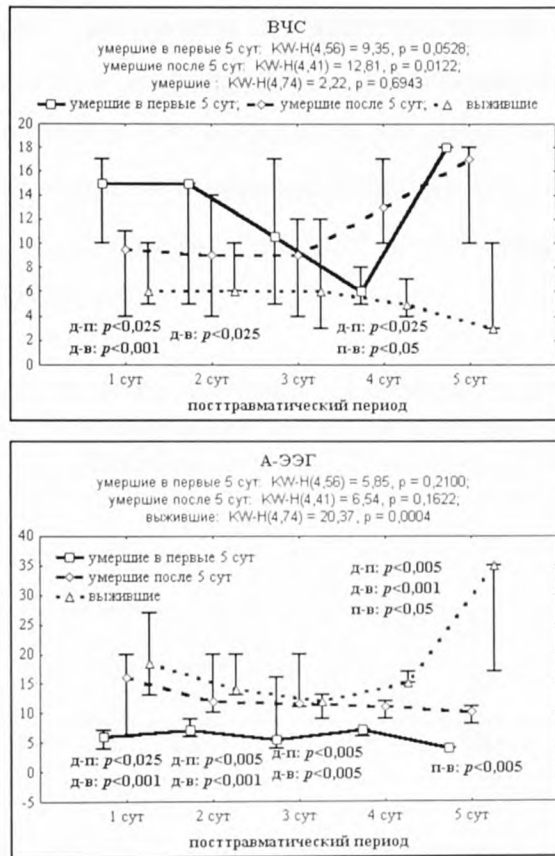


Рис. 20. Уровень функциональной активности мозга пациентов группы I (выжившие), II-1 (умершие до 5 суток) и II-2 (умершие после 5 суток). ВЧС – частота (Гц), А-ЭЭГ – амплитуда (мкВ).

Через пять суток после травмы между группой I и подгруппой II-1 статистически значимые различия были по 4 параметрам, между группой I и подгруппой II-2 – по 6 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 2 параметрам (рис. 16-20, табл. 17).

По всем срокам наблюдения между группой I и подгруппой II-1 статистически значимые различия были по 30 параметрам, между группой I и подгруппой II-2 – по 25 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 16 параметрам (рис. 16-20, табл. 17).

Приведенные результаты свидетельствовали о том, что максимальные различия выявлялись при сравнении пациентов группы I (выжившие) и подгруппы II-1 (умершие до 5-и суток), несколько меньше – для группы I (выжившие) и подгруппы II-2 (умершие после 5-и суток) и еще меньше для подгруппы II-1 (умершие до 5-и суток) и II-2 (умершие после 5-и суток) (табл. 18).

Таблица 18

Количество статистически значимых различий по всем изученным показателям между сравниваемыми группами по суткам

Группы	Посттравматический период, сутки					Всего
	1	2	3	4	5	
I и II-1	7	8	6	5	4	30
I и II-2	6	2	7	3	6	24
II-1 и II-2	3	3	4	4	2	16
Всего	16	13	17	12	12	70

В группе II пациенты 1-й и 2-й подгрупп через 1 сутки после травмы отличались по уровню ДВНС и функциональной активности головного мозга. Эти показатели у пациентов, умерших до 5-и суток, были ниже, чем у пациентов, умерших после 5-и суток. Через 2 суток у более быстро умерших пациентов были ниже индекс симпатической активности и амплитуда ЭЭГ. Через 3 суток у пациентов подгруппы II-1 были ниже показатели ФВ, амплитуда пульсации микрососудов, систолическое АД и амплитуда ЭЭГ. Через 4 суток – АД сист, SpO₂, амплитуда ЭЭГ и ВЧС. Через 5 суток после травмы различия касались только систолического и диастолического артериального давления.

Таким образом, для прогностической оценки времени наступления летального исхода после тяжелой ЧМТ, прежде всего, необходимо учитывать уровень систолического АД, величину фракции выброса (ФВ) и преднагрузки (ДВНС), уровень пульсации микрососудов (А пал) и оксигенации (SpO₂), а также состояние симпатической нервной системы (S)

и функциональную активность головного мозга. Если эти показатели снижаются, то вероятность наступления летального исхода в первые 5 суток после травмы возрастает.

По данным ретроспективного анализа, основная масса летальных исходов приходится на первые 5-7 суток после травмы (рис. 21). Это своеобразный критический рубеж, после которого шанс благоприятного исхода значительно увеличивается.

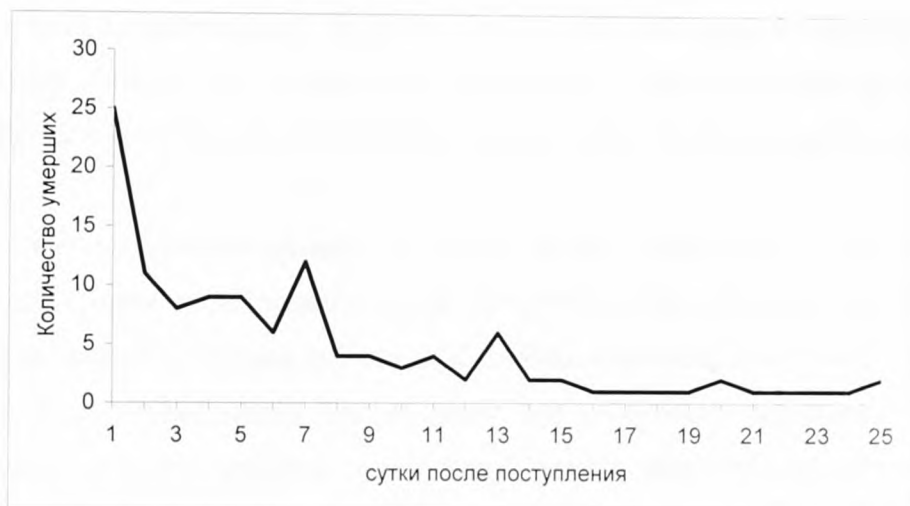


Рис. 21. Зависимость летального исхода от времени после поступления в стационар у пациентов с ТЧМТ, пролеченных в БСМП №1 за 2001-2005 гг.

По данным дисперсионного анализа, в этот период статистически значимые различия между группами I и II выявлены по таким показателям гемодинамики, как УО, СИ, МОК, Хиттер-индекс, амплитуда пульсации импеданса аорты, АД (систолическое, диастолическое, среднее), ИДК, ИП и показателям функциональной активности головного мозга (ВЧС, А-ЭЭГ). У пациентов с неблагоприятным исходом эти показатели ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом. Подобная закономерность дает нам право считать набор этих показателей оптимальным для прогноза исхода ТЧМТ после 5 суток лечения.

УО (ударный объем). Как правило низкий показатель УО имеет место у больных с развитием в последующем полиорганной патологии или летального исхода. Низкий уровень УО связан с гиповолемией, сердечной слабостью или высоким периферическим сопротивлением сосудов. Гиповолемию, как причину низкого УО можно определить с помощью проб на ортостаз (снижение УО) и антиортостаз (выраженное повышение УО), но наиболее значимым является проведение пробы с объемной нагрузкой (значительный прирост УО). Сердечная недостаточность, как причина низкого УО, выявляется повышенной преднагрузкой (высокий ДВНС более 20%) или снижением (менее 60%) фракции выброса (рис. 17).

СИ (сердечный индекс). Если СИ менее $2 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$, то это может быть фактором риска полиорганной недостаточности или даже летального исхода (рис. 17). В этом случае необходимо выяснить, каков вклад УО и ЧСС. Если имеет место брадикардия при достаточно высоком УО, то оценить, есть ли нарушения ритма, проводимости или слабость синусового узла. Для диагностики нарушений ритма и проводимости производится запись ЭКГ. Смысл гемодинамического нарушения при аритмии (включая тахикардию и экстрасистолию, брадикардию) заключается в малом числе полноценных кардиоинтервалов, необходимых для формирования УО. Для подтверждения или исключения слабости синусового узла необходимо проведение проб на ортостаз и с атропином, а также диагностика с помощью чреппищеводного кардиостимулятора. Однако последний выявляет грубые нарушения, а пробы с ортостазом и атропином позволяют оценить функциональные сдвиги, предшествующие клиническим.

МОК (минутный объем кровообращения). МОК (сердечный выброс) – величина, характеризующая оборот крови. При максимальной физической нагрузке МОК может увеличиться по сравнению с уровнем покоя в 4 раза. При этом ЧСС возрастает в 3 раза, а УО не более чем в 2 раза по сравнению с исходной величиной. Одним из источников,

обеспечивающих резерв сердечного выброса, является остаточный (конечно-систолический) объем крови в полости желудочка. Остаточный объем левого желудочка в покое может составлять от 40 до 45% конечно-диастолического объема. У пациентов с неблагоприятным исходом в первые 5 суток МОК снижается. Однако в качестве прогностического признака МОК можно использовать только в сочетании с другими более значимыми в этом отношении параметрами гемодинамики (рис. 17).

Хиттер-индекс – показатель сократимости сердца (интервал от зубца Q на ЭКГ до пика кривой реографической волны аорты), его величину определяет не только сократимость, но также преднагрузка и постнагрузка. У пациентов с неблагоприятным исходом этот показатель снижается до 4 и менее усл. ед. (рис. 17).

A рео (амплитуда пульсации импеданса аорты) и ***A пал (амплитуда пульсации импеданса микрососудов пальца)*** – отражают пульсацию двух важнейших сосудистых регионов (аорта и микрососуды пальца), тем самым дается возможность оценить неравномерность пульсации отдельных сосудистых регионов (спазм микрососудов, «поддиафрагмальный» шунт).

У пациентов с ЧМТ тяжелой степени низкая пульсация аорты (менее 80 мОм) может быть обусловлена: 1) низкой преднагрузкой (гиповолемией), 2) плохой сократимостью, 3) низким ударным объемом и 4) патологической вазодилатацией (на фоне сохраненного или даже повышенного сердечного выброса) (рис. 17, 18).

Низкая пульсация микрососудов ($A_{пал} < 20$ мОм) связана с: 1) критическим АД, 2) низким ударным объемом, 3) высокой тахикардией и 4) блоком микроциркуляции с закрытием капилляров на фоне выраженной гиповолемии (рис. 17, 20).

У пациентов с неблагоприятным исходом амплитуда пульсации аорты изначально ниже и однозначно снижается до 60 мОм и менее в течение 5-и суток после травмы. При этом амплитуда пульсации

микрососудов пальца (А пал), вероятно, компенсаторно более высокая по сравнению с выжившими больными. В терминальной стадии, вслед за снижением АД амплитуда пульсации микрососудов резко снижается (рис. 18).

SpO₂ (насыщение пульсирующей артериальной крови кислородом) и ИДК (индекс доставки кислорода) – оценивают насыщение пульсирующего потока крови кислородом и его системный транспорт. Снижение ИДК менее 520 мл/мин*м² значительно увеличивает риск развития полиорганной недостаточности. У пациентов с неблагоприятным исходом ИДК снижается до 200-500 мл/мин*м². Особенно это характерно для пострадавших с ТЧМТ, умерших в первые 5 суток после травмы. При этом SpO₂ у этих пациентов также снижается (рис. 19).

ИП (индекс пациента) – интегральный показатель импедансометрии. Данный показатель учитывает все неблагоприятные сдвиги биоимпедансных данных. У пациентов с неблагоприятным исходом снижается до 30-40 баллов (рис. 19).

Функциональная активность коры головного мозга. Оценка спектра основных ритмов (альфа, бета, тета, дельта) и амплитуды ЭЭГ позволяет объективно судить об изменении состояния мозга. У пациентов с благоприятным исходом происходит уменьшение ВЧС и увеличение амплитуды ЭЭГ (рис. 20).

Необходимо отметить, что приведенные выше изменения изученных параметров гемодинамики и функциональной активности мозга отражают общие закономерности патологического процесса, а индивидуальные показатели у конкретных пациентов в посттравматическом периоде значительно варьируют. По ряду параметров показатели вариабельности вариационного ряда (стандартное отклонение и интерквартильный размах) приближаются и даже превышают средние значения (например, УО, СИ, МОК, ИДК, ИП) (рис. 17-20).

В норме у практически здоровых добровольцев среднего возраста $50,4 \pm 17,6$ года показатели варибельности вариационного ряда основных параметров гемодинамики значительно меньше соответствующих средних значений. Исключение составляют лишь показатели ударного объема, Хитер-индекса, диастолической волны наполнения сердца, а также амплитуды пульсации сосудов аорты и микрососудов (табл. 19).

Таблица 19

Основные статистики показателей гемодинамики у практически здоровых людей (доноры крови), (n=45)

Показатель	среднее (M)	стандартное отклонение ($\pm s$)	медиана (Me)	нижний квартиль (Q_1)	верхний квартиль (Q_2)
Возраст	50,40	17,63	50,0	38,0	65,0
ЧСС	70,38	9,03	70,0	64,0	76,0
SpO ₂	97,69	5,10	99,0	98,0	99,0
А пал	51,56	27,77	47,0	29,0	72,0
АД ск	135,11	10,70	133,0	129,0	140,0
ЧД	16,31	3,95	16,0	14,0	18,0
S	82,02	16,05	88,0	73,0	94,0
А рео	134,64	37,13	133,0	112,0	154,0
УО	83,13	25,81	80,0	68,0	97,0
Хиттер- индекс	14,33	4,76	13,6	11,3	17,4
ФВ	65,67	9,72	67,0	65,0	70,0
ДВНС	7,98	6,67	6,0	2,0	13,0
МОК	5,71	1,59	5,6	4,5	6,7
СИ	3,12	0,85	3,2	2,4	3,6

Таким образом, регистрация показателей центральной и периферической гемодинамики, а также мониторинг функциональной активности мозга до операции и в послеоперационном периоде с помощью системы «КЕНТАВР» позволяет выявить больных с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде. Наиболее информативными факторами риска летального исхода у пациентов с ЧМТ тяжелой степени является снижение 1) ударного объема

сердца, 2) артериального давления, 3) пульсации импеданса аорты и микрососудов, 4) содержания кислорода в крови, 5) индекса пациента и 6) функциональной активности головного мозга.

Корреляционные зависимости. Сравнительный анализ структуры корреляционных зависимостей между выжившими и умершими пациентами (группы I и II) по основным показателям центральной гемодинамики, параметрам внутричерепной дистензии (P_o , PVI , C_c) и функциональной активности мозга (ВЧС и А-ЭЭГ) показал наличие статистически значимых различий (табл. 20).

Таблица 20

Результаты корреляционного анализа показателей ЭЭГ, комплайенса и гемодинамики в группе выживших и умерших пациентов

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	r=	t(N-2)	p
ЭЭГ – гемодинамика в группе выживших пациентов			
ВЧС – SpO_2	-0,34	-4,66	0,00001
ВЧС – АД диаст	-0,23	-3,02	0,003
ВЧС – МОК	-0,21	-2,25	0,03
А-ЭЭГ – S-индекс	-0,22	-2,34	0,02
А-ЭЭГ – УО	0,27	3,03	0,003
А-ЭЭГ – Хиттер-индекс	0,24	2,60	0,01
А-ЭЭГ – МОК	0,32	3,64	0,0004
А-ЭЭГ – СИ	0,29	3,26	0,001
А-ЭЭГ – ИДК	0,25	2,81	0,01
ЭЭГ – гемодинамика в группе умерших пациентов			
ВЧС – ИП	0,22	2,37	0,02
ВЧС – ЧСС	-0,20	-2,52	0,01
ВЧС – SpO_2	0,21	2,57	0,01
ВЧС – А пал	0,20	2,19	0,03
ВЧС – АД с	0,22	2,33	0,02
ВЧС – ЧД	-0,25	-2,75	0,01
ВЧС – УО	0,24	2,62	0,01
Комплаинс – гемодинамика в группе выживших пациентов			
P_o – ИП	0,21	1,98	0,05
P_o – SpO_2	0,39	4,97	0,000002
P_o – АД сист	0,40	5,02	0,000002
P_o – АД диаст	0,38	4,81	0,000004
P_o – АД с	0,29	2,92	0,004

(продолжение таблицы 20)

Р _о – А рео	0,34	3,47	0,0008
Р _о – УО	0,37	3,82	0,0002
Р _о – Хиттер-индекс	0,36	3,74	0,0003
Р _о – МОК	0,32	3,26	0,002
Р _о – СИ	0,32	3,29	0,001
Р _о – ИДК	0,31	3,10	0,003
Сс – АД сист	-0,24	-2,86	0,005
Сс – АД диаст	-0,21	-2,49	0,01
Сс – ИДК	-0,23	-2,29	0,02
Комплаинс – гемодинамика в группе умерших пациентов			
Р _о – ЧД	0,39	3,08	0,003
Сс – ЧД	-0,27	-2,04	0,05
ЭЭГ – комплаинс в группе выживших пациентов			
ВЧС – Р _о	-0,43	-5,17	0,000001
ВЧС – Сс	0,26	2,96	0,004
А-ЭЭГ – Р _о	0,26	2,88	0,005
ЭЭГ – комплаинс в группе умерших пациентов	нет статистически значимых корреляционных связей		

Данные таблицы 20 свидетельствуют о наличии в основном слабых корреляционных связей между показателями ЭЭГ, центральной гемодинамики и функциональной активности головного мозга пациентов с тяжелой ЧМТ. Существенно то, что характер этих связей значительно отличается в группе выживших и умерших пациентов. Так в группе выживших пациентов изменения гемодинамических показателей в течение 14 суток наблюдения приводят к изменению частоты и амплитуды ЭЭГ, а в группе умерших – только частоты ЭЭГ. В группе выживших пациентов динамика гемодинамических показателей положительно коррелирует с динамикой ликворного давления и отрицательно – с комплаинсом, а в группе умерших данные показатели внутричерепного давления слабо коррелируют только с частотой дыхания. В группе выживших пациентов выявлены корреляционные связи между ЭЭГ и внутричерепным давлением, в группе умерших таких связей вообще нет (табл. 20).

Обнаружение только слабых корреляционных связей между показателями внутричерепного давления, центральной гемодинамики и функциональной активности головного мозга свидетельствует о том, что внутричерепное давление и функциональная активность мозга в остром периоде после тяжелой ЧМТ лишь частично определяются состоянием системной гемодинамики.

Резюме. Сравнительная оценка динамики показателей кровообращения и функциональной активности головного мозга у выживших пациентов, пострадавших, умерших в первые 5 суток и после 5-и суток посттравматического периода позволила в настоящей главе выявить закономерности развития летального исхода и определить основные прогностические показатели этого процесса. Было установлено, что характер корреляционных связей между показателями гемодинамики, функциональной активности мозга и внутричерепным давлением существенно отличается у выживших и умерших пациентов. Результаты проведенного исследования убеждают в том, что использование ресурсов ауторегуляции путем управления системной гемодинамикой в условиях соответствующего мониторинга должно быть основным компонентом нейрореанимационного пособия при прогрессирующей внутричерепной гипертензии. Основной целью интенсивной терапии нейрореанимационных больных при тяжелой внутричерепной гипертензии является снижение внутричерепного и поддержание церебрального перфузионного давления.

Глава 8. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

8.1. МРТ характеристика поврежденного мозга

Ушиб головного мозга (УГМ) представляет собой сочетание обратимых функциональных и необратимых, некомпенсированных морфологических изменений, в частности в виде контузионных очагов (рис. 22-25).

Тактика лечения больных и исход черепно-мозговой травмы, сопровождающейся УГМ, зависит от его степени, локализации и от структурно-функционального состояния всех звеньев сосудистого русла в зоне ушиба (Фраерман А.П. и др., 1995; Зотов Ю.В. и др., 1996).

МРТ позволяет осуществлять неинвазивное получение информации о состоянии ткани мозга и кровообращения в зоне ушиба головного мозга уже в острый период травмы.

Целью настоящей главы является определение структурно-функционального состояния ткани мозга в зоне ушиба, уточнение потенциала диагностических возможностей, определение границ применения МРТ и разработка оптимальной методики МР-исследования при УГМ.

Обследования выполнялись на МР томографе Tomikon S50 фирмы Bruker (Германия) с напряженностью поля сверхпроводящего магнита 0,5 Тесла. При работе использовались головная катушка и быстрые импульсные последовательности – спин-эхо (SE), турбо SE, градиентное эхо (GE), RARE. Минимальное время, затраченное на исследование одного больного с ТЧМТ, составило 7-10 минут. Тканевые характеристики МРТ в основном зависят от различий в релаксационных временах T1 и T2 и меньше от протонной плотности. Ткани, которые выглядят на МРТ темными, обычно имеют малое содержание водорода, длинное T1 и

короткое T2 или находятся в движении в процессе сканирования. С повышением содержания воды, релаксационные времена T1 и T2 особенно удлиняются и отечный мозг на T1 взвешенных изображениях (ВИ) выглядит менее ярким по сравнению с непораженной мозговой тканью, в то время как на T2 ВИ область отека более яркая, чем ткань мозга. Поэтому этот тип изображения делает МРТ более чувствительным методом в определении отека мозга, чем компьютерная томография. Кроме того, магнитно-резонансная томография с использованием метода диффузионного взвешивания позволяет дифференцировать два основных типа отека – вазогенный и цитотоксический (Коновалов А.Н. и др., 1997).

В связи с тем, что основная часть пациентов с ТЧМТ поступала на обследование в тяжелом коматозном состоянии, было использовано устройство для дистанционной искусственной вентиляции легких через дополнительное отверстие в металлической кабине МР томографа с выносной аппаратурой. Визуальный контроль осуществлялся с помощью видеокамеры, которая позволяла следить за поведением и состоянием пациента в тоннеле МР томографа. Для оценки тяжести состояния больных использовали классификации градаций тяжести состояния и нарушений сознания у пострадавших с черепно-мозговой травмой и унифицированные критерии для их определения (Marino P.L., 1998).

В процессе обследования на томографе проводили контроль за сердечной и дыхательной деятельностью, параметры которых отображались на мониторе основного компьютера. Все это позволяло решить проблему использования МРТ для диагностики тяжелой черепно-мозговой травмы.

Среди выявленной патологии ведущее место занимали УГМ без сдавления, контузионные очаги разной степени тяжести, внутримозговые гематомы и субарахноидальные кровоизлияния.

Нами установлено, что для ЧМТ характерны следующие изменения МРТ сигнала:

Тип I – на T2 взвешенных изображениях (ВИ) вся зона поражения имеет гиперинтенсивный МРТ сигнал, на T1 ВИ сигнал изоинтенсивен нормальной мозговой ткани, что является отражением отека.

Тип II – на T2 ВИ имеется участок с центральным гипоинтенсивным МРТ сигналом, окруженным ободком гиперинтенсивного сигнала, на T1 ВИ вся зона повреждения дает неоднородный сигнал, это соответствует истинной геморрагии. Подобный вид изменений ткани мозга не исключает наличия в ней мелкоочечных кровоизлияний. Изменения I и II типа быстро подвергаются обратному развитию.

Тип III – на T2 ВИ проявляется зона неоднородного повышения интенсивности МРТ сигнала, на T1 ВИ сигнал изоинтенсивный. Как правило, участки повышенной интенсивности МРТ сигнала на T2 ВИ (свежие сгустки крови) чередуются с участками пониженной интенсивности сигнала, соответствующими отечной или размозженной ткани. Морфологическим субстратом подобного изменения МРТ сигнала является ушиб, петехиальные кровоизлияния.

Тип IV – на T2 ВИ имеется толстый гиперинтенсивный ободок с центральным изо-, гипоинтенсивным сигналам, на T1 ВИ сигнал изоинтенсивный. Данный тип МРТ сигнала характерен для травматических внутримозговых гематом.

Динамическое наблюдение больных с ЧМТ показало возможность трансформации одного типа МРТ сигнала в другой. Анализ МРТ признаков повреждения головного мозга и результатов морфологического исследования дал следующее соотношение:

- низкий центральный МРТ сигнал на T2 ВИ – геморрагия,
- негомогенный центральный МРТ сигнал на T1 ВИ – центральное скопление крови в острой фазе с частичным превращением оксигемоглобина в деоксигемоглобин,
- диффузный интенсивный МРТ сигнал на T2 ВИ – отек.

Клинико-томографическое сопоставление показало, что до операции при типе I МРТ сигнала, когда речь шла об отеке или незначительном повреждении головного мозга, неврологические функции медленно восстанавливались до нормы. При типе II, который был характерен для тяжелого повреждения головного мозга и кровоизлияния в него, неврологический статус больных существенно не улучшался. При типах III и IV, соответствующих контузии головного мозга или кровоизлиянию, регресс неврологической симптоматики был более медленным, чем при типе I, а восстановление функций – лишь частичное.

У больных с УГМ в зависимости от выраженности клинических проявлений, деструктивных изменений, отека мозга, а также количества излившейся крови выделяли три вида очагов ушиба мозга: 1) легкие, 2) среднетяжелые и 3) тяжелые, каждому из которых соответствовала определенная МРТ картина.

Для сравнения в настоящей работе анализируется МРТ картина УГМ средней и тяжелой степени тяжести, но представлены МРТ только при тяжелой ЧМТ (рис. 22-25).

К очагам УГМ средней степени тяжести мы относим мелкоочаговый корковый или корково-подкорковый ушиб мозга, объем такого очага не превышал 30 см³. УГМ при ЧМТ средней степени локализовались преимущественно на выступающих поверхностях мозга, на вершинах извилин, вплотную прилегающих к внутренней поверхности костей черепа (полюса и орбитальные поверхности лобных долей, латеральная и нижняя поверхности височных долей, кора над и под сильвиевой щелью, а также конвекситальная кора).

В острый период УГМ средней степени на МРТ выявлялись в виде очаговых изменений гетерогенной или гомогенной структуры, проявляющиеся в одних случаях некомпактным расположением гипоинтенсивных мелкоточечных включений в зоне повышенной интенсивности сигнала на T2 ВИ, в других наблюдениях – умеренным

повышением интенсивности сигнала в очаге ушиба на T2 ВИ, которые, по данным динамических МРТ исследований, в процессе комплексного лечения в большинстве случаев подвергались обратному развитию. Морфологические исследования свидетельствуют, что контузионные очаги с подобными МРТ признаками (тип II и III изменений МРТ сигнала) в одних случаях ограничивались мелкоточечными кровоизлияниями в зоне ушиба, в других – умеренным геморрагическим пропитыванием мозговой ткани без грубых деструктивных изменений.

Через 3-5 суток после травмы на фоне постепенного повышения интенсивности сигнала на T1 ВИ от очажков геморрагии (вначале исчезали более глубоинные кровоизлияния, затем субпиальные и кортикальные) выявлялось нарастание перифокального отека, который в отдельных наблюдениях трансформировался в долеой. Усиление отека мозга сопровождалось увеличением деформации близлежащих отделов желудочковой системы и подболоечных пространств, а также в некоторых случаях смещением срединных структур до 5 мм. Через 15-30 суток после травмы отмечалось полное или почти полное исчезновение участков повышенной интенсивности сигнала на T1 и T2 ВИ и обусловливаемого ими объемного эффекта.

По мере рассасывания кровоизлияний и регресса перифокального отека желудочковая система и подболоечные пространства расправлялись, иногда появлялись признаки диффузной атрофии мозга легкой или средней степени. В отдельных случаях на месте УГМ средней степени формировались стойкие очерченные гипоинтенсивные на T1 и гиперинтенсивные на T2 ВИ зоны, по величине значительно уступающие первоначальному объему геморрагического ушиба и отражающие истинные размеры очага деструкции. Желудочковая система мозга у большинства пострадавших, перенесших геморрагические ушибы, имела нормальные размеры, а ширина борозд и щелей колебалась в пределах возрастной нормы. В зоне геморрагических ушибов часто выявлялись

ограниченные участки пониженной интенсивности сигнала на T1 ВИ, сочетавшиеся с легким расширением желудочковой системы и подболоочечных пространств. Исчезновение геморрагического ушиба и реакции мозга на него порой могли задерживаться под влиянием различных возрастных и преморбидных факторов.

К очагам ушиба мозга тяжелой степени мы относили: 1) ограниченный очаг УГМ объемом 30-50 мл, 2) распространенный очаг УГМ (охватывает кору и подкорковые образования) объемом более 50 мл, 3) ушибы мозжечка, 4) множественные ушибы мозга односторонние или двусторонние (очаги ушиба различной степени выраженности располагаются в одном или обоих полушариях мозга, в полушариях мозга и мозжечке), 5) ушиб ствола мозга, 6) диффузное аксональное повреждение мозга, 7) травматические внутримозговые гематомы (малые до 50 см³), средние (51-100 см³), большие (101-200 см³), гигантские (202 и более см³), 8) сложные патологические посттравматические очаги головного мозга в виде внутримозговых травматических гематом в сочетании с очагами ушиба мозга, острой посттравматической ишемией, гидромами или иными острыми посттравматическими повреждениями. Для УГМ тяжелой степени были характерны изменения МРТ сигнала типа III и IV. УГМ тяжелой степени тяжести, содержащие мозговой детрит, излившуюся кровь и отечную жидкость, на МРТ гетерогенны (рис. 23-26).

При УГМ тяжелой степени контузионные очаги на МРТ проявлялись как зоны неоднородного сигнала, в которых определялись участки повышенной интенсивности сигнала на T2 ВИ, чередовавшиеся с участками пониженной интенсивности. МРТ признаки контузионного повреждения данного вида отражали наличие размозженной ткани в зоне ушиба, в котором объем мозгового детрита значительно превышал количество излившейся крови (рис. 22-25).

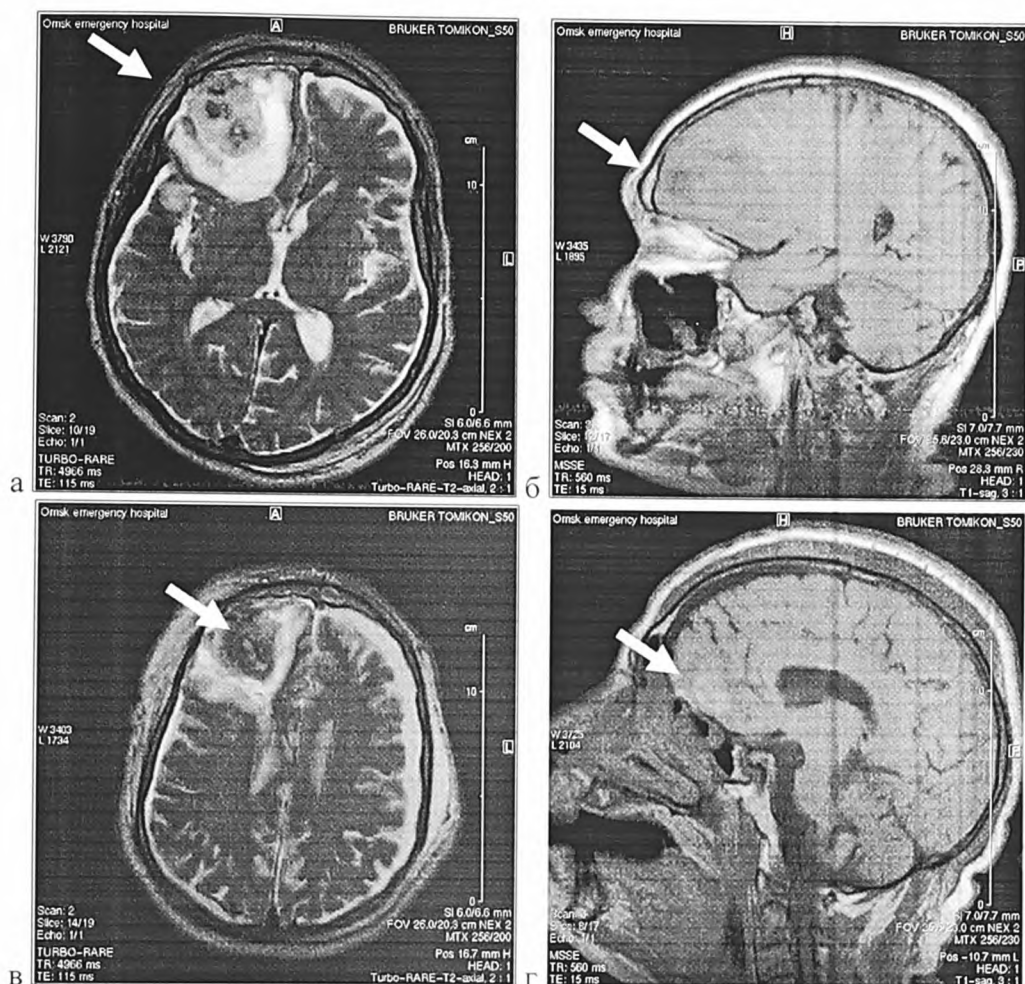
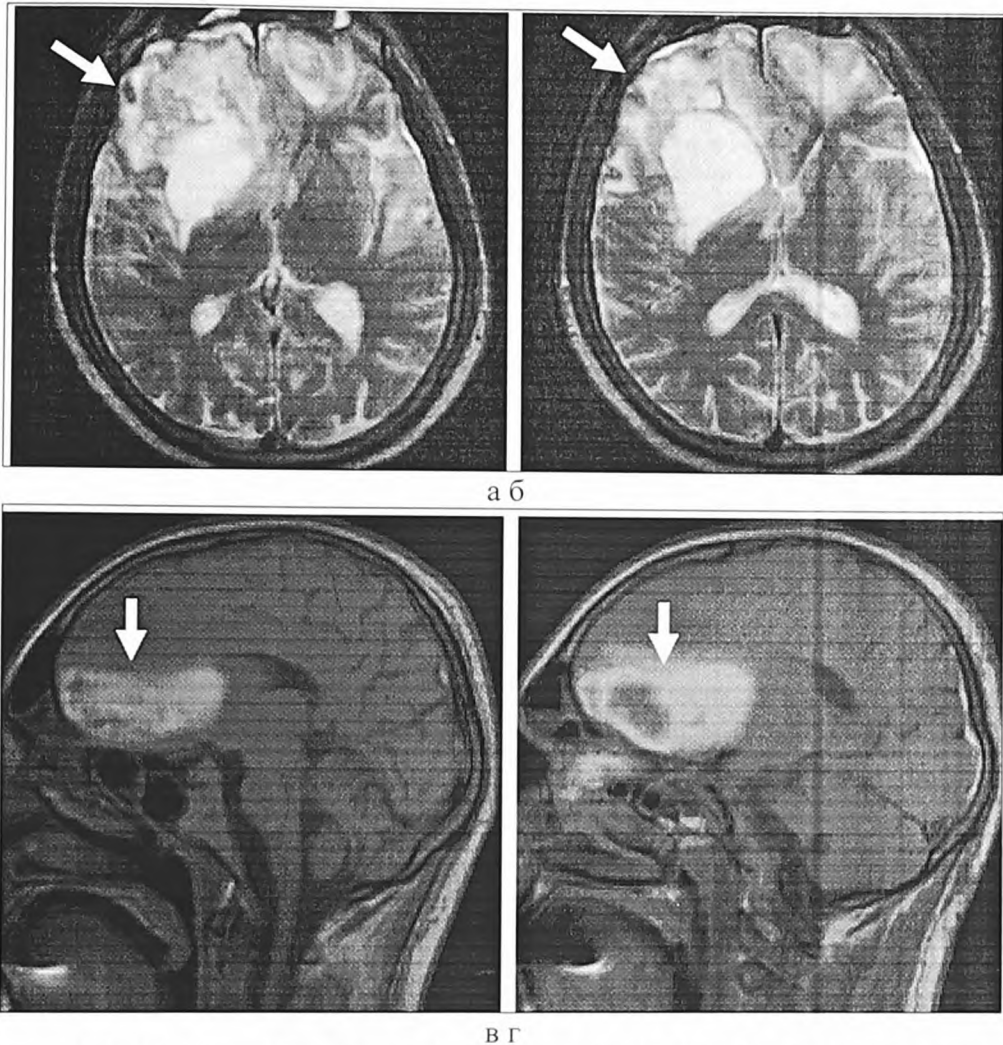


Рис. 22. Тяжелая черепно-мозговая травма, распространенный геморрагический ушиб правой лобной доли с признаками внутрижелудочкового кровоизлияния (горизонтальные уровни в задних рогах боковых желудочков), пациент Ш-в. а – T2ВИ, аксиальная проекция, зона повреждения имеет гетерогенное строение, сигнал изо-, гиперинтенсивен по T2, небольшое смещение срединных структур, перифокальный отек вокруг очагов ушиба, вторые сутки после травмы; б – T1ВИ, сагиттальная проекция, зона повреждения имеет практически изоинтенсивный по T1 сигнал, имеются небольшие участки повышенного сигнала (геморрагическое пропитывание), вторые сутки после травмы; в – T2ВИ, аксиальная проекции, состояние после оперативного вмешательства (удаление внутримозговой гематомы лобной доли), сохраняется обширная зона гетерогенного строения, имеющая изо– гиперинтенсивный сигнал, небольшое смещение срединных структур, отек вокруг очагов ушиба увеличился, седьмые сутки после травмы; г – T1ВИ, сагиттальная проекция, зона повреждения имеет изо-, гиперинтенсивный сигнал.



в г

Рис. 23. Тяжелая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга с контузионными геморрагическими очагами в височной доле левого полушария и лобных долях обоих полушарий головного мозга (подострая стадия). Множественные мелкие контузионные очаги в полушариях головного мозга, больше слева, внутримозговая гематома лобной доли правого полушария головного мозга (подострая стадия), небольшая плащевидная субдуральная гематома справа, МР-признаки субарахноидального кровоизлияния, косвенные признаки перелома основания черепа слева, внутричерепной гипертензии, пациент Т-н. а, б – Т2ВИ, аксиальная проекция, базальные отделы лобных долей, зона поражения имеет неоднородный гиперинтенсивный сигнал, общее сдавление желудочковой системы, передние рога резко сужены, щелевидной формы, заострены, раздвинуты, отек головного мозга; в, г – Т1ВИ, сагиттальная проекция, в области переднего рога бокового желудочка определяется гиперинтенсивное патологическое образование, компрессирующее передний рог правого бокового желудочка.

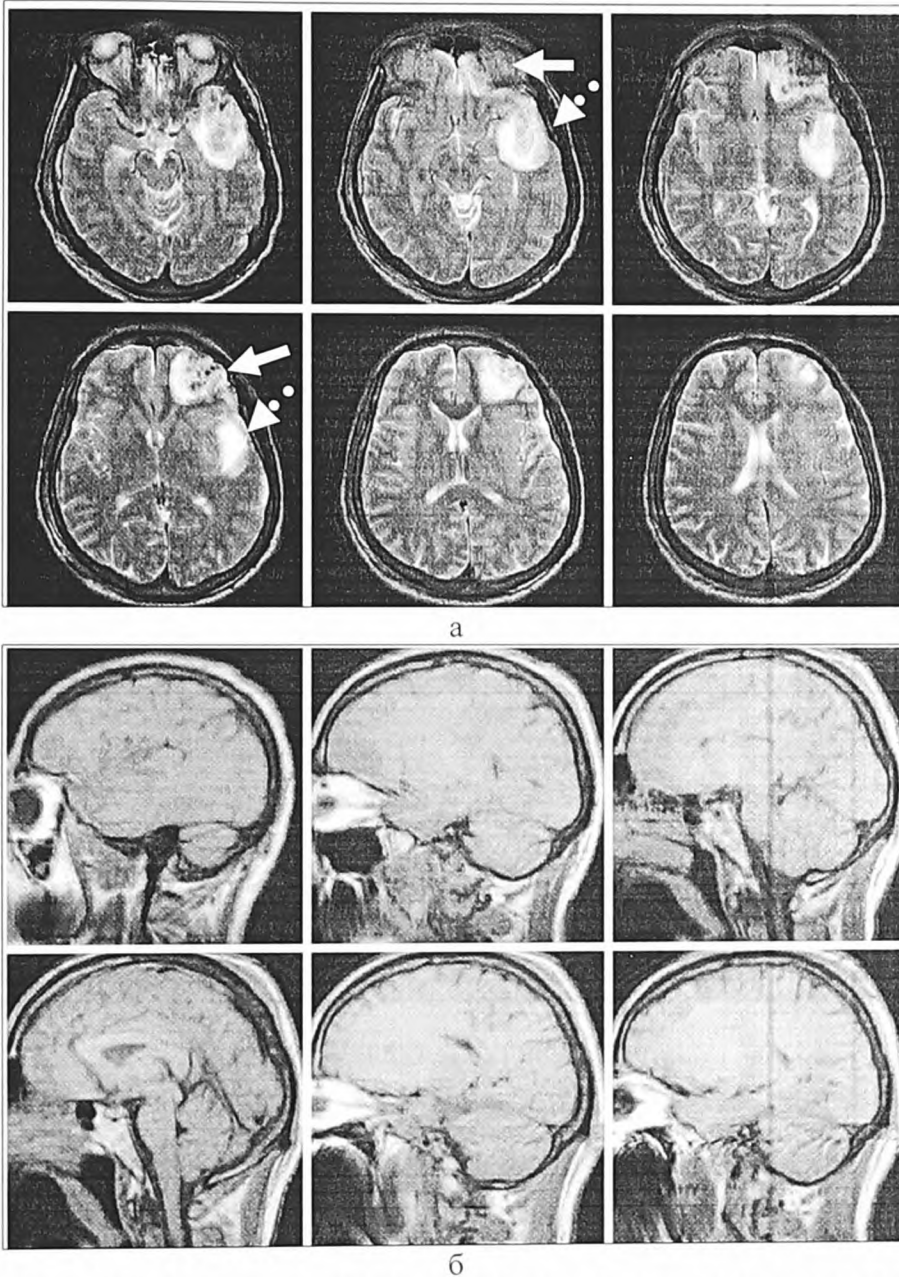


Рис. 24. Тяжелая черепно-мозговая травма, контузионный очаг лобной доли правого полушария (стрелка), травматическая внутримозговая гематома височной доли правого полушария (пунктирная стрелка), острая стадия. МР-признаки субарахноидального кровоизлияния, пациент Р-в. а – Т2ВИ, аксиальная проекция, б – Т1ВИ, сагитальная проекция. Субарахноидальные борозды левого полушария сглажены. Изменение сигнала (изоинтенсивный сигнал по Т1) от субарахноидальных пространств в конвекситальных отделах левого полушария.

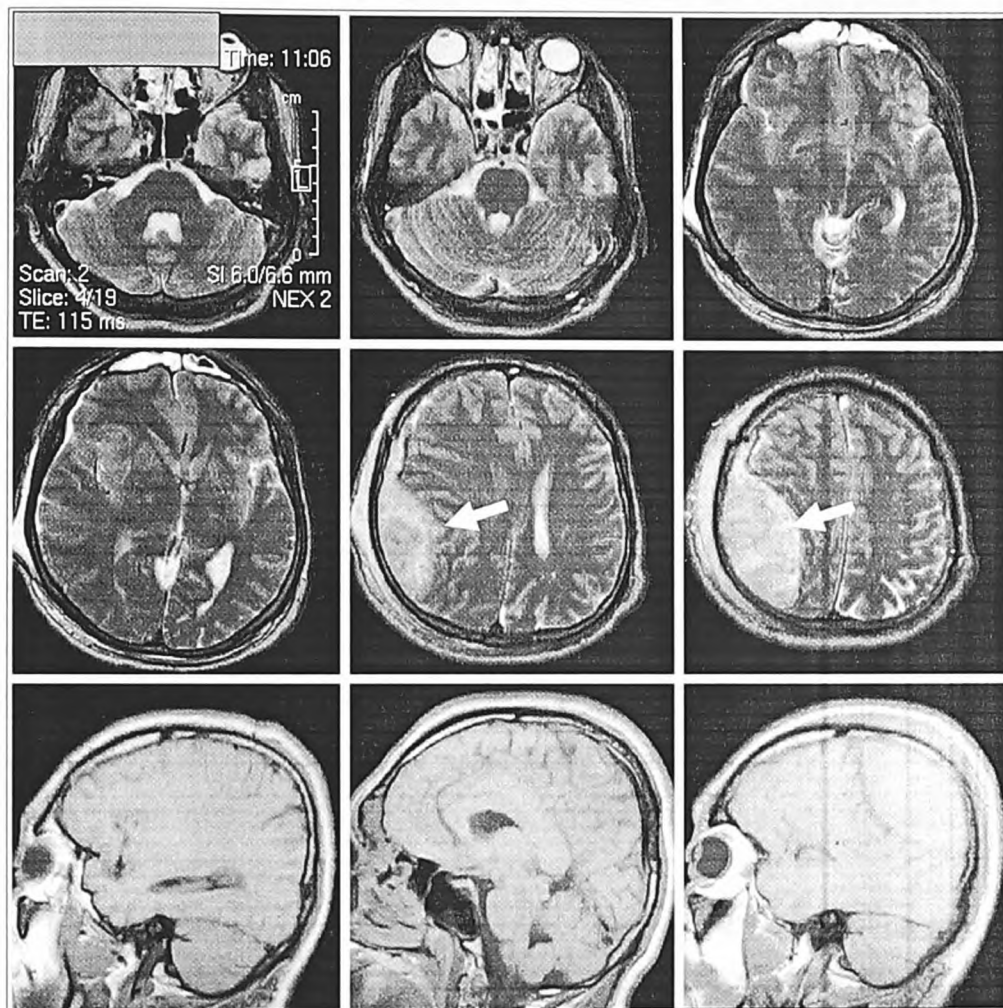


Рис. 25. Тяжелая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга с контузионными очагами в левом полушарии головного мозга, эпидуральная гематома теменной области справа, перелом теменной кости справа, субарахноидальное кровоизлияние, пациент В-ко. В задних отделах лобной доли левого полушария головного мозга зона патологического изменения МР-сигнала – повышенного по T2 и изоинтенсивного по T1. Аналогичные участки измененного сигнала определяются в височной доле слева. Справа в теменной области – эпидуральная гематома размером 47×103 мм. В проекции гематомы определяется перелом теменной кости. Срединные структуры смещены влево до 14-15 мм, изменен МР сигнал от субарахноидальных пространств за счет наличия крови. Миндалики мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия.

Множественные УГМ характеризовались на МРТ одиночными или множественными, чаще массивными очагами округлой или овальной формы выраженного гомогенного повышения интенсивности сигнала на T2 ВИ. Показатели интенсивности сигнала на T1 ВИ и T2 ВИ указывали на наличие в зоне геморрагического ушиба смеси жидкой крови и ее сгустков с детритом мозга, объем которого значительно уступал количеству излившейся крови (рис. 22-25).

Уже в первые часы после тяжелой ЧМТ вокруг обширных очагов разможения появлялся перифокальный отек, который быстро превращался в долевого, а при четкой тенденции к генерализации процесса, распространялся на соседние доли гомо- и контрлатерального полушария. В таких случаях отмечалось резкое сдавление желудочковой системы, нередко наблюдалась значительная асимметрия в распространении отека, что приводило к увеличению смещения срединных структур. В конечном итоге, могла развиваться дислокационная гидроцефалия. Нарастание полушарного отека обуславливало боковое сдавление нижневисочной извилины и ствола на уровне тенториального отверстия.

В динамике очага разможения нередко отмечалось слияние отдельных его участков и превращение в результате некроза лежащей между кровоизлияниями неповрежденной мозговой ткани в более гомогенную массу, которая затем из гиперинтенсивной постепенно переходила в изоинтенсивную и поэтому переставала визуализироваться. Несмотря на это, объемное воздействие очага разможения сохранялось или очень медленно регрессировало, указывая на существование в нем не рассосавшейся разможенной ткани и сгустков крови, ставших гиперинтенсивными на T1 ВИ. Рассасывание патологического субстрата чаще происходило к 30-40 суткам после тяжелой ЧМТ, о чем свидетельствовало исчезновение объемного эффекта и отеочной реакции мозга.

В отдаленном периоде после тяжелой ЧМТ в очаге размозжения обнаруживались остаточные изменения в виде зоны пониженной интенсивности сигнала на T1 ВИ корково-подкорковой локализации. Границы зоны пониженной интенсивности сигнала были нечеткими и постепенно переходили в окружающую нормальную мозговую ткань. Объемный эффект, деформация желудочковой системы и подбололочечных пространств не выявлялись. В эти сроки обычно еще не было сращения мозгового вещества с оболочками и эпендимальной выстилкой желудочков. В одних случаях указанные МРТ изменения длительно сохранялись, в других – постепенно трансформировались в зоны неравномерного снижения сигнала на T1 и повышения сигнала на T2 ВИ, в проекции которых начинали визуализироваться кольцевые или удлинённые структуры – гипоинтенсивные на T1 и гиперинтенсивные на T2 ВИ. Формировались мелкие одиночные или множественные кисты, появлялись признаки сращения с оболочками мозга в виде умеренной деформации подбололочечных пространств и прилежащих мозговых структур. На таком фоне улавливалась тенденция к развитию диффузной атрофии мозга, формировались обширные дефекты мозговой ткани.

В 4,2% случаев УГМ тяжелой степени сопровождалась травматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Свежая кровь, смешанная с ликвором, очень незначительно повышала сигнал на T1 и минимально понижала на T2 ВИ. При этом МРТ гораздо точнее, чем компьютерная томография, выявляла субарахноидальные кровоизлияния в подострой и хронической стадиях, когда кровь или даже ее следы (за счет наличия метгемоглобина) играла роль естественного контраста и обеспечивала высокий сигнал на T1 и T2 ВИ. После нескольких перенесенных внутрижелудочковых или субарахноидальных кровоизлияний можно наблюдать отложения гемосидерина в мягкой мозговой оболочке больших полушарий и мозжечка, вокруг ствола головного мозга и в позвоночном канале, что находило свое отражение на

T2 ВИ в виде темной каймы, отделяющей поверхность головного мозга от ликворных цистерн (поверхностный сидероз).

Субарахноидальное кровоизлияние вызывало сосудистый спазм, а затем и перерождение стенки сосуда в виде ее гиперплазии, что приводило к стойкому сужению просвета артериального сосуда. В зависимости от степени выраженности, распространенности и клинического проявления сосудистого спазма (локальный, регионарный, распространенный, компенсированный, декомпенсированный) развивались очаги ишемии мозга, которые при стойком нарушении кровоснабжения вследствие артериального спазма у 2% больных оканчивались инфарктом мозга. Отмечалась четкая зависимость исходов ЧМТ от выраженности ангиоспастических нарушений.

Своеобразной очень тяжело протекающей формой УГМ является диффузное аксональное повреждение головного мозга (повреждения в белом веществе обоих полушарий большого мозга, стволе мозга и мозжечке + локальные повреждения в мозолистом теле + в дорсолатеральных участках оральных отделов ствола мозга). При данной патологии в результате смещения более подвижных больших полушарий относительно неподвижного ствола мозга происходит натяжение аксонов, последующая их валлеровская дегенерация, сопровождающаяся диффузным повреждением мелких сосудов вплоть до петехиальных кровоизлияний. В результате возникает структурно-функциональное разобщение между корой и подкорковыми отделами головного мозга. Поэтому эта патология часто оканчивается вегетативными состояниями или летальным исходом (по данным морфологического исследования у 35% погибших от тяжелой ЧМТ имеются признаки диффузного аксонального повреждения).

На МРТ данная форма УГМ характеризовалась или диффузным увеличением объема мозга со сдавлением ликворных пространств (желудочков мозга, субарахноидальных щелей), или мелкоочаговыми

кровоизлияниями, располагающимися в мозолистом теле или подкорковых ганглиях на фоне отека мозга различной степени выраженности. Столь «незначительные» МРТ находки при диффузном аксональном повреждении мозга лишней раз свидетельствовали о том, что не всегда отсутствие грубой деструкции мозга соответствует более легкой клинической картине заболевания.

Таким образом, представленные в настоящей работе данные магнитно-резонансного исследования больных в остром периоде ЧМТ различной тяжести свидетельствуют о том, что в зоне УГМ и вокруг нее имеются выраженные нарушения структурно-функционального состояния головного мозга. При среднетяжелом УГМ выявлены явные признаки контузионных очагов с выраженными геморрагическими проявлениями (мелкоточечные кровоизлияния в зоне ушиба, умеренное геморрагическое пропитывание мозговой ткани без грубых деструктивных изменений). При тяжелой ЧМТ в зоне УГМ выявляется смесь жидкой крови, ее сгустков и детрита ткани мозга, а перифокальная зона имеет МРТ признаки выраженного отека-набухания и гемостазиологических нарушений. По мере увеличения степени тяжести УГМ (средний → тяжелый) происходит распространение сосудистой патологии с периферии сосудистого русла (капилляры) на крупные сосуды головного мозга. Следовательно, при тяжелой ЧМТ имеет место срыв механизмов регуляции сосудистого тонуса и тотальное повреждение сосудистой сети головного мозга в целом.

8.2. Патоморфология коры большого мозга

В настоящем разделе проведено морфологическое исследование структурных причин нарушения микроциркуляции коры большого мозга пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде. Для этой цели были использованы биоптаты различных участков коры, полученные в ходе операции у 5 пациентов.

В процессе светооптического морфологического исследования коры большого мозга пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) выявлены структурные признаки расстройства кровообращения и повреждения нейрональной популяции всех слоев коры, характер которых зависел от зоны исследования (ближе, дальше от очага повреждения, в зоне контузии или вне ее). В очаге первичного повреждения преобладали проявления деструкции ткани мозга, грубые нарушения гематоэнцефалического барьера (геморрагическое пропитывание, кровоизлияния), отек мозга, некробиотические изменения нейронов, признаки воспаления.

На границе между зоной первичного повреждения и окружающей тканью отмечалась мозаичность повреждения нейронов, формировались поля опустошения нейронов, разрыхления нейропиля, появлялись признаки порэнцефалии, очаги некротической деструкции ткани мозга с формированием полостей, выраженной нейронофагией, с реактивно измененными пролиферирующими глиоцитами на фоне диффузных дистрофических и некробиотических изменений окружающих нейронов. Преобладали гиперхромные сморщенные нейроны, отмечались проявления нейронофагии (рис. 26).

В перифокальной зоне преобладали дистрофические изменения нейронов и сосудов мозга без выраженных очаговых некротических повреждений (рис. 27). В этой зоне очень часто поврежденные нейроны соседствовали с неповрежденными нейронами (рис. 27).

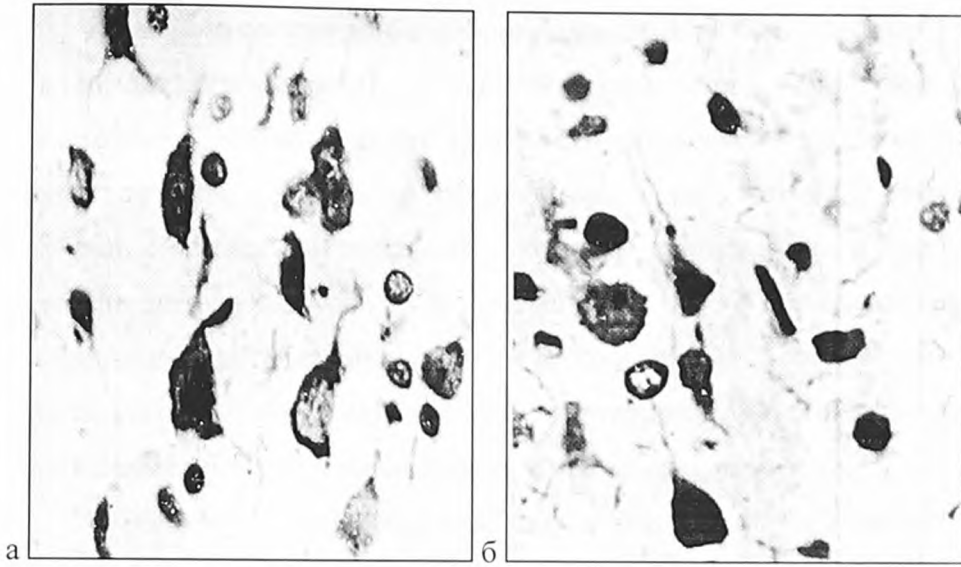


Рис. 26. Нейроны слоя III коры большого мозга на границе между зоной первичного повреждения и окружающей тканью. Больной И-в. Увеличение количества глиоцитов, гиперхромных сморщенных нейронов, штопорообразное искривление дендритов (а, стрелка), нейронофагия (б, стрелка). Окраска по Ниссля. Ув. х600.

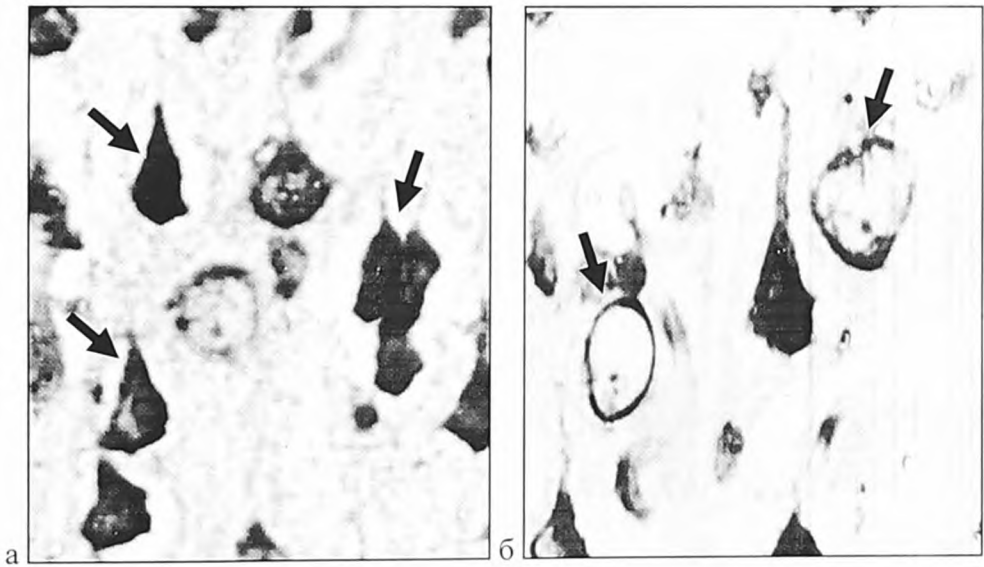


Рис. 27. Нейроны слоя III перифокальной зоны коры большого мозга больного Р-ва. а – преобладание гиперхромных сморщенных нейронов (стрелки), б – значительное количество нормохромных неповрежденных нейронов (стрелки). Окраска по Ниссля. Ув. х600.

Кровеносные сосуды были неравномерно заполнены кровью – часто полное спадение просвета сосуда в одном месте сочеталось с его расширением в другом месте (рис. 28а). Отмечался выраженный отек стенок сосудов, утолщение, разрыхление и разволокнение базальных мембран. В одних микрососудах отмечалась гиперхромия и уплощение эндотелиоцитов, в других – просветление и набухание, вакуолизация и слущивание эндотелиальных клеток. Эти изменения в сосудистой стенке сочетались с выраженным периваскулярным отеком астроглии, периваскулярными кровоизлияниями и плазморрагией.

В удаленных от необратимо поврежденной ткани участках мозга преобладали дистрофические изменения нейронов, характерные для ишемии: острое набухание нейронов (рис. 28б), очаговый и тотальный хроматолиз, эктопия ядер, гиперхроматоз, гомогенизация ядра и цитоплазмы, распад ядра и ядрышка, клетки-тени, кариоцитоллизис, гиперхромные сморщенные клетки, нейронофагия. Все это сочеталось со структурными проявлениями отека-набухания мозга.

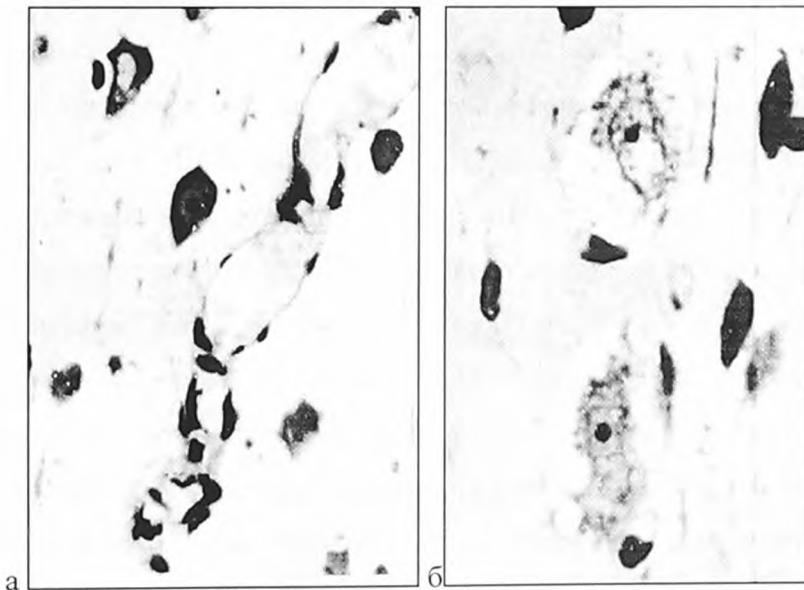


Рис. 28. Микрососуд (а) и нейроны (б) слоя III перифокальной зоны коры большого мозга больного Р-ва. а – неравномерное расширение просвета сосуда, б – острое набухание нейронов. Окраска по Нисслю. Ув. х600.

Вне зоны первичного повреждения выявлялись также структурные признаки гемокоагуляционных расстройств – частичная или полная (реже) окклюзия просвета микрососудов сгущенным эндотелием, лейкоцитами, агрегатами и сгустками эритроцитов, тромбоцитов. Все это свидетельствует о том, что зона первичного повреждения коры большого мозга окружена перифокальной зоной, в которой имеются структурные признаки поражения микрососудов и развития синдрома локального внутрисосудистого свертывания крови, что и лежит в основе вторичных нарушений микроциркуляции поврежденного мозга вне зоны первичного очага.

Степень проявления коагулопатических изменений в поврежденном мозге зависит от степени повреждения ткани мозга при ЧМТ. При незначительных повреждениях мозга имеет место диффузное внутрисосудистое свертывание крови с примерно одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звена, а при тяжелой ЧМТ – преобладает прокоагулянтное звено в результате массивного поступления в кровоток прокоагулянтов из очага травматического повреждения мозга. Исход и клинические проявления коагулопатических изменений при ЧМТ определяются степенью нарушения кровотока в микроциркуляторном русле поврежденного отдела мозга, интенсивностью и распространенностью геморрагического синдрома (Воинов А.Ю. и др, 2002; Семченко В.В. и др., 2003).

Таким образом, результаты светооптического морфологического исследования мозга больных при тяжелой ЧМТ свидетельствуют о значительных изменениях микрососудистого русла, проницаемости гематоэнцефалического барьера, о выраженных проявлениях отека-набухания головного мозга, нарушениях реологических свойств крови не только в очаге первичного повреждения, но и в перифокальной зоне на значительном удалении от некротически измененной ткани. Нарушения микроциркуляции в поврежденном мозге структурно проявляются на

уровне артериол, капилляров и венул свидетельствуют о развитии коагулопатических изменений, местного воспалительного ответа и выраженных мультифокальных повреждений гематоэнцефалического барьера. Микроциркуляторные нарушения сопровождаются дистрофическими и некробиотическими изменениями нейронов коры большого мозга.

Следовательно, после тяжелой ЧМТ неизбежно развиваются вторичные диффузно-очаговые изменения головного мозга при реализации которых значительную роль приобретают патогенетические, но и саногенетические факторы, направленные на изоляцию очагов некроза посредством сосудистых реакций и воспаления. Однако необходимо отметить, что такие по сути саногенные механизмы, как замедление кровотока в результате коагулопатических изменений и отек мозга, могут при неадекватно высокой степени проявления и длительности вызывать гибель нейронов не только на границе зоны первичного повреждения, но и в удаленной перифокальной зоне (Семченко В.В. и др., 2003).

Ультрамикроскопическое исследование перифокальной зоны коры большого мозга у больных с тяжелой ЧМТ показало наличие реактивных изменений всех структурных компонентов микрососуда. Наиболее существенной причиной нарушения микроциркуляции является локальное сужение просвета капилляров в результате отека эндотелиоцитов и перикапиллярных отростков астроцитов. Эти изменения наиболее часто встречались во всех изученных препаратах. Реже выявлялись проявления стаза, адгезии, сладжирования форменных элементов крови и тромбообразование. В какой-то степени к нарушению микроциркуляции приводило изменение формы эндотелиоцитов, образование складок и микровыростов на их поверхности, а также вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцитов.

Изменения микрососудов значительно отличались даже в соседних зонах мозга. Ультраструктурно сохранные капилляры с начальными

признаками сладжирования (рис. 29) соседствовали с плазматическими капиллярами, практически лишенными эритроцитов (рис. 30). По ходу микрососудов отмечались участки значительного сужения их просвета (рис. 31). Как правило, расширенные просветы микрососудов (особенно венулы) были заполнены бесформенными агрегатами или сладжами клеток крови (рис. 29).

Ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток варьировали от незначительных дистрофических до выраженных некротических. К незначительным начальным проявлениям реактивных изменений эндотелиальных клеток относились набухание митохондрий и появление вакуолей (рис. 30), деструкция полирибосом, распыление рибосом, отделение их от мембраны эндоплазматической сети, увеличение толщины эндотелиоцитов (набухание) (рис. 31), появление длинных цитоплазматических отростков, варикозных образований эндотелия, изменение содержания пиноцитозных везикул, микроклизматоз эндотелиальных клеток, разрывы щелевидных контактов, увеличение толщины базальной мембраны за счет ее набухания (рис. 32).

Подобные структурные изменения отражают состояние дисфункции и гиперреактивности эндотелиоцитов и являются обратимыми (Боголепов Н.Н., 1979; Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др. 2003; Pluta R. et al., 1994).

Умеренные повреждения микрососудов проявлялись набуханием ядра, эухроматизацией конденсированного хроматина, усилением складчатости кариолеммы, появлением в прилежащей цитоплазме полисом, слабо выраженным набуханием митохондрий, канальцев зернистой эндоплазматической сети и элементов пластического комплекса, увеличением количества митохондрий и пиноцитозных пузырьков, образованием на поверхности цитоплазматических выростов, увеличением плотности и объема лизосом, небольшого количества липидных капель (рис. 36, 37).

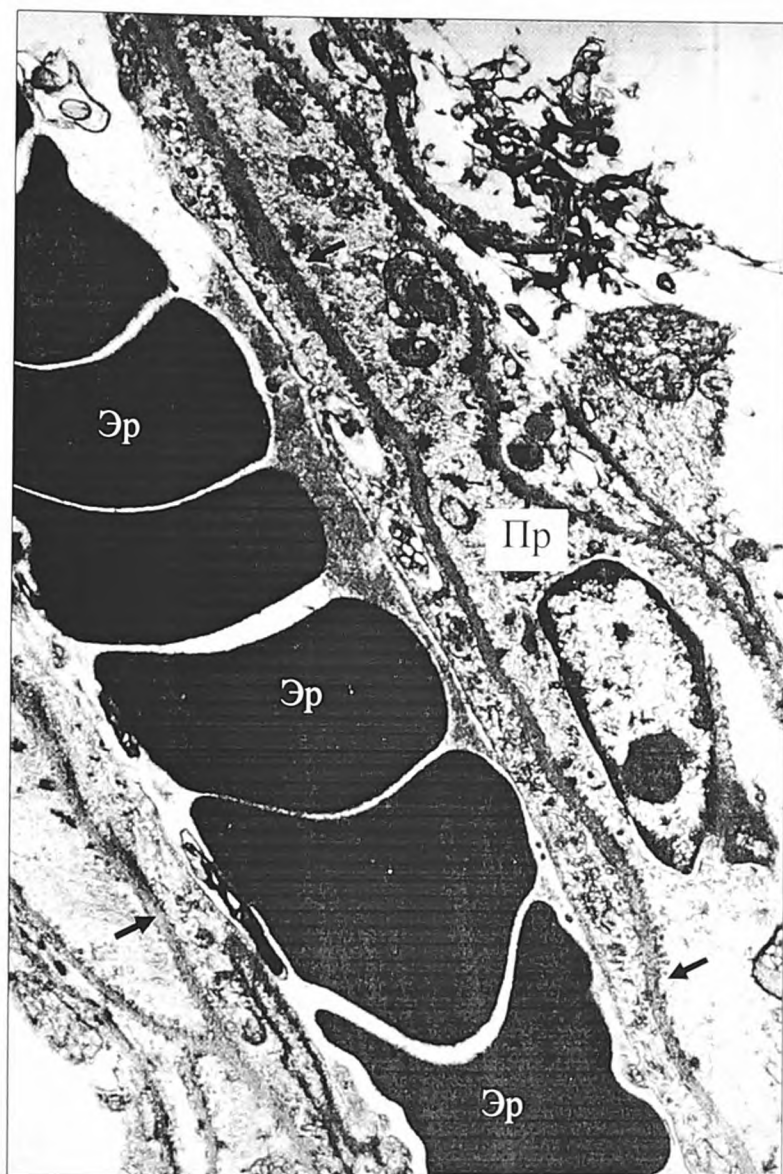


Рис. 29. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной И-ва. Незначительно измененный капилляр с начальными проявлениями сладжирования эритроцитов. Пр – перицит, Эр – эритроцит, стрелка – базальная мембрана. Ув. 11000.

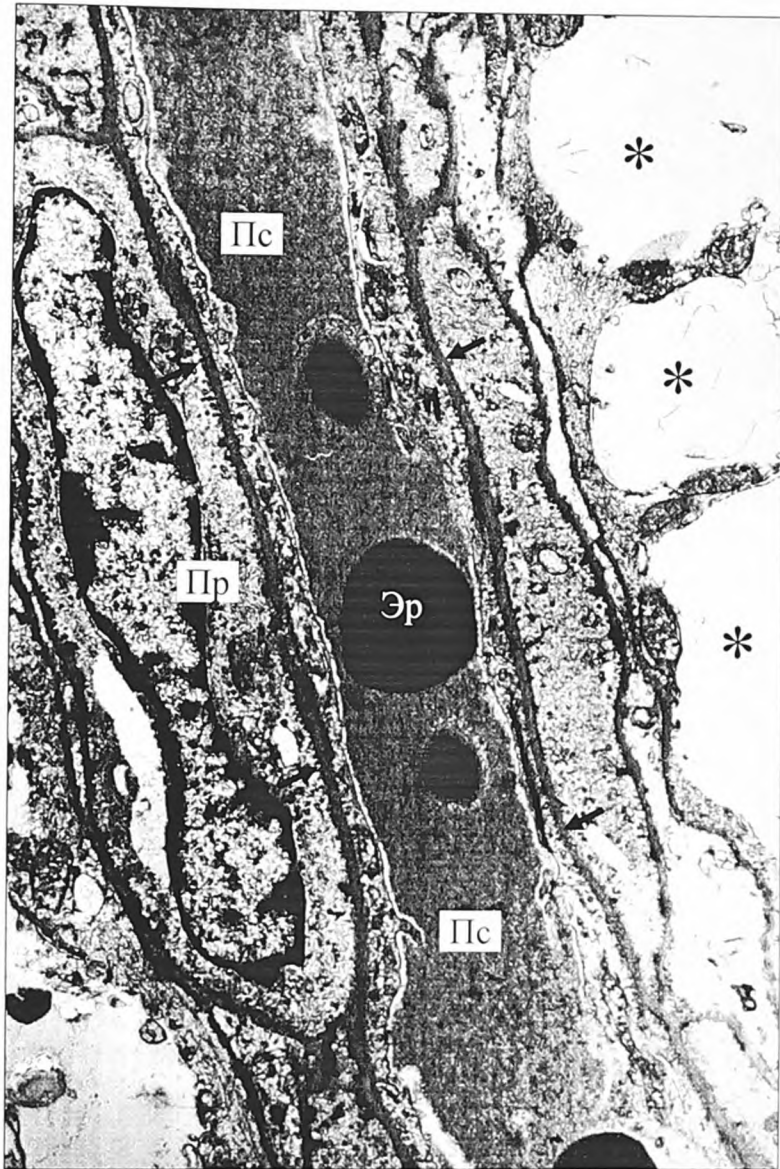


Рис. 30. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной И-в. Плазматический капилляр с высокой концентрацией плазменного белка и редко расположенными эритроцитами (Эр), отек-набухание периваскулярной глии (*). Пр – перицит, ПС – просвет сосуда, стрелка – базальная мембрана. Ув. 8500.

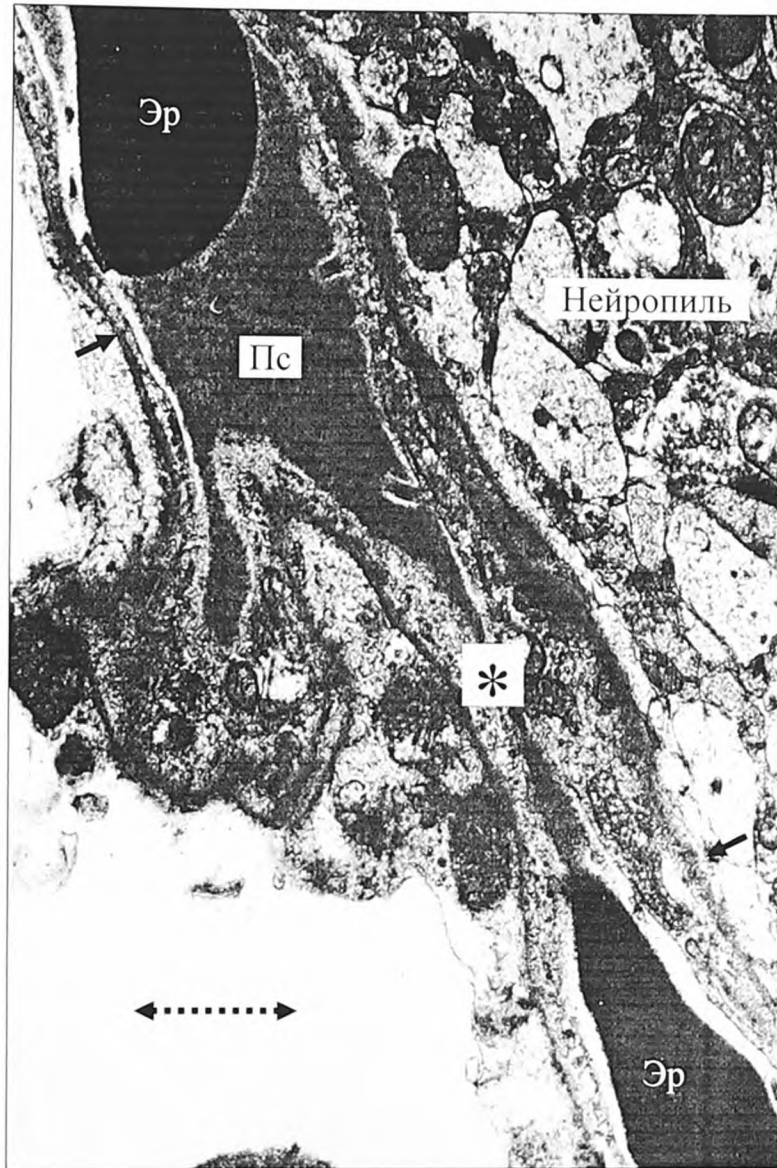


Рис. 31. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной Р-в. Резко суженный просвет микрососуда (*) в зоне отека периваскулярной глии (двойная стрелка), очень высокая концентрация плазменного белка, выраженная деформация эритроцита. Эр – эритроцит, стрелка – базальная мембрана. Ув. 11800.

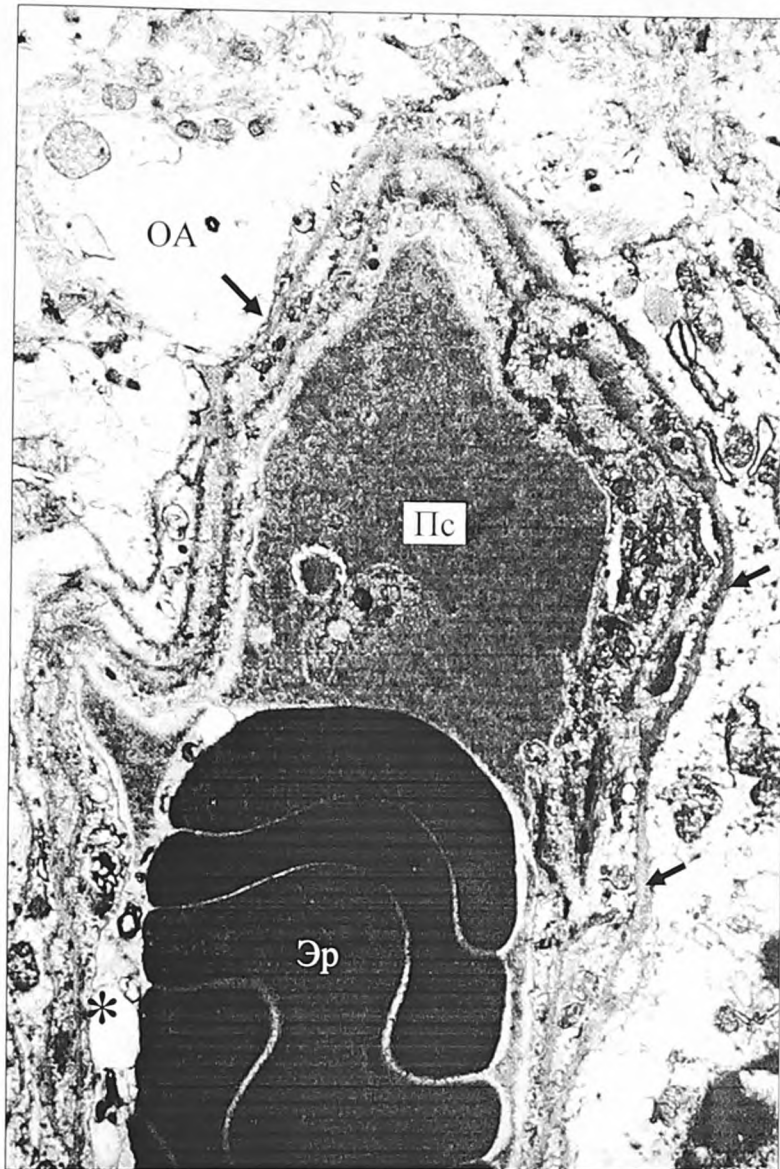


Рис. 32. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной С-в. Агрегация и деформация эритроцитов (Эр), адгезия эритроцита к поверхности эндотелиальной клетки (*), эритроцитарный сладж, белковый агрегат, смешанный тромб в просвете сосуда (Пс), набухание и деструкция базальной мембраны, ОА – отросток астроцита, стрелка – базальная мембрана. Ув. 14300.

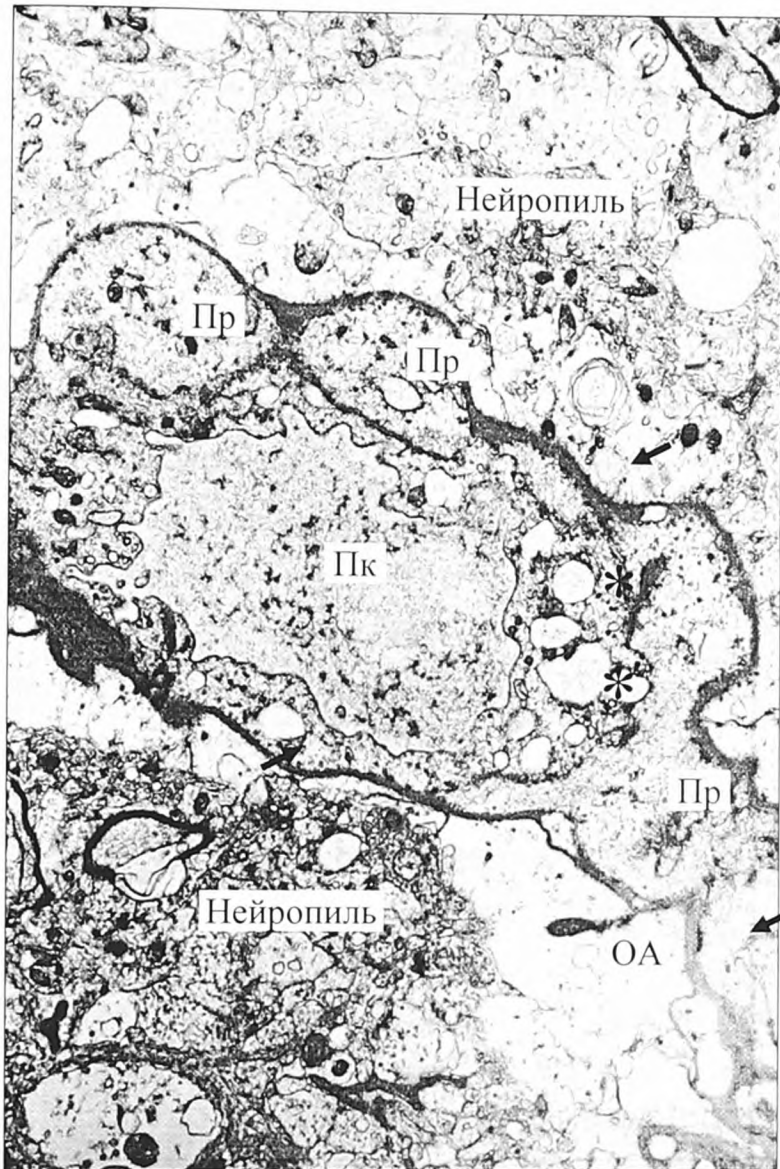


Рис. 33. Капилляр коры большого мозга перифокальной зоны, больной Н-й. Умеренные реактивные изменения - набухание митохондрий, появление вакуолей (*), слабой степени набухание эндотелиоцита, микроклазматоз эндотелиальных клеток, очаговое усиление микропиноцитоза, умеренное набухание перикапиллярной астроглии, относительно хорошая сохранность ультраструктуры нейропиля. Пк – просвет капилляра, Пр – перicyт, ОА – отросток астроцита. Ув. 12500.

Тинкториальные изменения эндотелия мозговых гемокapилляров при ЧМТ, как и при ишемии мозга, были по темному и по светлому типу. При светлом типе характерно просветление ядра и цитоплазмы эндотелиоцитов, уменьшение количества клеточных органелл, набухание и деструкция крист митохондрий, скопление хроматина в виде глыбок по периферии ядра узким ободком. Отростки перицитов были практически лишены органелл, а базальная мембрана имела неравномерную толщину (рис. 34, 35).

Разновидностью светлого типа изменения эндотелиоцитов было появление вакуолей разного размера и локализации. Крупные вакуоли или их скопления уменьшали просвет сосудов (рис. 33, 35).

Обратимые дистрофические изменения по темному типу проявлялись усилением осmioфилии ядра и цитоплазмы, деструкцией крист митохондрий, увеличением количества конденсированного хроматина в ядре, появлением грубой осmioфильной зернистости, накоплением остаточных телец в цитоплазме эндотелиоцитов (рис. 38).

Необратимые процессы были обусловлены явлениями деструкции в ядре (пикноз, рексис, лизис) и цитоплазме (цитоллиз, гомогенизация, сморщивание). Некротически измененные эндотелиоциты слущивались в просвет капилляра. В зоне необратимо измененных эндотелиоцитов были выявлены резко выраженные изменения базальной мембраны, которые проявлялись неравномерностью ее толщины, очагами очень низкой электронной плотности в расширенных участках, расслоением мембраны.

Как правило, выше названные структурные изменения эндотелиоцитов и базальной мембраны сочетались с периваскулярным отеком концевых ножек астроцитов (рис. 36) и значительным сдавлением просвета микрососуда (рис. 37). В цитоплазме этих отростков выявлялись вакуоли, вакуолеподобные полости неправильной формы миелиновые фигуры, что свидетельствовало о деструкции цитоплазматических органелл этих клеток (рис. 36).



Рис. 34. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной К-в. Выраженная вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцита (*). Пс – просвет сосуда, Пр – перицит, Я – ядро эндотелиоцита, стрелка – базальная мембрана. Ув. 13200.



Рис. 35. Фрагмент микрососуда коры большого мозга перифокальной зоны, больной К-в. Деструкция полирибосом, распыление рибосом, отделение их от мембраны эндоплазматической сети эндотелиоцита (Эн), микроклазматоз (*), высокая концентрация плазменного белка, увеличение толщины базальной мембраны за счет ее набухания (стрелка). Пс – просвет сосуда. Ув. 28000.

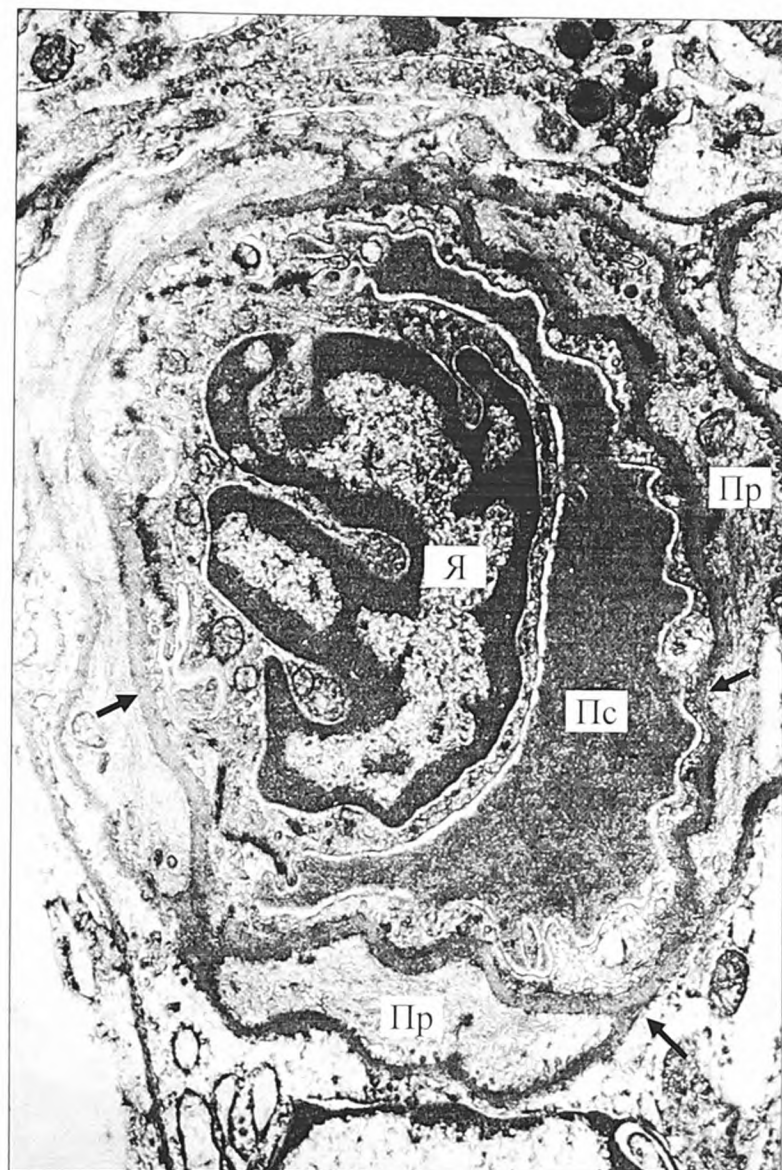


Рис. 36. Микрососуд коры большого мозга перифокальной зоны, больной Л-й. Сокращение эндотелиальной клетки, набухание ядра, эухроматизация конденсированного хроматина, усиление складчатости кариолеммы. Я – ядро эндотелиоцита, Пр – перичит, Пс – просвет сосуда, стрелка – базальная мембрана. Ув. 15400.

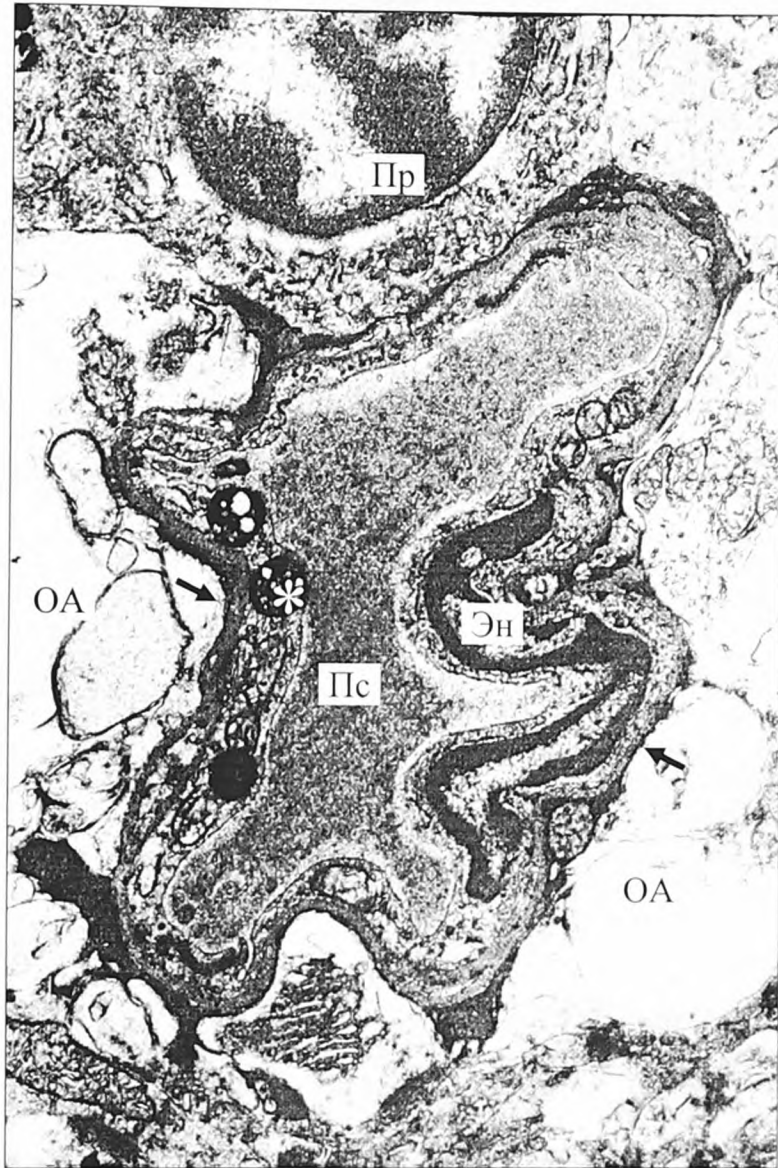


Рис. 37. Капилляр коры большого мозга перифокальной зоны, больной Л-й. Гиперхроматоз цитоплазмы эндотелиоцита (Эн), деструкция митохондрий, увеличение содержания липидных включений, остаточных телец (*), отек-набухание перикапиллярных отростков астроцитов (ОА). Пс – просвет сосуда, стрелка – базальная мембрана. Ув. 16000.

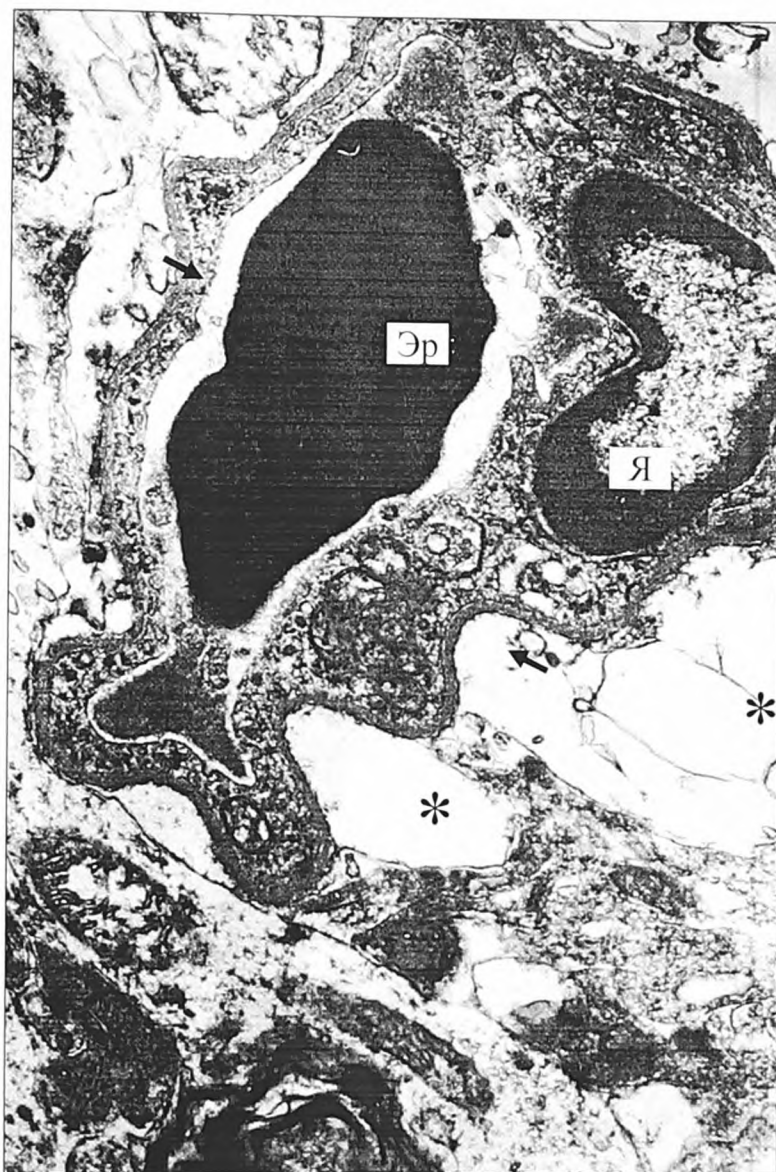


Рис. 38. Капилляр коры большого мозга перифокальной зоны, больной Л-й. Обратимые дистрофические изменения по темному типу (усиление осмиофилии ядра и цитоплазмы, разрушение крист митохондрий, увеличением количества конденсированного хроматина в ядре, появлением грубой осмиофильной зернистости), отек-набухание периваскулярной астроглии (*). Я – ядро эндотелиоцита, стрелка – базальная мембрана. Ув. 14500.

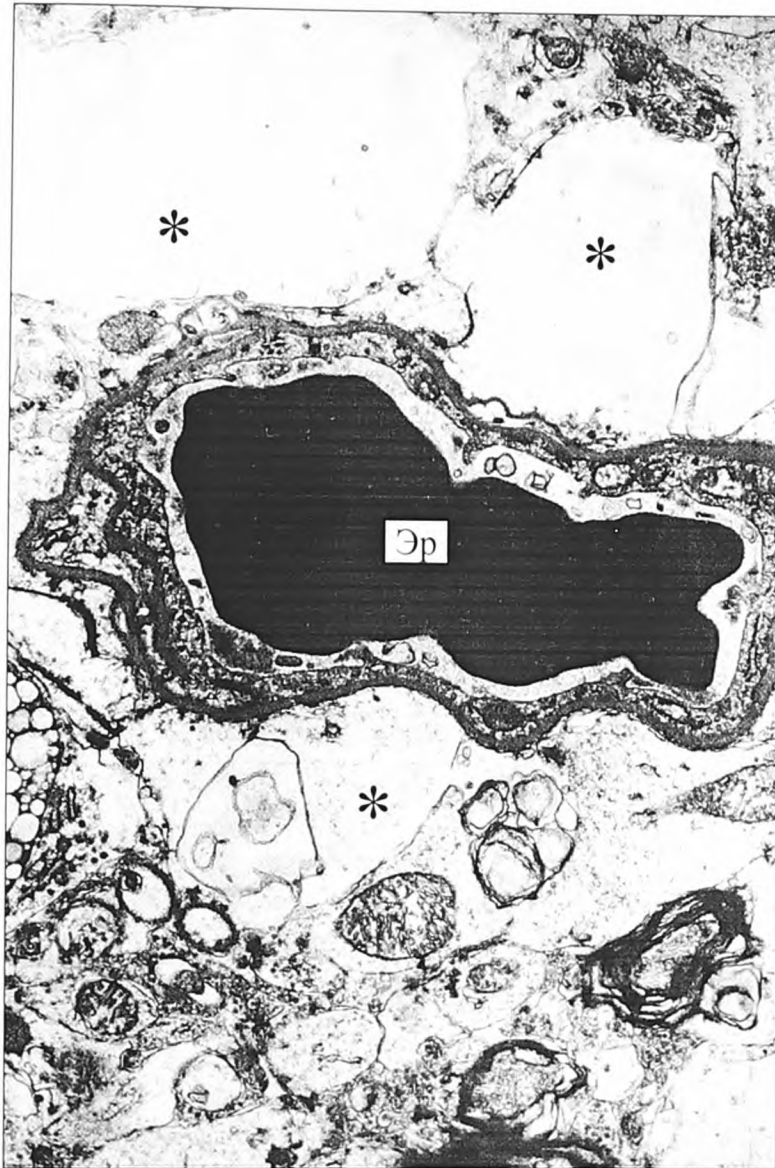


Рис. 39. Капилляр коры большого мозга перифокальной зоны, больной Л-й. Отек перикапиллярных отростков астроцитов (*) без сдавления просвета сосуда. Эр – эритроцит. Ув. 15500.



Рис. 40. Капилляр коры большого мозга перифокальной зоны, больной И-в. Выраженное набухание перикапиллярных отростков астроцита (*), резкое сужение просвета капилляра, деструкция эндотелиальной клетки по светлому типу. Пс – просвет сосуда, стрелка – базальная мембрана. Ув. 22000.

О выраженном нарушении обмена белков и липидов, высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера (Боголепов Н.Н., 1979) свидетельствуют найденные скопления в элементах ГЭБ липидов, остаточных телец, липофусциновых гранул, гомогенного материала повышенной электронной плотности (рис. 37).

В перифокальной зоне коры большого мозга пациентов с неблагоприятным исходом превалировали реактивно измененные микрососуды, микрососуды с выраженными проявлениями дисфункции системы РАСК и некробиотическими изменениями элементов ГЭБ (45 из 130), что было статистически значимо больше (четырёхпольная таблица точный критерий Фишера, $p=0,005$), чем у пациентов с неблагоприятным исходом (15 из 85).

Таким образом, при тяжелой ЧМТ в перифокальной зоне коры большого мозга выявлялись ультраструктурные признаки реактивных, деструктивных, атрофических и отечных изменений всех компонентов микрососудистой стенки, которые, вероятно, и лежали в основе вторичных нарушений микроциркуляции в этой зоне. Существенно то, что в перифокальной зоне преобладали потенциально обратимые реактивные изменения микрососудов с явлениями обратимой агрегации форменных элементов и стаза крови.

По результатам морфологического изучения микрососудов можно сделать следующее заключение. Черепно-мозговая травма приводит к активации дистрофических и некробиотических процессов в микрососудах перифокальной зоны коры большого мозга, в результате которых нарушается структурно-функциональная целостность сосудистой эндотелия (основной клеточный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови) и базальной мембраны (основа гематоэнцефалического барьера).

Дистрофические и некробиотические процессы сопровождаются выраженными изменениями формы эндотелиоцитов (сокращение-

расслабление) и их поверхности (микровыросты, инвагинация, вакуолизация цитоплазмы с фрагментацией), приводят к разрушению эндотелиальной выстилки сосудов и оголению их базальной мембраны, что, вероятно, в совокупности является причиной нарушения реологических свойств крови, способствует агрегации, сладжированию и тромбообразованию ее форменных элементов. Морфологические находки свидетельствуют о том, что в посттравматическом периоде в эндотелиоцитах, базальной мембране и астроцитах появляются изменения, которые способствуют усилению свертывающей и ослаблению противосвертывающей подсистем в системе регуляции агрегатного состояния крови.

В совокупности найденные изменения микрососудов можно рассматривать как структурно-функциональную основу развития феномена вторичного нарушения микроциркуляции в поврежденном мозге.

В остром периоде в перифокальной зоне преобладали обратимые ультраструктурные изменения всех компонентов ткани мозга, обусловленные вторичными микроциркуляторными нарушениями. Для нейронов перифокальной зоны коры большого мозга была характерна мозаичность реактивных изменений. В различных сочетаниях выявленные нами ультраструктурные изменения нейронов были характерны для ишемии мозга— острое набухание, тяжелое клеточное поражение, ишемическое поражение, атрофия клеток. Острое набухание нейронов характеризовалось очаговым и тотальным хроматолизом, набуханием цитоплазмы. Тяжелое клеточное поражение – гидропической дистрофией с умеренной и выраженной вакуолизацией цитоплазмы, распадом ядра и ядрышка, появлением клеток-теней, нейронофагией. Ишемическое поражение – гиперхроматозом и гомогенизацией цитоплазмы, распадом ядра и ядрышка, нейронофагией; атрофия – гиперхроматозом со сморщиванием клеток, нейронофагией (рис. 41). Подобные изменения

описаны при ишемии мозга другой этиологии (Боголепов Н.Н., 1979; Семченко В.В. и др., 1999).

Степень выраженности ультраструктурных признаков повреждения нейронов, как и при светооптическом исследовании (рис. 26-28), зависела от локализации изучаемого участка мозга относительно первичного травматического очага.

Непосредственно в очаге преобладала почти полная деструкция ткани мозга, отмечалось ее геморрагическое пропитывание, умеренная инфильтрация лейкоцитами и лимфоцитами, выявлялись преимущественно некротически измененные нейроны (тяжелое клеточное поражение, клетки-тени) и резкое снижение численной плотности всех клеточных элементов, скопления зернистых шаров, участки разряжения ткани мозга.

На границе очага первичного повреждения выявлялись диффузные и очаговые дистрофические и некробиотические (преимущественно) изменения на фоне разрыхления окружающего нейропиля (рис. 41а).

В перифокальной зоне, как правило, преобладали обратимые изменения нейронов (острое набухание, различные проявления гидропической дистрофии, очаговый и тотальный хроматолиз, эктопия ядер, гиперхроматоз без сморщивания) (рис. 41б). Необратимые изменения (гомогенизация ядра и цитоплазмы, распад ядра и ядрышка, клетки-тени, кариоцитоллизис, крайняя степень дегидратации со сморщиванием клетки, нейронофагия) встречались преимущественно в зоне поврежденного или заблокированного микрососуда.

Существенное влияние на структурно-функциональное состояние перифокальной зоны оказывала продолжительность вторичной ишемии мозга. Это удалось показать на материале, взятом при повторных операциях (повторное сдавление мозга в результате формирования гематомы) и в различные периоды после травмы (табл. 21).

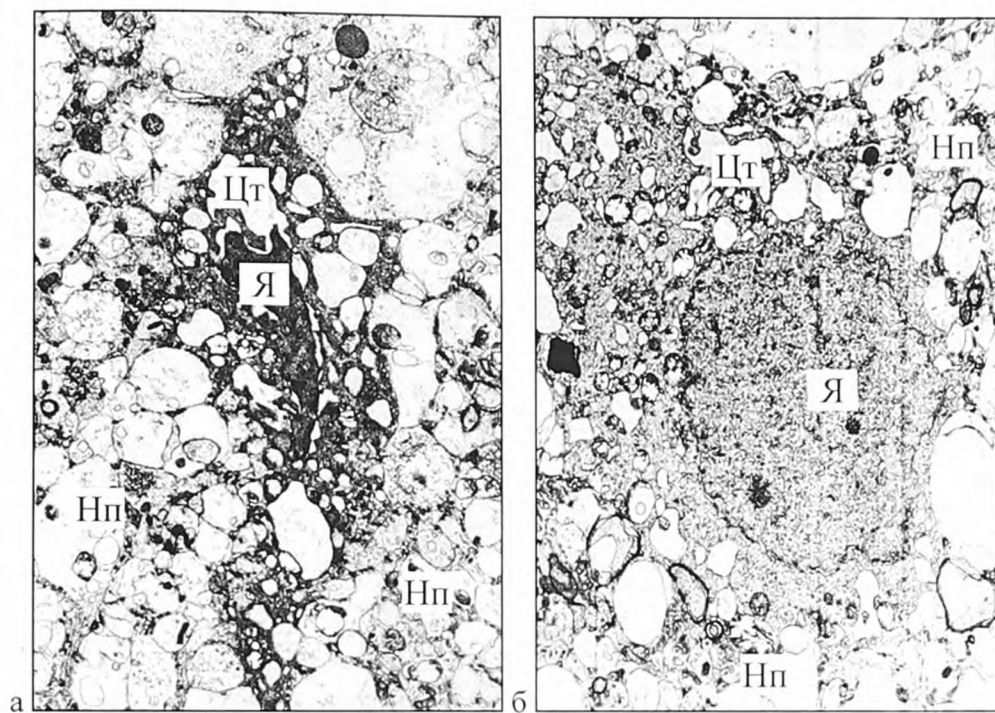


Рис. 41. Нейроны слоя III коры большого мозга из пограничной (а) и перифокальной (б) зон, большой И-в. а – необратимые изменения темного нейрона со сморщиванием ядра и цитоплазмы, выраженной вакуолизацией; б – относительная сохранность ультраструктуры темного несморщенного нейрона, вакуолизация цитоплазмы. Отек-набухание элементов нейропиля. Нп – нейропил, Цт – цитоплазма, Я – ядро. Ув. 15500.

Так, у пациентов, прооперированных через 1-3 суток после поступления, общая численная плотность нейронов слоев III и V коры большого мозга в перифокальной зоне была статистически значимо выше, чем у пациентов прооперированных через 5 суток. При этом содержание нормохромных нейронов было также выше, а необратимо измененных сморщенных нейронов – ниже. Для гипохромных нейронов и клеток-теней существенных статистически значимых различий выявить не удалось. Гиперхромных несморщенных нейронов было меньше у пациентов, прооперированных через 1-3 суток (табл. 21).

Общая численная плотность и содержание различных реактивно измененных нейронов в слоях III и V коры эуламинарного типа (лобная, теменная) большого мозга больных с посттравматической гематомой, прооперированных в различные периоды после поступления

Показатель	Операция через 1-3 суток		Операция через 5 и более суток	
	Слой III	Слой V	Слой III	Слой V
Общая численная плотность, в 0,001 мм ³	36,5±7	34±6	30±5*	31±5*
Нормохромные, %	37	45	5***	18**
Гипохромные, %	14	13	14	11
Клетки-тени, %	9	7	14	14*
Гиперхромные несморщенные, %	33	28	49*	42**
Гиперхромные сморщенные, %	7	7	18***	15**

Примечание. Общая численная плотность нейронов представлена как медиана $\pm \frac{1}{2}$ интерквартильного рамаха (статистические гипотезы проверены с помощью рангового критерия Колмогорова-Смирнова). Остальные показатели – как доля (%) от 100 подсчитанных клеток (статистические гипотезы проверены с помощью точного критерия Фишера с использованием черырехполтной таблицы). Сравнения проводились между группами по слоям (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

При ультраструктурном исследовании нейропиля было выявлено, что увеличение продолжительности вторичной ишемии приводило к статистически значимому уменьшению общей численной плотности синапсов и увеличению содержания деструктивно измененных синаптических терминалей (табл. 22).

Все это свидетельствовало о большей сохранности нейронов и синапсов перифокальной зоны коры большого мозга при меньшей продолжительности вторичной ишемии.

Изучение аутопсийного материала показало, что развитие на фоне тяжелой ЧМТ синдрома полиорганной недостаточности, часто сопровождающегося летальным исходом, значительно усугубляло степень повреждения мозга в результате появления вторичных экзоцеребральных

патологических факторов (синдром дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности, ДВС-синдром, интоксикация продуктами распада тканей), усиливающих микроциркуляторные нарушения в поврежденном мозге.

При этом характер качественных изменений нервной ткани не менялся. Как и в биопсийном материале выявлялись структурные проявления дистрофических, некробиотических и компенсаторно-восстановительных процессов. Однако, степень выраженности и распространенность первых двух типов изменений при осложненной ЧМТ существенно превалировала. То есть, появление дополнительных экстрацеребральных патогенных факторов существенно увеличивало вероятность гибели нейронов в перифокальной зоне коры большого мозга.

Таблица 22

Общая численная плотность синапсов и содержание деструктивно измененных терминалей в слое I коры эуламинарного типа (лобная, теменная) большого мозга больных с посттравматической гематомой, прооперированных в различные периоды после поступления

Показатель	Операция через 1-3 сут	Операция через 5 и более сут
Общая численная плотность, в 0,001 мм ³	13,5±7	9±5*
Деструктивно измененные терминали, %	24	59**

Примечание. Общая численная плотность синапсов представлена как медиана $\pm \frac{1}{2}$ интерквартильного размаха (статистические гипотезы проверены с помощью рангового критерия Колмогорова-Смирнова). Деструктивно измененные терминали – как доля (%) от 100 подсчитанных синапсов (статистические гипотезы проверены с помощью точного критерия Фишера с использованием четырехполтной таблицы). Сравнения проводились между группами (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Таким образом, выявленные нами структурные изменения коры большого мозга пациентов с тяжелой ЧМТ имеют в основном неспецифический характер, а их индивидуальная вариабельность зависит от характера и степени первичного повреждения, продолжительности вторичной ишемии и экстрацеребральных патогенных факторов. Длительная вторичная ишемия головного мозга, развитие синдрома

полиорганной недостаточности значительно снижают вероятность полноценного структурно-функционального восстановления поврежденного мозга в посттравматическом периоде.

Резюме. В главе 8 представлена МРТ, гистологическая и морфометрическая характеристика головного мозга пациентов с тяжелой ЧМТ. С помощью МРТ показана топографическая вариабельность повреждения головного мозга при тяжелой ЧМТ и значительная распространенность перифокальной зоны вторичного нарушения микроциркуляции. В ходе светооптического и электронно-микроскопического исследования перифокальной зоне коры большого мозга было установлено, что патоморфологические изменения микрососудов у больных с тяжелой ЧМТ являются структурным выражением вторичных микроциркуляторных нарушений и значительной дисфункции системы регуляции агрегатного состояния крови. Сравнительный морфометрический анализ нейронов и синапсов коры большого мозга при различной продолжительности его компрессии показал существенную роль временного фактора для развития деструктивных и компенсаторно-восстановительных изменений. Поэтому в посттравматическом периоде необходимо уделять особое внимание профилактике развития вторичных нарушений микроциркуляции посредством коррекции центральной и церебральной гемодинамики, системы регуляции агрегатного состояния крови, баланса про- и антиоксидантных систем, стабилизации клеточных мембран, улучшения биоэнергетики, трофики, ионного гомеостаза нервной ткани. Только нормализация основных компонентов, обеспечивающих высокий уровень перфузии мозга кровью, адекватный гемостаз (состояние сосудистой стенки, клеток крови и плазмы) в сочетании с применением различных методов защиты нейронов мозга позволит предупредить развитие и минимизировать последствия вторичного нарушения микроциркуляции перифокальной зоны в посттравматическом периоде.

Глава 9. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАБИЗОЛА

Известно, что гиповолемия является одним из факторов вторичного ишемического повреждения мозга, так как обуславливает риск развития эпизодов артериальной гипотензии и снижения церебрального перфузионного давления (Царенко С.В., 2005; Chesnut R.M. et al., 1993). Причиной гиповолемии при ЧМТ может быть наружное или внутреннее кровотечение. При этом дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) часто недооценивается. У пострадавших с ЧМТ, в особенности при повреждении стволовых и базально-диэнцефальных структур, выраженная гиповолемия может быть следствием нарушения регуляции сосудистого тонуса. Во всех вышеперечисленных ситуациях инфузионная терапия является эффективным методом восстановления ОЦК и системной гемодинамики. В тоже время избыточная инфузионная терапия также нежелательна и опасна, так как способна усилить явления отека-набухания головного мозга (Томассино К., 1998). Все вышеизложенное определяет необходимость проводить инфузионно-трансфузионную терапию у пациентов с ЧМТ в условиях мониторинга показателей центральной гемодинамики. Однако у нейрохирургических больных исследования центральной гемодинамики, как правило, выполняются с помощью инвазивных методик и построены на расчете церебрального перфузионного давления. Практически отсутствуют работы, посвященные использованию препаратов на основе гидроксипропилированного крахмала для коррекции гиповолемии у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Целью настоящего раздела работы была оценка эффективности препарата «стабизол» (ГЭК 450/0,7) для коррекции гиповолемии у пациентов с ЧМТ тяжелой степени на основе неинвазивного биомпедансного мониторинга, которая позволяет диагностировать

гиповолемию, ориентируясь на низкие значения ударного объема, минутного объема кровообращения, фракцию выброса, а также низкую амплитуду пульсации аорты. Сравнивались две группы: пациенты с благоприятным исходом, в процессе лечения которых проводилась инфузионно-трансфузионная терапия на основе солевых растворов и, по показаниям, свежезамороженной плазмы, без использования стабизола (группа I, n=54), и пациенты с благоприятным исходом, в составе инфузионной терапии у которых использовался препарат стабизол при наличии показаний (группа III, n=33).

Сравнение данных проводили с учетом естественных этапов течения посттравматического периода: этап I – исходное состояние, этап II – восстановление сознания, этап III – перевод на самостоятельное дыхание и этап IV – перевод из отделения реанимации. Для оценки гемодинамики вначале с помощью монитора МАРГ 10-01 «Микролюкс» производили запись показателей кровообращения. В случае, когда низкое АДс (менее 100 мм рт. ст.) сочеталось с низкими показателями производительности сердца ($УО \leq 50$ мл, $СИ \leq 2,5$ л/мин*м², $ФВ \leq 60\%$, $ДВНС \leq 20\%$), отмечалась низкая пульсация аорты ($Арео \leq 80$ мОм), то такой гемодинамический профиль свидетельствовал о гиповолемии и требовал возмещения объемной нагрузкой. В качестве объемной нагрузки использовали плазмозамещающий раствор на основе гидроксиэтилированного крахмала (стабизол, 500 мл внутривенно, капельно). После переливания производили повторную регистрацию показателей кровообращения. Если отмечался рост ударного объема ($УО \geq 50$ мл), сердечного индекса ($СИ \geq 2,5$ л/мин*м²), фракции выброса (ФВ в пределах 60-70%), увеличивалась пульсация сосудов аорты ($Арео \geq 80$ мОм) и пальца ($Апал 20-40$ мОм), уменьшалась тахикардия и АДс стабилизировалось на цифрах более 110 мм рт.ст., то это свидетельствовало о компенсации гиповолемии. И в дальнейшем требовало продолжения инфузионной терапии в режиме компенсации суточных потребностей с поддержанием нормального уровня

осмолярности плазмы, натрия, калия и глюкозы в плазме. Трансфузии стабизола в дозе 500 мл/сут повторяли, при наличии показаний, в последующие сутки. В среднем количество трансфузий стабизола в посттравматическом периоде составило $5,6 \pm 1,7$. Такой контроль гемодинамики осуществляли в течение всего времени пребывания больного в отделении реанимации.

9.1. Общее состояние, психоневрологический статус и электроэнцефалографический мониторинг

На этапе I наблюдения (исходное состояние) статистически значимые различия были выявлены по содержанию лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, общего белка, креатинина, натрия, хлора, глюкозы и CO_2 (рис. 42-44).

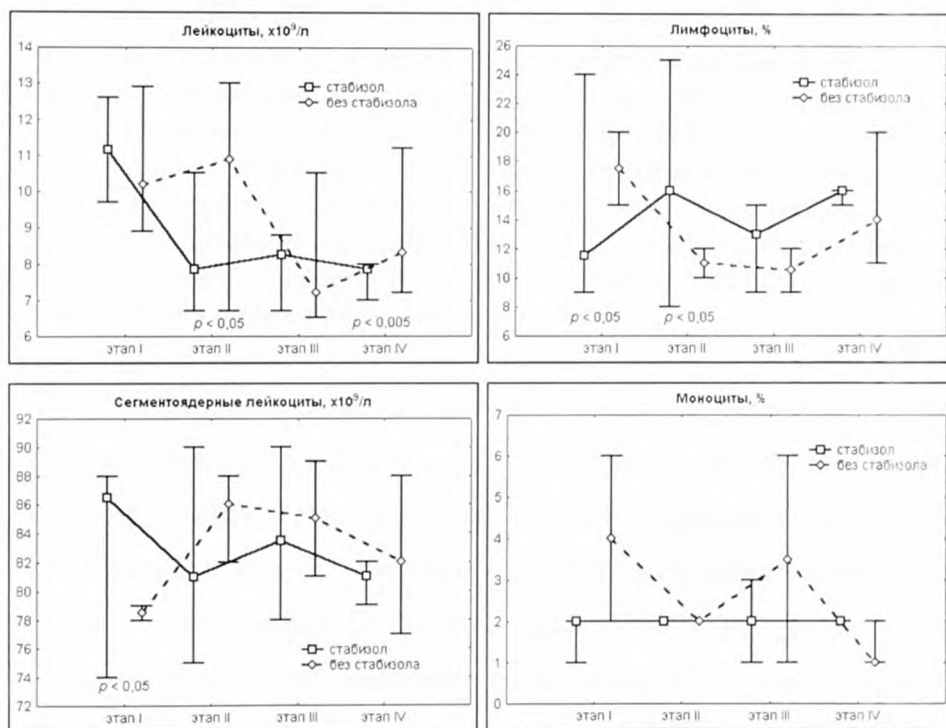


Рис. 42. Количество лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов в периферической крови пациентов группы I (без стабизола) и III (стабизол).

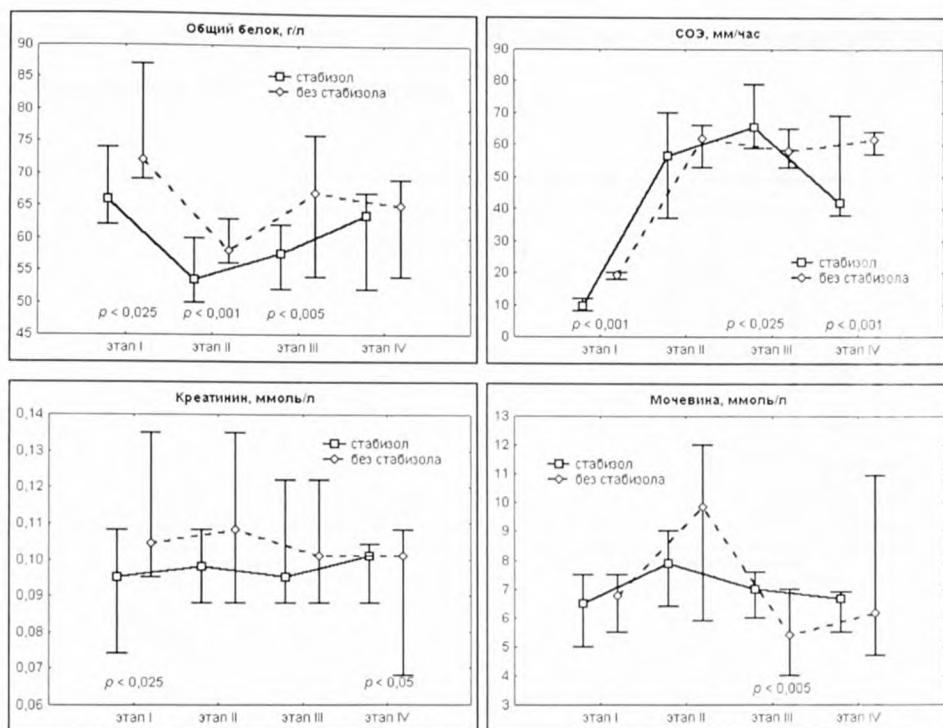


Рис. 43. Содержание общего белка, скорость оседания эритроцитов и содержание небелковых азотистых веществ в плазме периферической крови пациентов группы I (без стабизола) и III (стабизол). На графиках (рис. 42-44) статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по этапам исследования. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Включение стабизола в инфузионно-трансфузионную терапию привело к появлению статистически значимых различий и иного соотношения между группами I и III по следующим показателям, характеризующим общее состояние и психоневрологический статус пациентов с ЧМТ тяжелой степени (рис. 42-44): на этапе II – по содержанию лейкоцитов, лимфоцитов; на этапе III – по содержанию мочевины, СОЭ; на этапе IV – по содержанию лейкоцитов, общего белка, креатинина, хлора, глюкозы и СОЭ.

Таким образом, стабизол способствует увеличению содержания лимфоцитов, снижению содержания сегментоядерных лейкоцитов,

глюкозы и уменьшению СОЭ. В целом это свидетельствует о положительном эффекте препарата.

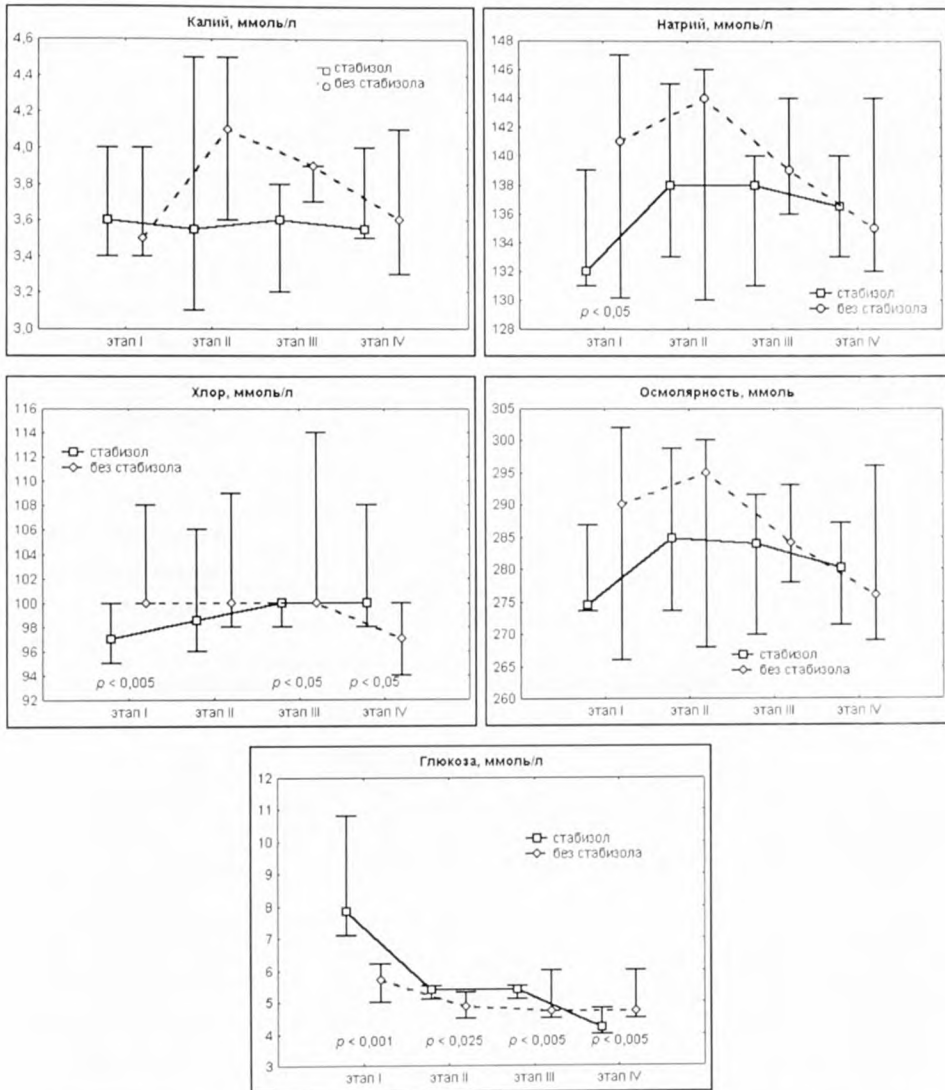


Рис. 44. Содержание ионов калия, натрия, хлор, глюкозы в плазме периферической крови и ее осмолярность у пациентов группы I (без стабизола) и III (стабизол).

Многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA) также показал наличие статистически значимого влияния стабизола на общеклинические показатели (табл. 23).

Таблица 23

Результаты дисперсионного анализа эффекта применения стабизола на
общеклинические показатели

Этап I (исходный)

Изучаемые показатели	Показатели MANOVA					
	df effect	MS effect	df error	MS error	F	P
Лейкоциты	1	2,9	43	13,0	0,2	0,63
СОЭ	1	720,3	37	39,5	18,2	0,001*
Сегментоядерные лейкоциты	1	112,1	28	44,5	2,5	0,12
Лимфоциты	1	38,5	28	45,5	0,8	0,36
Моноциты	1	19,2	28	1,7	11,2	0,002*
Общий белок	1	480,3	40	62,3	7,7	0,008*
Глюкоза	1	67,8	43	5,8	11,6	0,001*
Натрий	1	330,6	43	31,8	10,4	0,002*
Калий	1	0,0	43	0,1	0,3	0,60
Хлор	1	229,6	43	17,7	12,9	0,001*
Осмолярность	1	692,2	43	168,1	4,1	0,048*
Креатинин	1	0,0	42	0,0	7,8	0,008*
Мочевина	1	2,4	42	1,8	1,3	0,26

Этапы II-IV

Изучаемые показатели	Показатели MANOVA				
	Wilks' Lambda	Rao's R	df 1	df 2	p-level
Лейкоциты	0,75	3,21	4	38	0,02*
СОЭ	0,39	12,45	4	32	0,00001*
Сегментоядерные лейкоциты	0,56	3,70	4	19	0,02*
Лимфоциты	0,52	4,30	4	19	0,01*
Моноциты	0,22	16,87	4	19	0,00001*
Общий белок	0,52	8,05	4	35	0,0001*
Глюкоза	0,57	6,70	4	35	0,0004*
Натрий	0,79	2,52	4	38	0,06
Калий	0,91	0,93	4	38	0,46
Хлор	0,63	5,52	4	38	0,001*
Осмолярность	0,90	1,01	4	38	0,41
Креатинин	0,80	2,29	4	37	0,08
Мочевина	0,29	17,02	4	28	0,00001*

Примечание. * - статистически значимые различия между группой I (без стабизола) и III (стабизол).

Статистически значимого влияния стабизола на показатели баллов по шкале ком Глазго на протяжении 5-6-и суток пребывания пациентов в ОРИТ мы не выявили, но в дальнейшем отмечено существенное влияние препарата на этот показатель (рис. 45).

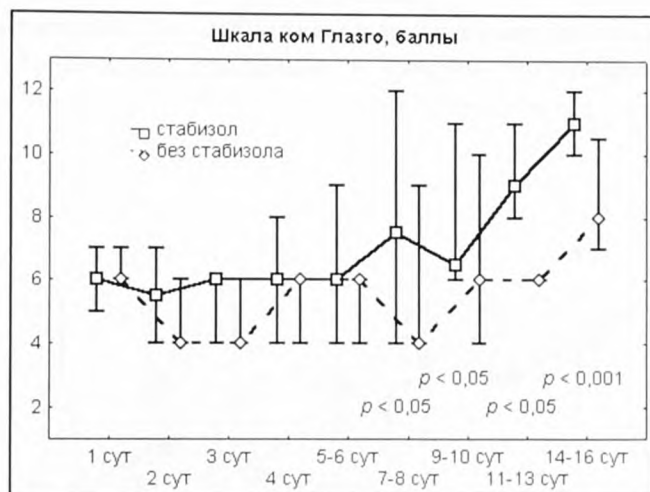


Рис. 45. Уровень сознания пациентов группы I (выжившие без стабизола) и III (выжившие со стабизолом) по шкале ком Глазго в посттравматическом периоде. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по этапам исследования. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таким образом, использование стабизола оказывает положительное влияние на общее состояние пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Интересные результаты получены при бальной сравнительной оценке общего состояния по шкале SAPS выживших (группы I, III) и умерших (группы II, IV) пациентов с использованием и без использования стабизола (рис. 46, табл. 21).

По данным дисперсионного анализа, между этими группами статистически значимые различия выявлялись на протяжении всего периода исследования (рис. 46). Однако общие различия по количеству

баллов по шкале SAPS между всеми группами были обусловлены в основном различиями между группами выживших и умерших пациентов (табл. 21).

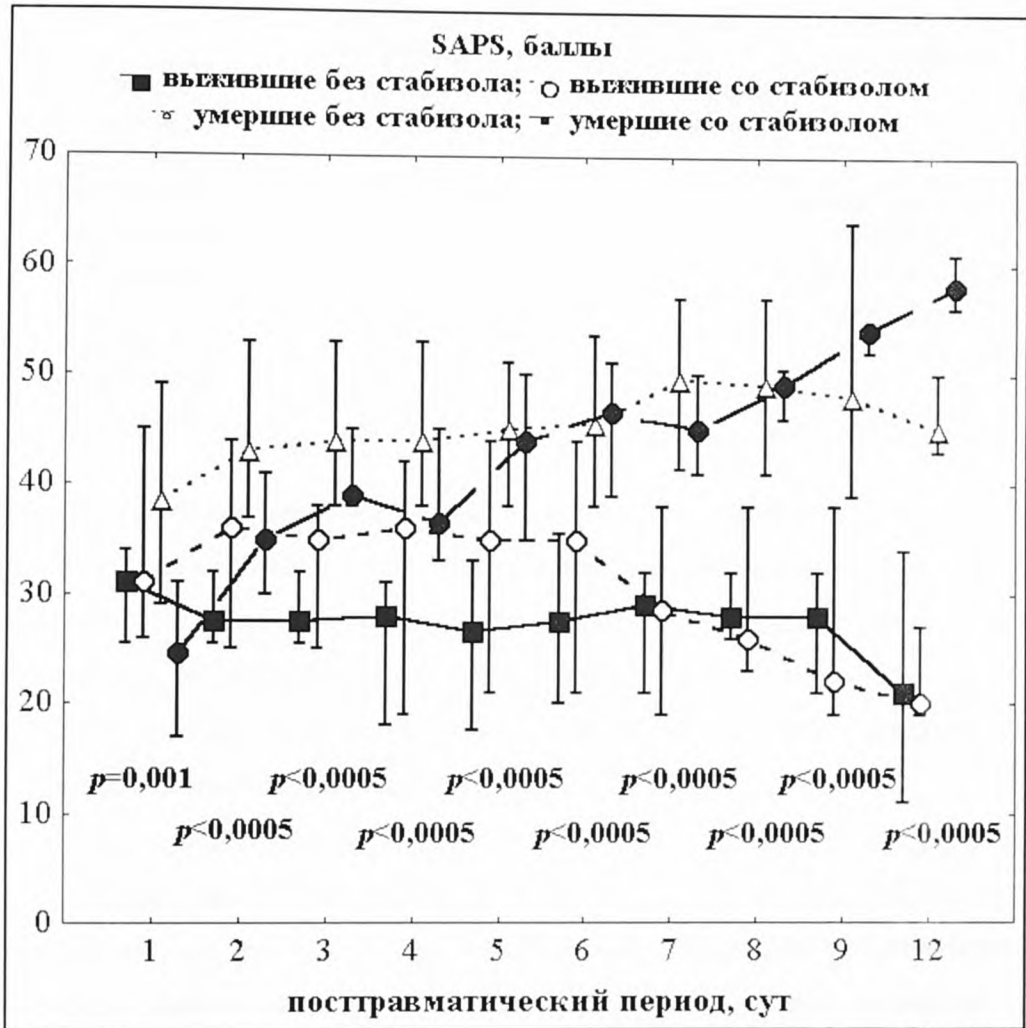


Рис. 46. Результаты упрощенной оценки острых функциональных изменений у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом по SAPS (Simplified Acute Physiology Score) в зависимости от использования стабизола. Дисперсионный анализ ANOVA Краскела-Уоллиса. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия по срокам статистически значимы при $p<0,05$.

Таблица 24

Результаты парного сравнительного анализа баллов шкалы SAPS между группами по срокам (критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок)

Группы	Группа III выжившие со стабизолом	Группа II умершие без стабизола	Группа IV умершие со стабизолом
Группа I выжившие без стабизола	различий нет	различия по всем срокам ($p < 0,005$)	-
Группа III выжившие со стабизолом	-	-	различия через 7 ($p < 0,05$), 9-10 ($p < 0,01$) и 11-15 суток ($p < 0,001$)
Группа II умершие без стабизола	-	-	различия через 1 ($p < 0,05$) и 11-15 суток ($p < 0,025$)

По данным, представленным в таблице 24, у выживших пациентов статистически значимых различий не было выявлено ни по одному сроку, а умершие пациенты, которым стабизол вводили в комплексную терапию, отличались от умерших пациентов, которым стабизол не вводили, только исходно и через 11-15 суток. При этом между группой выживших и умерших пациентов различия были по всем срокам.

Это свидетельствует о том, что стабизол не влияет на характер острых функциональных изменений у пациентов с тяжелой ЧМТ как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе посттравматического периода. Однако данный препарат улучшает состояние пациентов и способствует снижению риска развития летального исхода.

9.2. Центральная гемодинамика и кислородотранспортная система

Влияние применения стабизола на гемодинамику и кислородотранспортную систему отчетливо отмечалось при дисперсионном анализе сравниваемых групп по этапам лечения (табл. 25). На первом этапе выявлялось различие по 8, а затем – по 12 показателям.

Таблица 25

Результаты дисперсионного анализа эффекта применения стабизола
Этап I (исходный)

Изучаемые показатели гемодинамики	Показатели ANOVA					
	Df	MS effect	df error	MS error	F	p
ИП	1	64,3	40	385,9	0,16	0,68
ЧСС	1	295,1	46	304,1	0,97	0,32
SPO ₂	1	0,01	43	1,5	0,01	0,92
Апал	1	262,9	43	1653,8	0,16	0,69
1. АД сис	1	1668,5	46	248,7	6,71	0,01*
АД диаст	1	609,1	46	170,1	3,58	0,06
АД с	1	135,3	43	336,4	0,40	0,52
2. ЧД	1	48,1	43	8,2	5,88	0,02*
S	1	1607,5	40	754,5	2,13	0,1522
3. А рео	1	3971,8	43	449,1	8,84	0,005*
4. УО	1	2674,3	43	322,3	8,29	0,006*
5. ИХ	1	30,3	40	4,9	6,16	0,02*
ФВ	1	14	40	34,4	0,41	0,53
ДВНС	1	1,1	40	109,1	0,01	0,92
6. МОК	1	12,9	43	2,1	6,16	0,02*
7. СИ	1	9,8	43	1,1	9,23	0,004*
8. ИДК	1	231943	40	11727	19,78	0,0001*

Этапы II-IV

Изучаемые показатели гемодинамики	Показатели MANOVA				
	Wilks' Lambda	Rao's R	df 1	df 2	p-level
1. ИП	0,73	2,72	4	30	0,048*
ЧСС	0,93	0,71	4	38	0,59
SPO ₂	0,84	1,74	4	36	0,16
2. Апал	0,64	4,31	4	31	0,007*
АД сис	0,65	5,18	4	38	0,002
3. АД диаст	0,43	12,60	4	38	0,0001*
АД с	0,86	1,25	4	31	0,31
4. ЧД	0,25	22,68	4	31	0,0001*
5. S	0,68	3,24	4	28	0,03*
6. А рео	0,21	29,78	4	31	0,0001*
7. УО	0,22	27,15	4	30	0,0001*
8. ИХ	0,47	7,29	4	26	0,0004*
9. ФВ	0,46	8,97	4	30	0,0001*
ДВНС	0,82	1,70	4	30	0,17
10. МОК	0,21	28,74	4	31	0,0001*
11. СИ	0,26	21,57	4	31	0,0001*
12. ИДК	0,52	6,39	4	28	0,0009*

Примечание. *- статистически значимые различия между группами.

По данным парного сравнительного анализа (критерий Колмогорова-Смирнова), исходно у пациентов группы III имелись более выраженные признаки гиповолемии. У них отмечались более низкие ударный объем, минутный объем кровообращения, низкая амплитуда пульсации аорты, достоверно более низкие значения среднего АД и индекса доставки кислорода. Однако фракция выброса, как основной показатель систолической функции сердца у пациентов группы III исходно была выше, что может быть связано с более высоким тонусом симпатической нервной системы как ответной реакции организма на более выраженную гиповолемию. Хитер-индекс как показатель, характеризующий преднагрузку, постнагрузку и сократимость у пациентов группы III был ниже (рис. 47).

У пациентов обеих групп отмечалась умеренная тахикардия (рис. 48). Амплитуда пульсации микрососудов существенно не различалась, что могло быть обусловлено вазодилатацией на фоне использования препаратов для седации и нейровегетативной защиты.

Как было показано выше, пациенты группы III изначально имели более выраженную гипергликемию и более высокие значения CO_2 . По данным литературы, выраженность гипергликемии коррелирует с тяжестью ЧМТ и исходами (Lam A.M. et al., 1991). В данном случае гипергликемия косвенно подтверждает наличие более выраженной стресс-реакции у пациентов группы III.

На этапе II (восстановление сознания) у пациентов группы III на фоне введения стабизола отмечался отчетливый гемодинамический эффект – более высокие ударный объем, минутный объем кровообращения по сравнению с пациентами группы I. В тоже время систолическое, диастолическое и среднее АД, а также частота сердечных сокращений у пациентов обеих групп достоверно не отличались. На последующих этапах исследования мы также не отметили достоверной разницы этих показателей. У пациентов группы III на этапе II также отмечались более

высокие фракция выброса, Хитер-индекс и индекс доставки кислорода (рис. 47).

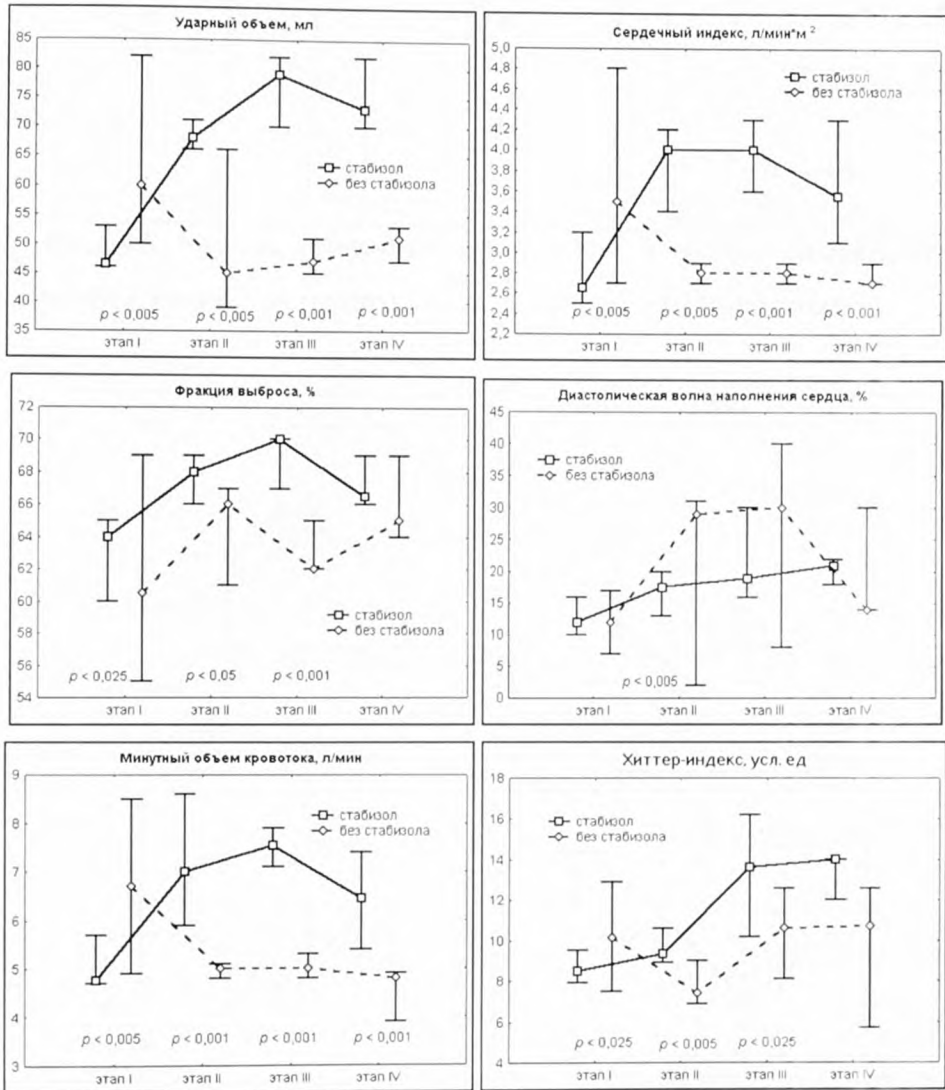
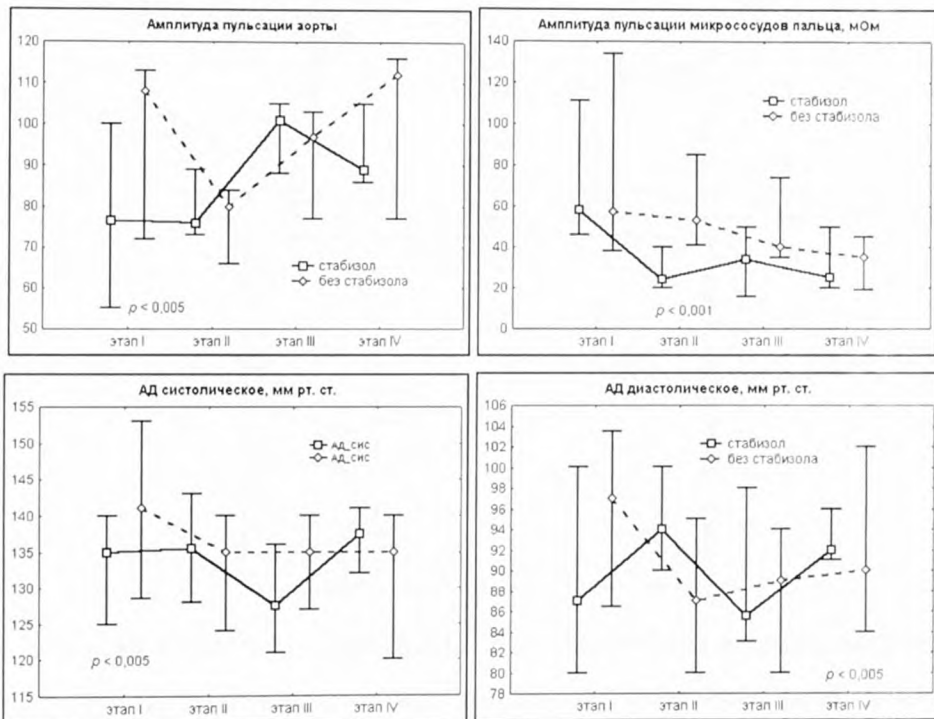
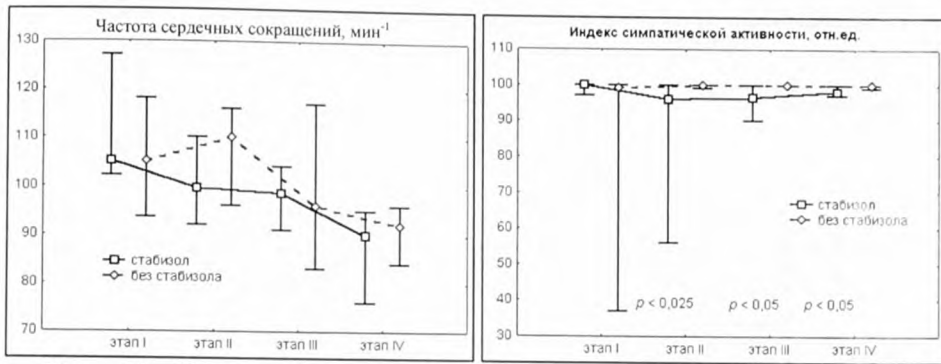


Рис. 47. Ударный объем, сердечный индекс, фракция выброса, диастолическая волна наполнения сердца, минутный объем кровотока и Хиттер-индекс у пациентов группы I (без стабилола) и III (стабилол). На графиках (рис. 47-51) статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по этапам исследования. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах). Различия статистически значимы при $p < 0,05$.



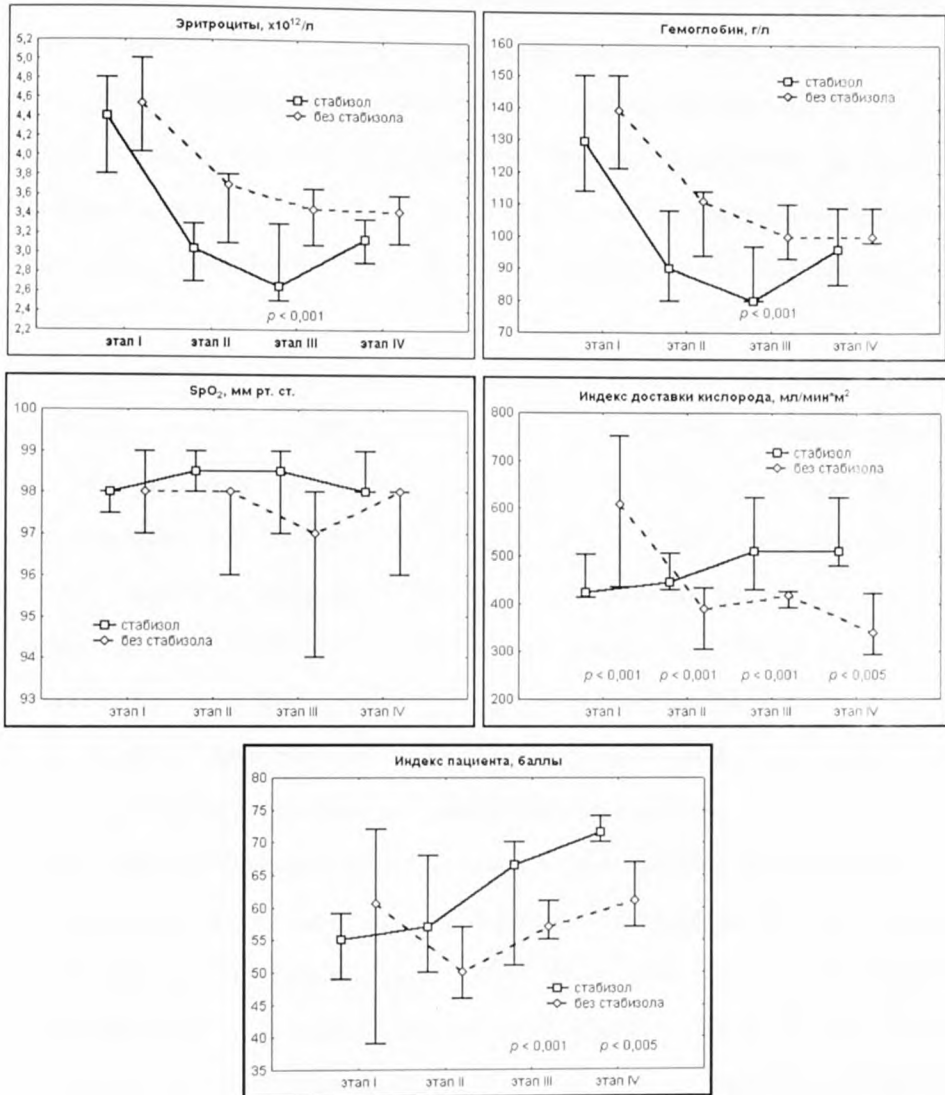


Рис. 50. Содержание эритроцитов и гемоглобина в крови, насыщение кислородом артериальной крови, индекс доставки кислорода и индекс пациента у больных группы I (без стабизола) и III (стабиол).

На фоне введения стабизола отмечалась тенденция к гемодилюции – у пациентов группы III зарегистрированы более низкий уровень гемоглобина и меньшее число эритроцитов (рис. 50). Эта тенденция достигала статистически значимых различий лишь к этапу III. Как следствие гемодилюции у пациентов группы III содержание общего белка

было более низким по сравнению с пациентами группы I. У пациентов группы I отмечалась тенденция к гиперкоагуляции в виде укорочения АВР и гиперфибриногенемии, в тоже время у пациентов группы III на фоне введения стабизола АВР удлинялось, но не выходило за пределы нормальных значений, и отсутствовал повышенный уровень фибриногена. Эти эффекты также могут быть связаны с гемодилюцией на фоне введения стабизола.

На этапе III (отлучение от респиратора и перевод на самостоятельное дыхание) у пациентов группы III сохранялся более высокий ударный объем, минутный объем кровообращения, фракция выброса, Хитер – индекс и индекс доставки кислорода (рис. 47, 50). Артериальное давление и частота сердечных сокращений между группами не различались. Но ИП у пациентов группы III был статистически достоверно более высоким. На этом этапе, как и на предыдущем, у больных группы III отмечались более низкий уровень гемоглобина и содержание эритроцитов, с умеренным удлинением АВР и отсутствием гиперфибриногенемии.

На этапе IV (перевод из отделения реанимации) у пациентов группы III сохранялись более высокие показатели производительности сердца: ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс, а также индекс доставки кислорода и индекс пациента (рис. 47, 50). На этом этапе, так же как и на предыдущих, АД и частота сердечных сокращений не различались (рис. 50). Перед переводом в профильное отделение у пациентов не было отмечено существенных различий в показателях гемостаза, кроме сохранения у пациентов группы III некоторого удлинения АВР. На фоне гемодилюции мы не наблюдали увеличения числа послеоперационных геморрагических осложнений у пациентов группы III.

При сравнении результатов лечения пациентов обеих групп (табл. 26) оказалось, что у пациентов группы III отмечалось восстановление сознания в среднем через 5,2 суток, против 9,5 суток у пациентов группы I.

Сроки пребывания в отделении реанимации больных группы III также оказались более короткими.

Таблица 26

Продолжительность лечения больных в отделении реанимации, $M \pm s$

Группа	Продолжительность ИВЛ, суток	Пребывание в реанимации, суток
Без стабизола (группа I)	$9,5 \pm 5,6$	$15,6 \pm 5,6$
Со стабизолом (группа III)	$5,2 \pm 3,7^*$	$13,0 \pm 5,1^*$

Примечание. * - статистически значимое различие между группами сравнения при $p < 0,05$, F-критерий, ANOVA.

Вполне вероятно, что именно гемодинамический и гемодилюционный эффект стабизола способствует более быстрому восстановлению сознания, разрешению посттравматической энцефалопатии и сокращению срока пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что частота сердечных сокращений и артериальное давление у пациентов сравниваемых групп на всех этапах исследования достоверно не различались, а значит, по этим рутинным параметрам диагностировать гиповолемию у пациентов с ЧМТ не представляется возможным. Методика неинвазивной биоимпедансометрии позволяет диагностировать гиповолемию, ориентируясь на низкие значения ударного объема, минутного объема кровообращения, фракцию выброса, а также низкую амплитуду пульсации аорты. У пациентов на фоне введения стабизола отмечается рост ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, индекса доставки кислорода. Следовательно, использование препарата «стабизол» в остром периоде черепно-мозговой травмы позволяет эффективно корригировать гиповолемию, способствует более раннему разрешению посттравматической энцефалопатии,

восстановлению сознания и сокращению сроков пребывания больных в отделении реанимации.

9.3. Внутричерепное давление и краниоспинальный комплайнс

Использование стабизола (группа III) оказало статистически значимое влияние на динамику показателей, характеризующих внутричерепное давление и плотность мозга. По данным дисперсионного анализа ANOVA (Фридман), между группами I и III статистически значимое различие было выявлено по показателям ликворного давления ($n=94$, $df=1$, $\chi^2 = 15,74$, $p<0,0001$), коэффициента «давление-объем» ($n=94$, $df=1$, $\chi^2 = 9,04$, $p=0,003$) и краниоспинального комплайнса ($n=94$, $df=1$, $\chi^2 = 39,13$, $p<0,0001$). В динамике посттравматического периода ликворное давление в обеих группах снижается с 24-26 мм рт. ст. (медиана) при поступлении до 11-15 мм рт. ст. через 11 суток после травмы. При этом краниоспинальный комплайнс увеличивался от 0,4-0,6 до 2-2,8 мм рт. ст. (рис. 51).

Парный сравнительный анализ по срокам показал, что наиболее чувствительным является изменение краниоспинального комплайнса. В группе III этот показатель становился ниже такового в группе I уже через 5 суток после начала лечения (рис. 51).

Значимые различия по ликворному давлению выявлялись только через 7 суток посттравматического периода. В более отдаленном периоде (9-е и 11-е сутки) различия между группами сохранялись, что свидетельствует о стойком эффекте стабизола.

Корреляционный анализ также показал наличие различий по характеру и степени связи между изученными показателями. Зависимость между краниоспинальным комплайнсом и ликворным давлением у пациентов, для лечения которых использовали стабизол, существенно выше. То есть, эффект стабизола заключался в том, что именно снижение ликворного давления приводило к клинически значимому увеличению

комплаинса, а, следовательно, и к увеличению компенсаторных возможностей механизмов церебральной защиты (табл. 27).

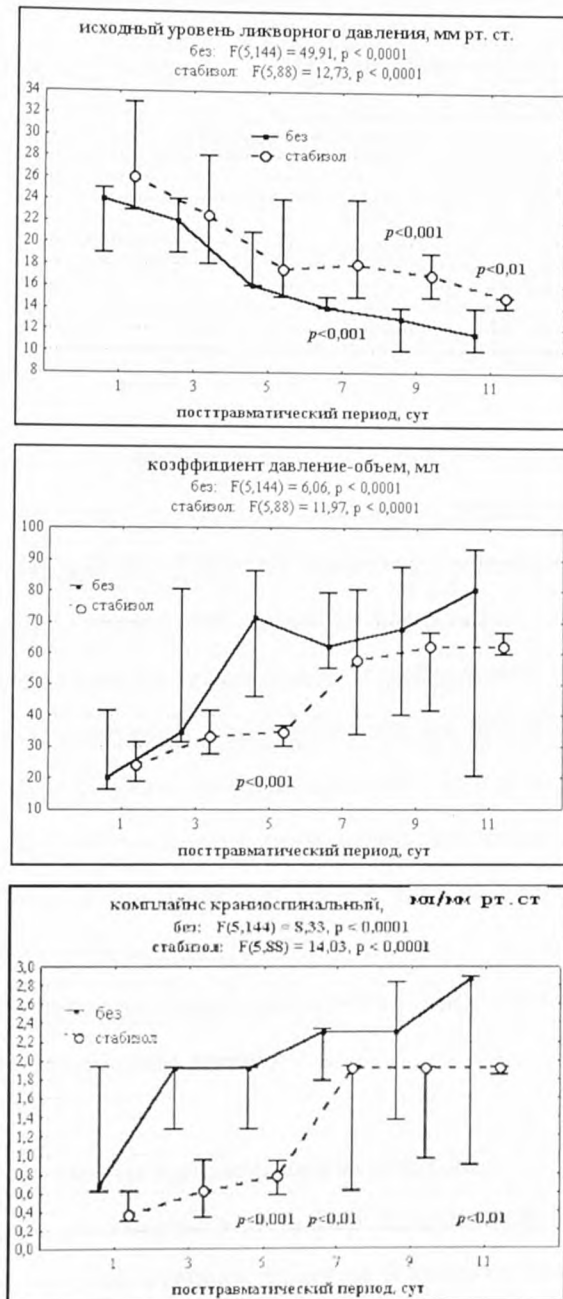


Рис. 51. Ликворное давление, коэффициент давление-объем и краниоспинальный комплаинс у пациентов группы I (без стабизола) и III (стабизол).

Таблица 27

Результаты корреляционного анализа динамики показателей ликворного давления (P_o), коэффициента давление-объем (PVI) и краниоспинального комплайенса (Cc) у пациентов группы I (без стабизола) и III (со стабизолом) в посттравматическом периоде

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	$r=$	$t(N-2)$	p
Без стабизола (группа I)			
Cc – P_o	-0,25	-3,18	0,002
Cc – PVI	0,70	11,85	<0,0001
Со стабизолом (группа III)			
Cc – P_o	-0,68	-8,94	<0,0001
Cc – PVI	0,88	18,17	<0,0001
P_o – PVI	-0,65	-8,27	<0,0001

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование стабизола, с одной стороны, позволяет эффективно корректировать гиповолемию, с другой несколько увеличивает ликворное давление и снижает краниоспинальный комплайнс, что уменьшает компенсаторные возможности механизмов церебральной защиты. Однако последний эффект необходимо рассматривать во временном аспекте и, вероятно, с учетом уровня внутричерепной гипертензии. На фоне использования стабизола снижение ликворного давления до 18-20 мм рт. ст. в период 5-7 суток приводит к более значительному увеличению комплайенса, чем в группе пациентов без стабизола. Более сильную связь между комплайнсом и ликворным давлением при использовании стабизола выявил также корреляционный анализ.

9.4. Клинические примеры применения стабизола

Своевременная диагностика и выбор правильной тактики лечения пациентов с ЧМТ тяжелой степени тяжести в каждом конкретном случае имеет очень большое значение. В пользу этого свидетельствуют наши данные ретроспективного анализа наиболее показательных историй болезни.

Пример 1. Больной Б., 52 года, история болезни № 25450, поступил в ГК БСМП №1 25.11.2004 в 17 часов 20 мин через 2 часа после травмы – на работе упал кирпич на голову с высоты 5 этажа. Жалоб из-за тяжести состояния не предъявляет. Больной обследован в условиях реанимационного зала. Сознание отсутствует – кома, ШКГ 7 баллов. Зрачки равны, фотореакции сохранены, сухожильные рефлексы без разницы сторон. Кожные покровы бледные, холодные. АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 110 мин⁻¹. Локально имеется рвано-ушибленная рана теменной области слева с умеренным наружным кровотечением, с перифокальным отеком. По данным лабораторного обследования: Hb 114 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $18,8 \times 10^9$ /л, общий белок – 62 г/л, глюкоза – 10,8 ммоль/л, Na⁺_{пл} – 130 ммоль/л, K⁺_{пл} – 3,4 ммоль/л, Cl⁻_{пл} – 94 ммоль/л. На обзорных краниограммах в парасагиттальных отделах теменных костей определяется вдавленный перелом, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – без патологии. В условиях реанимационного зала на фоне диагностических мероприятий выполнена интубация трахеи, катетеризация центральной вены, начата инфузионная терапия. В 18 часов 45 мин под эндотрахеальным наркозом произведена операция: «Нейрохирургическая обработка вдавленного перелома костей свода черепа в теменной области. Ушивание сагиттального синуса». Кровопотеря за время операции составила 1300 мл. Общий объем инфузии (в реанимационном зале и операционной) составил 3200 мл, из них полиглюкин – 800 мл, солевые растворы – 2400 мл. Диурез – 400 мл. 25.11. в 20.00 после окончания операции больной доставлен в отделение реанимации на продленной ИВЛ в условиях нейровегетативной защиты.

Диагноз после операции: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени с контузионными очагами теменных долей. Открытый вдавленный проникающий перелом теменных костей с ранением сагиттального синуса. Рвано-ушибленная рана черепа. Геморрагический шок I ст.

Показатели гемодинамики в 1-е сутки после операции:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
105	46	4,8	52	55	6	76

Учитывая сохраняющуюся гиповолемию, больному назначен стабизол в дозе 500 мл и дофамин в дозе 2,5 мкг/кг мин⁻¹. Показатели гемодинамики после введения стабизола и на фоне инфузии дофамина:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
97	62	6,0	62	98	21	103

Введение стабизола и дофамина продолжали в течение 4-х суток после операции. Показатели ВЧД и краниоспинального комплайнса (Сс) в послеоперационном периоде свидетельствовали об отсутствии выраженной внутричерепной гипертензии:

Показатель	Время после травмы, сут		
	2	4	5
ВЧД, мм рт. ст.	22	17	11
PVI, мл	31,4	38,6	34,5
Сс, мм рт. ст.	0,62	0,22	0,57

Положительная динамика в неврологическом статусе – появление элементов сознания, ШКГ 9-10 баллов отмечена на 6-е сутки после травмы. Показатели гемодинамики на 6-е сутки:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
82	70	5,4	69	103	30	103

Больной переведен на самостоятельное дыхание и экстубирован на 7-е сутки после травмы, ШКГ 12 баллов. Перевод из отделения реанимации – на 11-е сутки без признаков внутричерепных и внечерепных гнойно-септических осложнений. В неврологическом статусе: в сознании, ШКГ 14 баллов, зрачки равны, фотореакции живые, чувствительность на

лице сохранена с обеих сторон, мимика симметрична. Сухожильные рефлексы живые, без разницы сторон, патологических знаков нет. Выписан из стационара 16.12.2004 г. в удовлетворительном состоянии.

Пример 2. Больной В-в, 33 года, история болезни № 24275, поступил в ГК БСМП №1 10.11.2004 г. в 21 час 11 минут. За час до поступления сбит автомобилем. Жалоб из-за тяжести состояния не предъявляет. Обследован в условиях реанимационного зала. В неврологическом статусе: кома, ШКТ 8 баллов. Зрачки – OD $\geq$ OS, фотореакции угнетены, взор фиксирован вправо. Рефлексы D>S, средней живости. Положительные менингеальные знаки, патологических стопных знаков нет. Общий мышечный гипертонус. Смещение М-Эхо справа налево 3,0 мм. Пульс – 80 мин⁻¹, АД – 160/80 мм рт. ст., ЧД – 28 мин⁻¹, справа в нижних отделах ослаблено, там же выслушиваются влажные хрипы. SpO₂ – 90%. Учитывая дыхательные нарушения, гипоксемию, больной интубирован, переведен на ИВЛ. По данным лабораторного обследования: Hb – 145 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,4 \times 10^9$ /л, общий белок – 81 г/л, глюкоза – 6,8 ммоль/л, Na⁺_{пл} – 145 ммоль/л, K⁺_{пл} – 2,9 ммоль/л, Cl⁻_{пл} – 97 ммоль/л.

По данным МРТ 10.11.04 обнаружены контузионные очаги лобной доли правого полушария (размером 31×26×21 мм и 20×27×19 мм), плащевидная субдуральная гематома правого полушария (до 4 мм толщиной), небольшая оболочечная гематома в височно-заглылочной области слева (толщиной до 4 мм и 26 мм по вертикали), острая стадия, МРТ-признаки перелома основания черепа (рис. 52). На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – правосторонняя нижнедолевая пневмония.

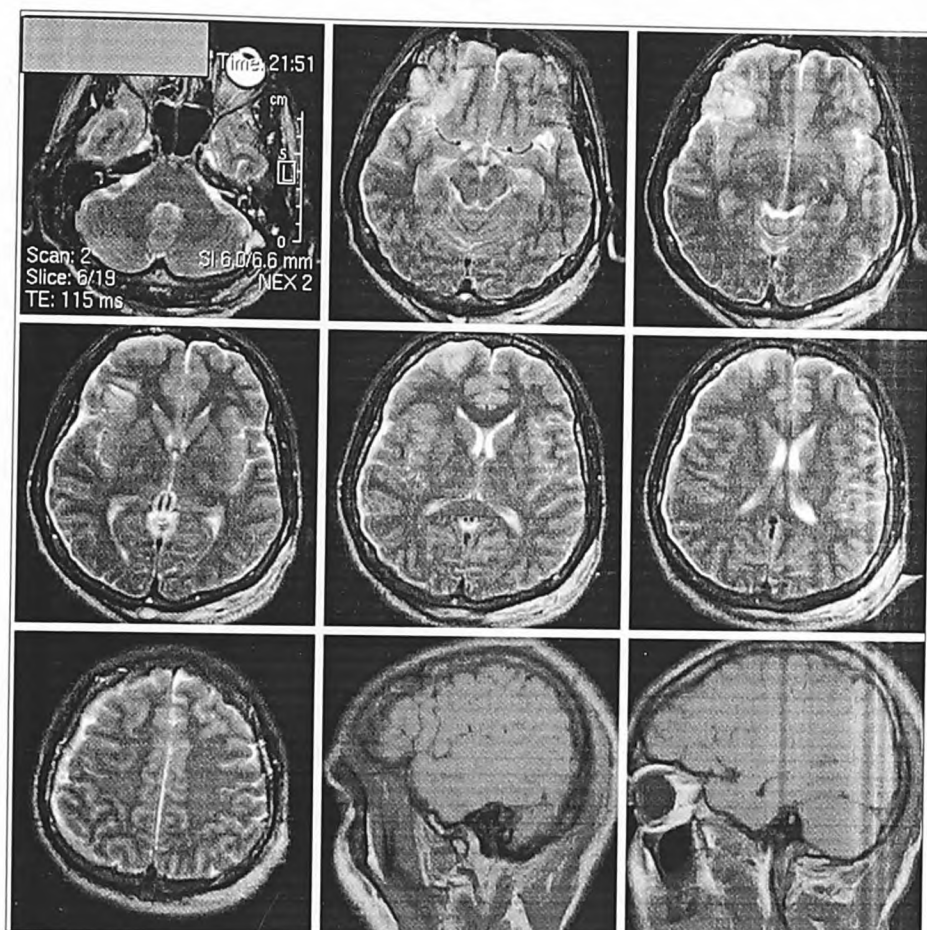


Рис. 52. МР-томография головного мозга и начального отдела спинного мозга больного В-а (21.51-10.11.04) в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с шагом сканирования 6 мм. В лобной доле правого полушария определяются два участка повышенного сигнала по T2 и пониженного по T1, в базальных отделах, размером $31 \times 26 \times 21$ мм, в конвекситальных отделах — $20 \times 27 \times 19$ мм. По конвекситальной поверхности правого полушария отмечается плащевидная зона измененного сигнала (гиперинтенсивного по T2 и изоинтенсивного по T1) до 4 мм толщиной. Прозрачная перегородка отклонена влево до 3 мм. Правый боковой желудочек несколько поддавлен (передний рог). Ширина боковых желудочков на уровне тел до 6 мм. В височно-затылочной области слева отмечается оболочечная гематома толщиной до 4 мм, на ограниченном участке до 29 мм (переднезадний размер) и 26 мм по вертикали. Борозды конвекситальной поверхности преимущественно правого полушария сглажены. Структуры пирамиды височной кости слева гиперинтенсивные по T2. В височно-затылочной области слева подпапоневротическая гематома. **Заключение:** контузионные очаги лобной доли правого полушария, плащевидная субдуральная гематома правого большого полушария, небольшая оболочечная гематома в височно-затылочной области слева, острая стадия. МР-признаки перелома основания черепа слева.

После клинического обследования больному поставлен диагноз: ТЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, контузионный очаг лобной доли справа. Кровоизлияния под оболочки головного мозга. Ушибы, ссадины мягких тканей головы. Правосторонняя нижнедолевая аспирационная пневмония. Больной госпитализирован в отделение реанимации для комплексной интенсивной терапии тяжелой ЧМТ.

Показатели гемодинамики в 1-е сутки после травмы:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
102	47	4,8	60	100	6	108

К проводимой терапии добавлен стабизол в дозе 500 мг в сутки.

Показатели гемодинамики на 2-е сутки после травмы:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
96	56	5,4	59	118	9	108

Введение стабизола продолжено в течение 2-х и 3-х суток. На 4-е сутки у больного в неврологическом статусе отмечена отрицательная динамика - угнетение сознания до 4-5 баллов по ШКГ, мидриаз справа, фотореакции вялые, артериальная гипертензия до 160/110 мм рт. ст., тахикардия – 124 мин⁻¹.

14.11 в 13.00 выполнена повторная МРТ, на которой обнаружены признаки контузионного очага лобной доли правого полушария (размером 47х42х41 мм) с формированием внутримозговой гематомы (размером 36х37х29 мм), плащевидная субдуральная гематома по конвекситальной поверхности правого полушария (до 4 мм толщиной), вторичные ишемические изменения в стволе головного мозга (рис. 53).

14.11 в 14.00-16.40 под эндотрахеальным наркозом выполнена неотложная нейрохирургическая операция: «Декомпрессивная костно-пластическая трепанация черепа, удаление внутримозговой гематомы

лобной доли справа». Объем гематомы составил 40 мл. Общая кровопотеря за время операции 550 мл. Объем инфузии во время операции 1150 мл, из них стабизол 500 мл, свежезамороженная плазма 450 мл. Диагноз после операции: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Контузионный очаг лобной доли справа с формированием внутримозговой гематомы. Кровоизлияния под оболочки головного мозга. Ишемические изменения в стволе мозга. Перелом основания черепа. Ушибы, ссадины мягких тканей головы.

Показатели гемодинамики на 5-е сутки после травмы (1-е сутки послеоперационного периода):

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
69	62	4,3	62	100	8	103

Учитывая сохранившуюся гиповолемию, продолжено введение стабизола в дозе 500 мл в сутки вплоть до 9-х суток под контролем показателей центральной гемодинамики. На фоне введения стабизола не отмечалось существенных изменений показателей коагулограммы – АВР удлинялось до 62 с, ПТИ, фибриноген оставались в пределах нормы. Показатели гемодинамики на 10-е сутки:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
75	68	5,1	64	100	29	109

17.11 на 7-е сутки, учитывая наличие пневмонии, гнойного эндобронхита, произведена трахеостомия. 18.11 по данным рентгенографии органов грудной клетки диагностирована двухсторонняя нижнедолевая пневмония. Из мокроты высеян *Micrococcus*, произведена коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности патогенной микрофлоры. 29.11 – положительная рентгенологическая динамика.

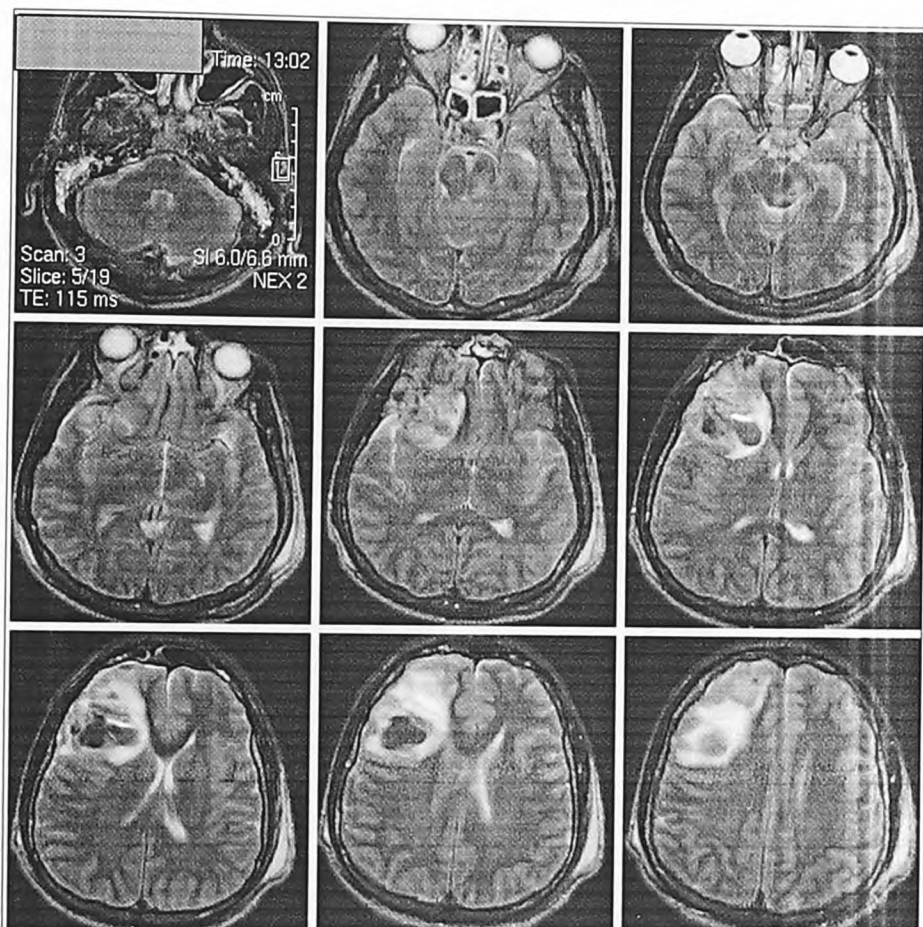


Рис. 53. МР-томография головного мозга больного В-а (13.02-14.11.04) в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях с шагом сканирования 6 мм. Получены T2 и T1 взвешенные изображения. В лобной доле правого полушария определяется участок патологического сигнала, большего размера чем определялось ранее, размером 4742×41 мм, с формированием в центральных отделах объемного образования овальной формы, пониженной интенсивности по T2 и повышенной интенсивности по T1, размером $36 \times 37 \times 29$ мм. В левой ножке мозга отмечается участок повышенной интенсивности по T2 и пониженной интенсивности по T1, размером $12 \times 6 \times 21$ мм. По конвексительной поверхности правого полушария отмечается плащевидная зона измененного сигнала (изоинтенсивного по T2 и T1) до 4 мм толщиной. Прозрачная перегородка отклонена влево до 5 мм. Правый боковой желудочек поддавлен. В височно-затылочной области слева отмечается оболочечная гематома толщиной до 4 мм, на ограниченном участке до 29 мм (переднезадний размер) и 26 мм по вертикали. Борозды конвексительной поверхности преимущественно правого полушария сглажены. Структуры пирамид височных костей с обеих сторон гиперинтенсивные по T2. В височно-затылочной области слева подпапоневротическая гематома. **Заключение:** контузионный очаг лобной доли правого полушария с формированием внутримозговой гематомы, подострая стадия. Плащевидная субдуральная гематома правого большого полушария, небольшая оболочечная гематома в височно-затылочной области слева, подострая стадия. МР-признаки вторичных ишемических изменений в стволе мозга. МР-признаки перелома основания черепа.

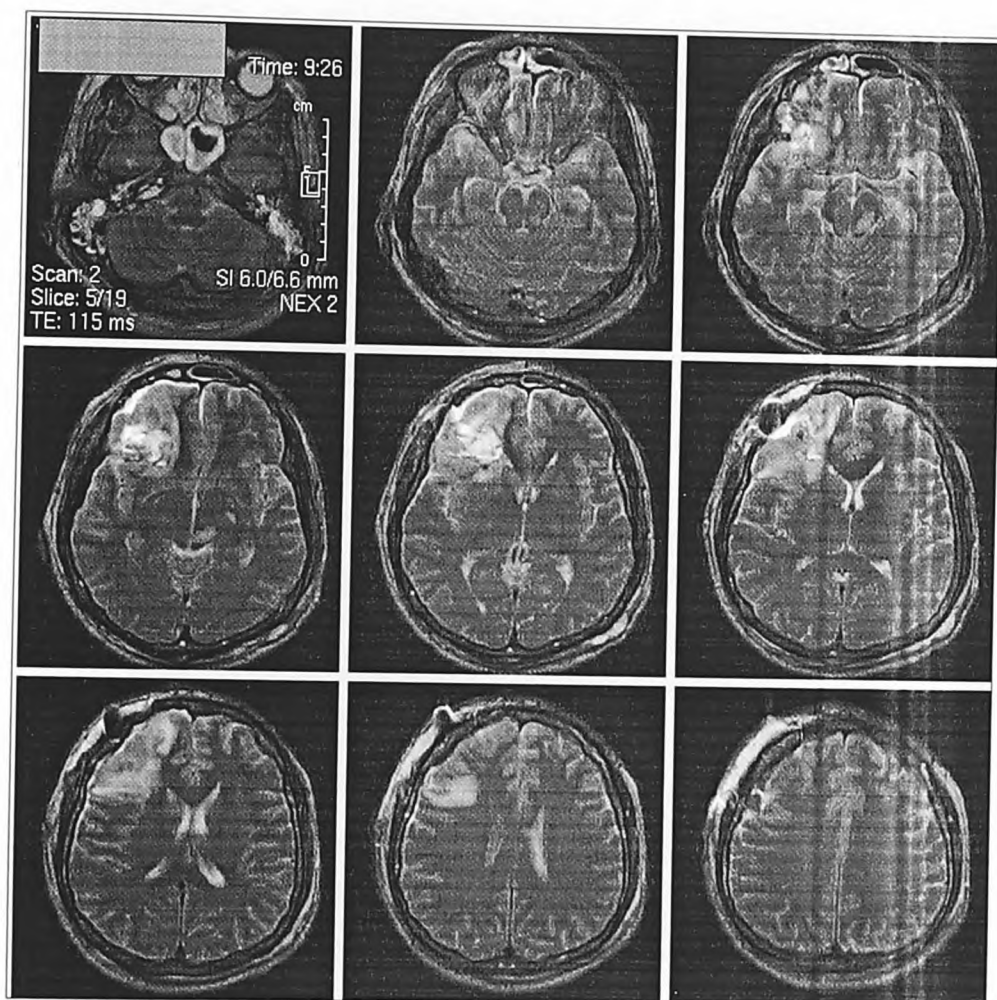


Рис. 54. Контрольная МР-томография головного мозга больного В-а (9.26-17.11.04) в аксиальной плоскости с шагом сканирования 6 мм. Получены T2 и T1 взвешенные изображения. Состояние после оперативного вмешательства на правой гемисфере – удаление внутримозговой гематомы лобной доли справа. В лобной доле правого полушария сохраняется участок патологического сигнала, меньшего объема, чем определялось ранее до операции, размером $22 \times 28 \times 13$ мм без перифокального отека. В левой ножке мозга сохраняется участок повышенной интенсивности по T2 и пониженной интенсивности по T1, размером 12×8 мм в поперечнике. По конвекситальной поверхности правого полушария отмечается плащевидная зона измененного сигнала (изоинтенсивного по T2 и T1) до 4 мм толщиной. Прозрачная перегородка отклонена влево до 3 мм. Боковые желудочки зажаты, передние рога щелевидные. Борозды конвекситальной поверхности преимущественно правого полушария сглажены. **Заключение:** Состояние после оперативного вмешательства на правой гемисфере – удаление внутримозговой гематомы лобной доли справа, положительная МРТ динамика. Плащевидная субдуральная гематома лобной области справа. МР-признаки вторичных ишемических изменений в стволе мозга. МР-признаки перелома основания черепа.

Посттравматический период у больного характеризовался развитием внутричерепной гипертензии и сниженным краниоспинальным комплайнсом вплоть до 9-х суток после травмы. Индекс PVI был сниженным только в первые трое суток посттравматического периода, а в дальнейшем отмечено его повышение, что отражало положительную динамику по отеку-набуханию головного мозга.

Динамика показателей ВЧД и Сс:

Показатель	Время после травмы, сут				
	1	5	7	9	11
ВЧД, мм рт. ст.	33	24	24	22	15
PVI, мл	16,5	34,8	33,8	31,9	30,6
Сс, мм рт. ст.	0,21	0,62	0,6	0,62	0,59

На фоне имевшейся внутричерепной гипертензии продолжалась дегидратация, респираторная поддержка и нейро-вегетативная защита. Уровень сознания оставался в пределах 4-5 баллов по ШКГ. Клинически в этот период при уменьшении нейровегетативной защиты и седации отмечалась выраженная тахикардия (до 120 мин^{-1}), артериальная гипертензия и лихорадка на фебрильных цифрах.

Из лабораторных данных обращало на себя внимание, что критическая гипонатриемия ($\text{Na}^+_{\text{пл}} - 127 \text{ ммоль/л}$) отмечалось на 4-е сутки, что совпало с наиболее выраженной внутричерепной гипертензией. С целью купирования гипоосмолярности вводился 3% раствор NaCl 200 мл. У больного не зарегистрировано гиперосмолярности и гипернатриемии, в течение последующего периода наблюдения $\text{Na}^+_{\text{пл}}$ оставался в пределах 134-137 ммоль/л.

17.11 на контрольной МРТ – в лобной доле правого полушария сохраняется участок патологического сигнала размером $22 \times 28 \times 13 \text{ мм}$ без перифокального отека, положительная МРТ динамика (рис. 54).

Положительная динамика по уровню сознания в виде открывания глаз, выполнения отдельных заданий (ШКГ 9 баллов) отмечалась на 11-е

сутки. На 12-е сутки отменена седация, больной переведен на вспомогательный режим ИВЛ. Самостоятельное дыхание через трахеостому с 15-х суток, деканюляция выполнена на 17-е сутки. Больной переведен в нейрохирургическое отделение 29.11.04 на 19-е сутки. Больной садится самостоятельно, ходит с поддержкой, в неврологическом статусе сохранялась анизорефлексия – $S > D$. Выписан из стационара 14.12.04 через 34 дня после получения травмы.

Для приведенного случая характерно развитие ранних гнойно-септических осложнений в виде правосторонней аспирационной пневмонии, которая затем перешла в двухсторонний процесс. Тем не менее, отмечалась положительная динамика с регрессом неврологической симптоматики.

Пример 3. Больной В-ко, 29 лет, история болезни № 26925, доставлен в реанимационный зал ГК БСМП №1 16.12.2004. в 8 часов 45 минут, предположительно через 8 часов после получения травмы. Обстоятельства травмы неизвестны: найден в подъезде жилого дома, где пролежал без сознания всю ночь. При поступлении состояние крайне тяжелое. Сознание отсутствует – кома 1 (ШКГ 7 баллов), зрачки равны, фотореакции сохранены, взор фиксирован вправо. Сухожильные рефлексy $D < S$, мышечный тонус слева снижен. АД 140/80 мм рт. ст., пульс – 100 мин⁻¹. Частота дыхания – 32 мин⁻¹, дыхание шумное с признаками нарушения проходимости дыхательных путей, SpO₂ – 85%. В условиях реанимационного зала больной интубирован, переведен на ИВЛ, катетеризована центральная вена (ЦВД – 0 см вод. ст.) По данным рентгенографии черепа – линейный перелом правой теменной кости. На рентгенограмме органов грудной клетки – без патологии.

В 9 часов 50 минут выполнена МРТ, на которой обнаружены признаки ушиба головного мозга с контузионными очагами левого полушария в лобной доле размером 20×20 мм, в височной доле – 21×20 и 16×8 мм, эпидуральная гематома теменной области справа до 47 мм

толщиной и до 103 мм протяженностью, перелом правой теменной кости, субарахноидальное кровоизлияние.

По данным лабораторного обследования: Нб – 144 г/л, эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,8 \times 10^9$ /л, общий белок – 81 г/л, глюкоза – 5,7 ммоль/л, $\text{Na}^+_{\text{пл}}$ – 136 ммоль/л, $\text{K}^+_{\text{пл}}$ – 3,6 ммоль/л, $\text{Cl}^-_{\text{пл}}$ – 100 ммоль/л. По результатам обследования поставлен диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением эпидуральной гематомой справа. Отек-набухание головного мозга. Субарахноидальное кровоизлияние. Линейный перелом правой теменной кости. Ушибы, ссадины мягких тканей головы.

16.12.04 в 12.15-13.20 выполнена нейрохирургическая операция: «Резекционная трепанация черепа в лобно-теменно-височной области справа, удаление острой эпидуральной гематомы. Объем эпидуральной гематомы – 120 мл. Кровопотеря составила 300 мл. Объем инфузии с учетом реанимационного зала – 1200 мл солевых растворов. Диурез – 550 мл. После окончания операции больной переведен на продленной ИВЛ в отделение реанимации для комплексной интенсивной терапии.

Показатели гемодинамики в 1-е сутки после травмы свидетельствовали о гиповолемии:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
128	55	7,2	59	76	20	100

Дополнительно к проводимой терапии начато введение стабизола в дозе 500 мл в сутки. Стабизол вводился вплоть до 10-х суток посттравматического периода. Показатели гемодинамики на фоне введения стабизола:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
92	78	7,2	70	90	32	100

На фоне введения стабизола отмечалось удлинение АВР до 71 с, ПТИ, фибриноген оставались в пределах нормы.

В посттравматическом периоде у больного отмечалась выраженная внутричерепная гипертензия со снижением Сс и индекса PVI, особенно в первые трое суток. На 5-е сутки отмечался рост индекса «давление-объем», а Сс оставался сниженным. Динамика показателей ВЧД и Сс:

Показатель	Время после травмы, сут				
	1	5	7	9	11
ВЧД, мм рт. ст.	36	29	24	19	14
PVI, мл	21,3	31,0	52,9	41,4	62,1
Сс, мм рт. ст.	0,31	0,46	0,95	0,96	1,92

Уровень натрия и осмолярность у больного оставались стабильными с тенденцией к умеренной гипернатриемии ($\text{Na}^+_{\text{пл}}$ – до 147 ммоль/л) и гиперосмолярности (до 300 мосмоль/л).

Восстановление сознания отмечалось на 10-е сутки после травмы, на 11-е переведен на самостоятельное дыхание через трахеостому. Деканюляция выполнена на 15-е сутки, на 17-е сутки переведен в нейрохирургическое отделение. В неврологическом статусе сохранялся гемипарез справа до 3-х баллов. Выписан из стационара 14.01.2005 через 28 дней после травмы, гемипарез регрессировал.

Как видно из приведенных примеров, на фоне введения стабизола отмечался отчетливый гемодинамический эффект – повышение ударного объема, минутного объема кровообращения без существенных изменений среднего АД. На фоне введения стабизола отмечался умеренный гемодиллюционный эффект в виде некоторого удлинения АВР, в то же время мы не наблюдали увеличения числа послеоперационных геморрагических осложнений.

Пример 4. Больной Ш., 25 лет, история болезни №21837. Доставлен в ГК БСМП №1 9.10.2004 в 22 часа 30 мин. Из обстоятельств травмы – 9.10.2004 около 20 часов избит неизвестными. При поступлении предъявлял жалобы на головную боль, слабость. Состояние расценено как средней тяжести, сознание – оглушение (ШКГ 14 баллов). В

неврологическом статусе: зрачки равномерные, фотореакции живые. Со стороны двигательной и чувствительной сферы нарушений не выявлено. Рефлексы сохранены, без разницы сторон. Менингеальных симптомов, патологических стопных знаков нет. При эхо-энцефалоскопии смещения срединных структур головного мозга не выявлено. На рентгенограмме черепа в боковой проекции обнаружен перелом костей носа, травматических изменений костей свода черепа не найдено.

По данным лабораторного обследования: Hb – 143 г/л, эритроциты – $5,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, общий белок – 69 г/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, $\text{Na}^+_{\text{пл}}$ – 135 ммоль/л, $\text{K}^+_{\text{пл}}$ – 3,6 ммоль/л, $\text{Cl}^-_{\text{пл}}$ – 109 ммоль/л. После проведенного обследования выставлен диагноз: ЗЧМТ. Сотрясение головного мозга? Ушибленная рана верхней губы. Алкогольное опьянение. Выполнена первичная хирургическая обработка раны верхней губы под местной анестезией. Больной госпитализирован в нейрохирургическое отделение.

10.10 в 20 часов отмечалась отрицательная динамика: нарушение сознания до сопора (ШКГ – 11 баллов), появление положительных оболочечных симптомов.

10.10.04 в 21.30 выполнена МРТ головного мозга, обнаружены признаки ушиба головного мозга с контузионными очагами, очагами размозжения в обоих полушариях головного мозга – в лобных долях размерами $53 \times 46 \times 30$ мм справа и $56 \times 60 \times 29$ мм слева; внутримозговая гематома теменной доли справа размерами 28×23 мм в поперечнике и 27 мм по вертикали, эпидуральная гематома теменной области справа толщиной до 14 мм, сагиттальным размером – 73 мм, вертикальным – 71 мм; признаки субарахноидального кровоизлияния, внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (рис. 55).

10.10.04 в 23.40-1.40 выполнена операция: «Декомпрессивная трепанация черепа в лобно-теменно-височной области справа, удаление эпидуральной и внутримозговой гематом». Объем эпидуральной гематомы

составил 40 мл, внутримозговой – 40 мл. Кровопотеря – 450 мл. Перелито за время операции 1200 мл, из них кристаллоидные растворы – 800 мл, полиглюкин – 400 мл. Диурез составил 100 мл. Диагноз после операции: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени с контузионными очагами обоих полушарий головного мозга. Внутримозговая и эпидуральная гематомы правой гемисферы. Субарахноидальное кровоизлияние. Линейный перелом теменной, лобной костей с переходом на переднюю черепную ямку. Отек-набухание головного мозга. Дислокационный синдром. Ушибленная рана верхней губы. Ушибы, ссадины головы. Алкогольное опьянение. После операции больной на продленной ИВЛ госпитализирован в ОРИТ для интенсивной терапии. Показатели гемодинамики в 1-е сутки послеоперационного периода (11.10.04):

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
120	54	6,5	52	49	4	87

Больному был назначен стабизол в дозе 500 мл в сутки, однако явления гиповолемии и централизации кровообращения сохранялись. 12.04 регистрировались показатели гемодинамики, где наряду с гипотензией, сниженным ударным объемом, выраженной тахикардией отмечалась дилатация микрососудов:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	АДс, мм рт.ст.
125	51	6,4	50	37	53	75

Продолжено введение стабизола, подключен дофамин в дозе 7 мкг/кг*мин⁻¹. На этом фоне у больного 12.10 отмечалось ухудшение неврологического статуса – углубление комы до 4 баллов по ШКГ, мидриаз справа, угнетение реакции зрачков на свет. Отмечалось нарастание тахикардии до 150 мин⁻¹, лихорадка 38,1.

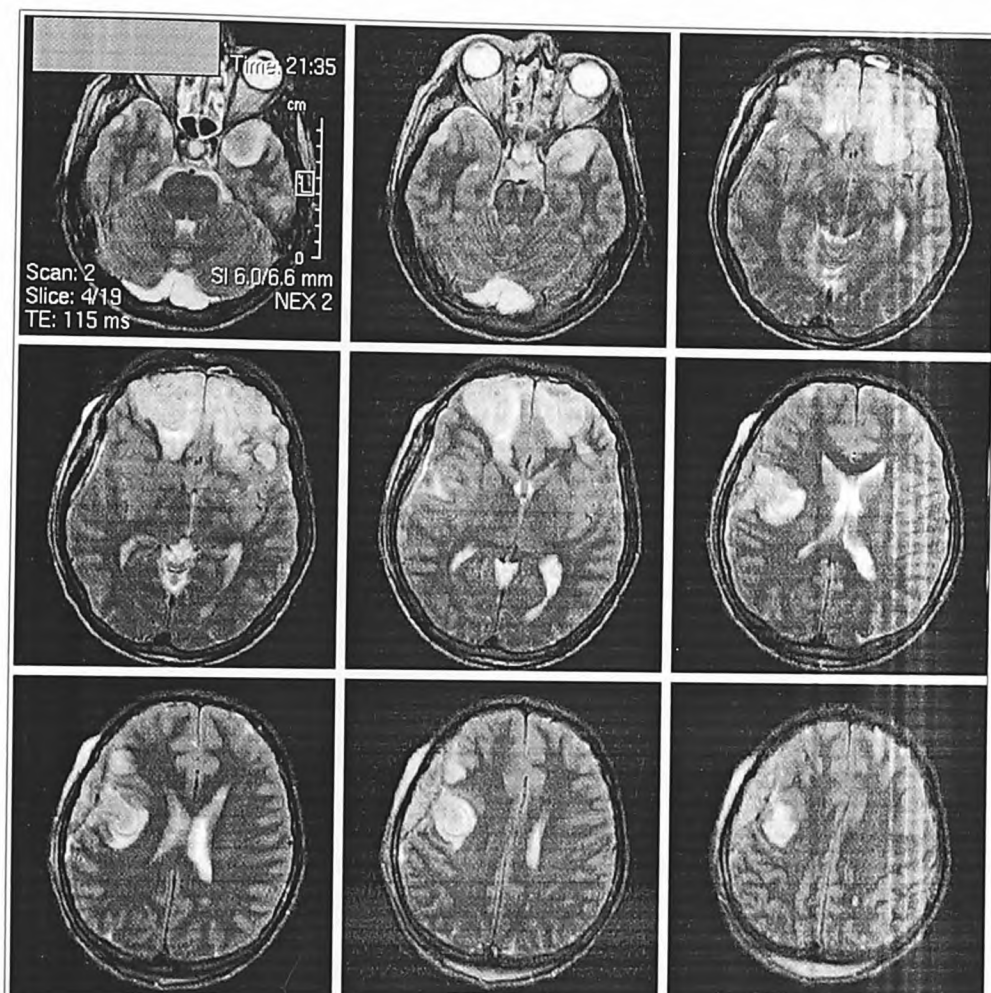


Рис. 55. МР-томография головного мозга больного Ш-а (21.35-10.10.04) в аксиальной плоскости с шагом сканирования 6 мм. В теменной области справа определяется эпидуральная гематома толщиной до 14 мм, сагиттальным размером 73 мм и вертикальным – 71 мм. В прилежащих отделах теменной доли справа определяется внутримозговая гематома 28×23 мм в поперечнике и 27 мм по вертикали, МР-сигнал от нее неоднородно гиперинтенсивный на T2 и слабо гиперинтенсивный на T1 ВИ. В обеих лобных долях определяются неоднородно гиперинтенсивные на T2 ВИ участки разможнения вещества головного мозга размерами 53×46×30 мм справа и 56×60×29 мм слева. В височной доле правого полушария головного мозга определяются участки повышенного на T2 и изоинтенсивного на T1 ВИ сигнала размерами 10×7 мм и 12×9 мм в аксиальной проекции. Аналогичный участок измененного сигнала определяется в височной доле слева размером 32×27 мм. Срединные структуры смещены влево до 5 мм. Передние и задние рога боковых желудочков сужены, заострены. Борозды и субарахноидальные пространства сужены, МР-сигнал от ликвора повышен. Определяется арахноидальная киста ЗЧЯ 54×21 мм в поперечнике и 35 мм по вертикали. Миндалики мозжечка расположены на уровне БЗО.

Заключение: Ушиб головного мозга с контузионными очагами, очагами разможнения в обоих полушариях головного мозга. Внутримозговая гематома, эпидуральная гематома справа. Субарахноидальное кровоизлияние. Внутричерепная гипертензия. Арахноидальная киста задней черепной ямки.

12.10.04 выполнена повторная МРТ: состояние после оперативного вмешательства на правой гемисфере, ушиб головного мозга с контузионными очагами, очагами разможнения в обоих полушариях головного мозга, внутримозговая гематома, эпидуральная гематома справа, субарахноидальное кровоизлияние, внутричерепная гипертензия, дислокационный синдром, вторичные ишемические изменения в стволе головного мозга (рис. 56).

12.10 13.50-16.00 выполнена повторная операция: «Ретрепанация черепа, ревизия оболочечных пространств, удаление внутримозговой гематомы, обработка контузионного очага». Удалена внутримозговая гематома объемом 30 мл, удалено 80 мл мозгового детрита. Кровопотеря составила 250 мл. На операции перелито 740 мл, из них кристаллоидные растворы – 200 мл, полиглюкин – 300 мл, плазма свежезамороженная – 240 мл. Гемодинамика с тенденцией к гипотензии – 110/70-90/60 мм рт. ст. на фоне инфузии дофамина в дозе 7 мкг/кг*мин⁻¹.

Показатели гемодинамики в 13.10 часов на фоне введения стабизола и дофамина в дозе 5 мкг/кг * мин⁻¹:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	САД, мм рт.ст.
116	52	6,0	57	40	29	102

После повторной операции отмечалось прогрессивное нарастание полиорганных нарушений, тяжелые нарушения водно-электролитного обмена: гипернатриемия и гиперосмолярность ($\text{Na}^+_{\text{пл}}$ от 154 ммоль/л до 168 ммоль/л, осмолярность плазмы от 322 мосмоль/л до 351 мосмоль/л), гиперхлоремия ($\text{Cl}^-_{\text{пл}}$ – 121 ммоль/л), гипокалиемия ($\text{K}^+_{\text{пл}}$ – 2,1 ммоль/л). Поражение почек в виде нарастающей азотемии – креатинин до 0,419 ммоль/л, мочевины – 36,6 ммоль/л. Нарастала потребность в вазопрессорах – до 1000 мг дофамина в сутки, с 17.10 подключен адреналин.

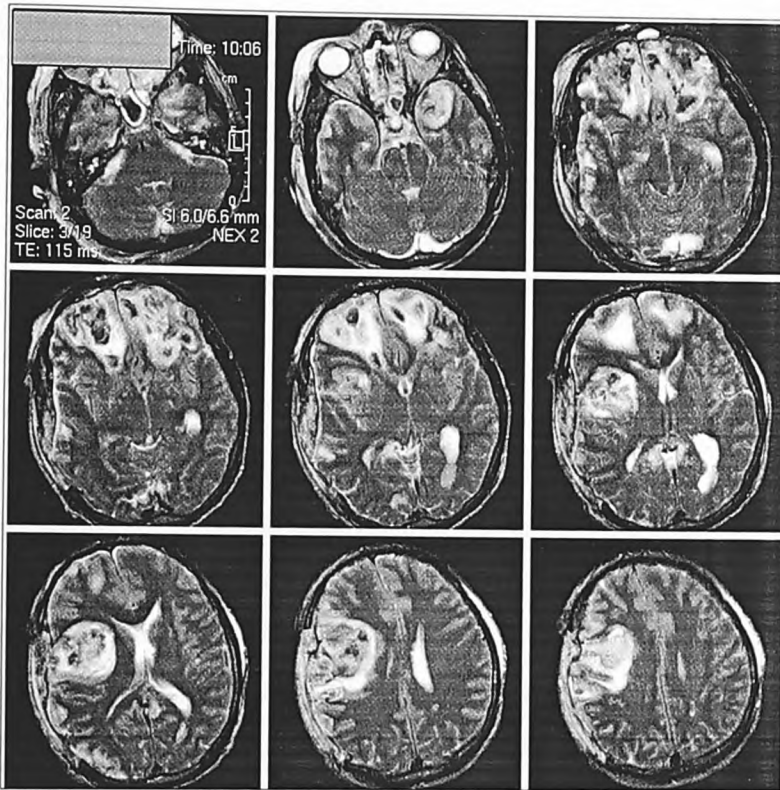


Рис. 56. Контрольная МР-томография головного мозга больного Ш-а (10.06-12.10.04) в аксиальной плоскости с шагом сканирования 6 мм. Состояние после оперативного вмешательства на правой гемисфере (ДТЧ). В теменной области справа определяется эпидуральная гематома толщиной до 17 мм, сагиттальным размером 81 мм, которая соединена с эпидуральной гематомой височной области справа толщиной до 14 мм, сагиттальным размером около 80 мм, общим вертикальным размером – 97 мм. МР-сигнал от них практически изоинтенсивен на T1 и T2 ВИ. В прилежащих отделах теменной доли справа определяется внутримозговая гематома 48×52 мм в поперечнике и 45 мм по вертикали, МР-сигнал от нее неоднородно гиперинтенсивный на T2 и слабо гиперинтенсивный на T1 ВИ. В обеих лобных долях сохраняются неоднородно гиперинтенсивные на T2 ВИ участки разможнения вещества головного мозга размерами 61×56×36 мм справа и 58×47×33 мм слева. В височной доле правого полушария головного мозга определяются множественные участки повышенного на T2 и изоинтенсивного на T1 ВИ сигнала размерами до 29×11 мм в аксиальной проекции. Аналогичный участок измененного сигнала определяется в височной доле слева размером 31×28 мм. Срединные структуры смещены влево до 7 мм. Передние и задние рога боковых желудочков сужены, заострены. Борозды и субарахноидальные пространства сужены, МР-сигнал от ликвора повышен. В стволе головного мозга на уровне ножек мозга определяется повышение МР-сигнала на T2 ВИ. Определяется арахноидальная киста ЗЧЯ 54×21 мм в поперечнике и 35 мм по вертикали. Миндалики мозжечка расположены ниже уровня БЗО до 5 мм, мост прижат к скату. **Заключение:** Состояние после оперативного вмешательства на правой гемисфере. Ушиб головного мозга с контузионными очагами, очагами разможнения в обоих полушариях головного мозга. Внутримозговая гематома, эпидуральная гематома справа. Субарахноидальное кровоизлияние. Внутрочерепная гипертензия, дислокационный синдром, вторичные ишемические изменения в стволе головного мозга. Арахноидальная киста ЗЧЯ.

Показатели гемодинамики 17.10:

ЧСС, мин ⁻¹	УО, мл	МОК, л/мин	ФВ, %	А рео, мОм	А пал, мОм	САД, мм рт.ст.
125	36	4,5	63	45	2	70

В связи с прогрессированием отека-набухания головного мозга, проводимая комплексная интенсивная терапия по лечению тяжелой ЧМТ и развившихся осложнений, оказалась неэффективной. Смерть наступила 17.10.2004 в 14.50.

Приведенный пример с больным Ш. является показательным в том плане, что исходно состояние больного не характеризовалось наличием значимого неврологического дефицита. Этот фактор способствовал тому, что исходно тяжесть ЧМТ недооценена: МРТ не проводилась, а рентгенологическое исследование оказалось неинформативным для распознавания перелома теменной и лобной костей. Запоздалое оперативное вмешательство и позднее начало мероприятий интенсивной терапии не смогли предотвратить неблагоприятный исход.

Глава 10. СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ МЕКСИДОЛА

Многими исследователями (Kinuta Y. et al., 1989; Martin L.J. et al., 2000; Namba K. et al., 2001) было установлено, что при ишемии мозга любой этиологии повреждение ткани осуществляется с участием супероксидных радикалов.

Для защиты от активных форм кислорода и других радикалов все клетки содержат антиоксиданты. Последние являются восстановителями, которые легко реагируют с окисляющими веществами и вследствие этого защищают более важные молекулы от окисления. К биологическим антиоксидантам принадлежат витамины С и Е, кофермент Q и некоторые каротиноиды. Особенно важным антиоксидантом является глутатион, находящийся почти во всех клетках в высокой концентрации (Ланкин В.З., 1984; Жданов Г.Г., Нодель М.Л., 1995; Cherubini A., Polidori M.C., 2000; Clemens J.A., 2000; Namba K. et al., 2001).

Глутатион представляет собой трипептид Glu-Cys-Gly, содержащий нетипичную γ -связь между Glu и Cys. Восстановителем здесь является тиольная группа цистеинового остатка. Восстановленный глутатион, также защищающий клетки от окислительного стресса и синтезирующийся в эритроцитах, восстанавливает H_2O_2 и токсические гидроперекиси. Фермент эритроцитов глутатионредуктаза осуществляет регенерацию восстановленного глутатиона из глутатион-дисульфида. При восстановлении окисленного глутатиона глутатионредуктазой, образуется H_2O_2 , разрушаемая каталазой и глутатионпероксидазой. Глутатион напрямую реагирует с альдегидами, образующимися во время липидной перекисидации, и защищает SH-группы мембранных белков (Freeman B.A., Crapo J. D., 1982; Folbergrova J. et al., 1993; Islekel S. et al., 1999).

В настоящей главе проведена оценка уровня антиокислительной защиты организма, а также – эффективности препарата мексидол у больных с тяжелой ЧМТ.

Сравнивались три группы пациентов – группа I (n=54, выжившие больные, которым в процессе лечения мексидол не вводился), группа II (n=34, умершие больные, которым мексидол не вводился) и группа V (пациенты с благоприятным исходом, n=15, которым к терапии добавлен мексидол в дозе 1200 мг в сутки в виде непрерывной капельной инфузии в течение 7-10 суток). Базовой была комплексная интенсивная терапия с использованием общих и специфических компонентов.

Состояние антиоксидантной системы (АОС) организма пациентов всех групп оценивали по уровню восстановленного глутатиона и активности глутатион-редуктазы в эритроцитах проводили через 1, 3, 5, 7 и 9 суток посттравматического периода.

Выбор мексидола был обоснован следующим. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы проводится на основе лечебной доктрины, сутью которой является профилактика и лечение вторичных ишемических повреждение головного мозга. Среди вторичных патогенных факторов ведущее значение имеют снижение перфузии и оксигенации мозга, пострадавшего от воздействия первичных патогенных факторов, на фоне дисфункции механизмов регуляции системного и церебрального кровообращения.

Для обеспечения необходимого уровня оксигенации мозга в остром периоде травмы у большинства больных, находящихся в коме, необходимо проведение ИВЛ с повышенным содержанием кислорода в дыхательной смеси (до 40%). Уровень P_aO_2 в пределах 80-100 мм рт. ст. и насыщение гемоглобина кислородом 96-98% недостаточны для купирования сниженной оксигенации мозга. Нормализация церебральной оксигенации наблюдается только при $P_aO_2 = 150-200$ мм рт. ст (Царенко С.В., 2005). При этом активируются свободнорадикальные механизмы повреждения

эритроцитов, для которых из-за их функции характерна высокая концентрация кислорода. Следовательно, использование дыхательных смесей, содержащих более 40% кислорода создает дополнительные условия для активации окислительного стресса и повреждения биомембран.

Для решения этой проблемы в клинической практике нашли применение препараты, улучшающие микроциркуляцию, стимулирующие процессы биоэнергетики и снижающие степень свободнорадикального окисления. В этом плане перспективным является использование отечественного препарата мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин), созданного в Научно-исследовательском институте фармакологии РАМН и Всероссийском научном центре биологически активных веществ. Мексидол обладает антиоксидантной, мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также вазо- и реопротекторным действием. Важно, что мексидол воздействует практически на все звенья окислительного стресса. Он не имеет средств к известным рецепторам, следовательно, диапазон его действия максимален. По химической структуре мексидол является солью янтарной кислоты и имеет сходство с пиридоксином. Такая структура облегчает проникновение сукцината в клетку (Девяткина Т.А. и др., 1999; Клебанов Г.И. и др., 2001; Смирнова И.Н. и др., 2006).

Действие мексидола реализуется через несколько направлений. Во-первых, препарат ингибирует синтез тромбоксана A_2 , лейкотриенов и усиливает синтез простагличина, за счет чего происходит улучшение и стабилизация мозгового кровообращения. Во-вторых, – модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, усиливая их способность к связыванию, стабилизирует биологические мембраны. Высокая липофильность мексидола обеспечивает его селективное защитное действие именно в области биологических мембран. Препарат оказывает влияние на ее физико-химические свойства, увеличивает пластичность

мембран, восстанавливает деятельность ионных каналов. С одной стороны, мексидол уменьшает эффекты десенситизации синапсов и улучшает синаптическую передачу, с другой стороны, он способен увеличивать длительность открытого состояния ионного канала и это повышает резистентность к нейрональному возбуждению. В результате восстанавливается интегративно-пусковая функция головного мозга (Девяткина Т.А. и др., 1999; Клебанов Г.И. и др., 2001; Садчиков Д.В. и др., 2005).

Мексидол эффективно стабилизирует биологические мембраны не только нейронов, но и клеток крови. В результате подавляется агрегация и адгезия клеток крови, повышается пластичность эритроцитов, улучшаются реологические свойства крови, что способствует устранению церебральной циркуляторной гипоксии. Препарат оказывает церебральный вазодилатационный эффект, снижает показатели мозгового сосудистого сопротивления, способствует оттоку крови в мозговые вены. Этим опосредованно снижается внутричерепное давление, стабилизируется мозговой метаболизм. Активация мексидолом деятельности иммунной системы опосредованно снижает выраженность системной воспалительной реакции, в частности, энцефалитической (Девяткина Т.А. и др., 1999; Клебанов Г.И. и др., 2001; Садчиков Д.В. и др., 2005).

Кроме того, мексидол обладает антиоксидантным действием: ингибирует свободнорадикальные процессы и ПОЛ, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатион – редуктазы). Ингибирует первичные и гидроксильные радикалы пептидов. Повышает соотношение простагландин/тромбоксан, тормозит образование лейкотриенов (Клебанов Г.И. и др., 2001).

Таким образом, мексидол способен существенно усилить защитные и саногенетические механизмы организма посредством реализации множественных эффектов препарата на различных уровнях организации: антиоксидантные, антигипоксантами, мембранопротекторные,

церебропротекторные, транквилизирующие, антистрессорные, ноотропные, вегетотропные, противосудорожные.

Исследование показало, что уже через 1 сутки посттравматического периода во всех группах происходила резкая активация процессов пероксидации. Динамика содержания восстановленного глутатиона представлена в таблице 1. Уровень восстановленного глутатиона был повышен статистически значимо у больных группы II по сравнению с нормальным значением и показателями больных группы I. Однако уже через 5 суток содержание восстановленного глутатиона у больных группы II становилось ниже показателей контрольной группы. Причиной снижения уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах могло быть его расходование в реакциях утилизации активных форм кислорода и продуктов пероксидации, что отражало истощение антиоксидантной системы. У больных группы I обнаружена такая же динамика восстановленного глутатиона – повышение на 1-3-и сутки и снижение через 5 суток, однако в этой группе содержание восстановленного глутатиона не было ниже показателей контроля (табл. 28).

Таблица 28

Динамика восстановленного глутатиона (ммоль/л) больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы ($M \pm s$)

Группы больных	Сутки после черепно-мозговой травмы				
	1	3	5	7	9
I	$2,71 \pm 0,54$ *#	$2,57 \pm 0,35$ *#	$1,54 \pm 0,29$ #	$1,48 \pm 0,13$ #	$1,34 \pm 0,22$ #
II	$4,73 \pm 1,15$ *#	$3,89 \pm 0,87$ *#	$0,86 \pm 0,05$ *#	$0,78 \pm 0,11$ *#	$0,55 \pm 0,14$ *#
V	$2,57 \pm 0,71$ *	$0,85 \pm 0,22$	$0,88 \pm 0,25$	$1,0 \pm 0,09$	$1,1 \pm 0,12$
Контроль	$0,9 \pm 0,02$				

Примечание. *- статистически значимые различия в сравнении с контролем; #- статистически значимые различия в сравнении с группой IV при $p < 0,05$, F-критерий, ANOVA.

Активность глутатионредуктазы была повышена у больных групп I и II на протяжении всего периода исследования (табл. 29). Максимальные значения повышения глутатионредуктазы по сравнению с контролем на 162% у больных группы I и на 178% у больных группы II были отмечены через 7 суток посттравматического периода.

Таблица 29

Динамика активности глутатионредуктазы (ммоль/л*ч) у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (M $\pm$ s)

Группы больных	Сутки после черепно-мозговой травмы				
	1	3	5	7	9
I	21,8 $\pm$ 3,7 *#	21,9 $\pm$ 2,8 *#	23,2 $\pm$ 1,9 *#	24,3 $\pm$ 1,4 *#	24,5 $\pm$ 1,9 *#
II	22,6 $\pm$ 5,2 *#	23,7 $\pm$ 3,4 *#	24,8 $\pm$ 2,1 *#	26,7 $\pm$ 2,5 *#	25,1 $\pm$ 2,3 *#
V	16,9 $\pm$ 2,8	16,5 $\pm$ 2,1	17,1 $\pm$ 1,8	16,5 $\pm$ 2,2	16,4 $\pm$ 2,3
Контроль	14,5 $\pm$ 0,1				

Примечание. * - статистически значимые различия в сравнении с контролем; #- статистически значимые различия в сравнении с группой IV при $p<0,05$, F-критерий, ANOVA.

В исследовании Н.Б.Кармен (2005) показана выраженная активация процессов ПОЛ в ликворе у пострадавших с тяжелой ЧМТ. К концу 1-х суток посттравматического периода концентрация первичного продукта ПОЛ – диеновых конъюгатов – превышала в 25,9 раза нормальное значение, а содержание вторичного и конечного продуктов – малонового диальдегида и шиффовых оснований – повышалась в 28,8 и 25,1 раза соответственно. К 7-м суткам автором не отмечено достоверного изменения концентрации продуктов ПОЛ в ликворе по сравнению с 1-и сутками. Параллельно нарастанию концентрации прооксидантов в ликворе отмечено возрастание активности ключевого фермента антирадикальной защиты – супероксиддисмутазы. Автором показано, что значительная активация ПОЛ в ликворе уже с первых суток после травмы сопровождается быстрым истощением ферментативной и низкомолекулярной АОС ликвора. Причем назначение «традиционных»

антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и токоферола ацетат не приводит к увеличению емкости АОС ликвора (Кармен Н.Б., 2005).

Неадекватное функционирование системы антиоксидантной защиты на фоне всплеска свободно-радикальной активности можно расценить как срыв процесса формирования адаптивных антистрессовых реакций (Ларский Э.Г., 1990; Hall E.D., Braughler J.M., 1993). Это неизбежно приводит к утяжелению течения посттравматического периода тяжелой ЧМТ.

У пациентов группы V, которым вводился мексидол, было зарегистрировано повышение содержания восстановленного глутатиона через сутки после травмы, но в дальнейшем его уровень оставался стабильным, без снижения, как у пациентов групп I и II (табл. 28). Активность глутатионредуктазы на фоне введения мексидола была незначительно повышена по сравнению с контролем (на 113%) и снижена по сравнению с показателями больных группы I и II (табл. 29). Все это свидетельствует о том, что инфузия мексидола предотвращает истощение АОС и снижает развитие оксидантного стресса.

ЭЭГ у пациентов группы I характеризовалась более высокой амплитудой на протяжении всего периода исследования, у них преобладали низкочастотные колебания, пациенты группы II имели низкую амплитуду ЭЭГ. Причем, наименьшие значения амплитуды ЭЭГ отмечались у пострадавших, умерших в течение первых 5-и суток после травмы. У больных группы V на фоне лечения мексидолом зарегистрирован прирост амплитуды ЭЭГ уже через 3-4 суток после травмы. Не было отмечено наличия патологических комплексов и пароксизмальной активности в этой группе на протяжении всего периода исследования. Эти больные требовали меньших доз седативных препаратов, аксиолитиков. В целом у них отмечались более раннее восстановление сознания, перевод на самостоятельное дыхание и экстубация, в среднем на $1,3 \pm 0,5$ суток раньше, чем у больных группы I.

Таким образом, острый посттравматический период тяжелой ЧМТ сопровождается угнетением активности АОС. Низкая емкость АОС клеток не может компенсировать резкую активацию процессов ПОЛ и истощается к 5-м суткам посттравматического периода. Введение препарата мексидол в дозе 1200 мг/сутки с 1-х суток после травмы предотвращает истощение АОС и, как следствие, чрезмерную активацию ПОЛ. Это способствует сохранению эритроцитов и, вероятно, других клеток организма. По всей видимости, необходимы дальнейшие исследования, которые продемонстрировали бы влияние мексидола на различные уровни нейротоксического каскада.

Глава 11. ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА МОНИТОРИНГА И КОРРЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

11.1. Определение группы риска пациентов по развитию несовместимых с жизнью осложнений и обоснование показаний к проведению корригирующей интенсивной терапии

Заметный рост числа пострадавших с травматическим повреждением головного мозга, отсутствие ощутимых успехов в лечении тяжелых форм ЧМТ привели к тому, что на протяжении последнего времени проблема постоянного мониторинга и адекватного найденным изменениям гемодинамики лечения пациентов нейрореанимационных отделений стала одной из центральных в анестезиологии-реаниматологии (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Царенко С.В., 2003; Skell R.L. et al., 2000; Berney J. et al., 1994; Boswell J.E. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Создание специализированных отделений по оказанию помощи именно этой категории больных привело к тому, что реаниматолог нуждается в четких критериях оценки тяжести больных, оптимальной лечебной тактике и в необходимости выделения группы риска для эффективного предотвращения запуска вторичных механизмов повреждения головного мозга и развития полиорганной патологии. Последнее становится особенно актуальным на фоне скромных успехов лечения терминальных состояний.

Отсутствие единого подхода к диагностике и тактике лечения пациентов с тяжелой ЧМТ, недостаточное использование современных неинвазивных методов мониторинга негативно отражается на результатах лечения и не позволяет в полной мере использовать весь саногенетический потенциал организма. Вероятно, главным негативным последствием подобного состояния вопроса является поздняя диагностика момента

наступления критических изменений центральной и церебральной гемодинамики на фоне генерализации микроциркуляторных нарушений (полиорганная дисфункция и недостаточность), а соответственно – запоздавая смена лечебной стратегии (Рябов Г.А., 1994; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000).

Неопределенность многих моментов при лечении пациентов с тяжелой ЧМТ, отсутствие единых подходов к отдельным компонентам диагностики и интенсивной терапии приводит к увеличению случаев посиндромной терапии, при этом забывается о неразрывности и взаимосвязи систем организма и общих закономерностях развития травматической болезни (Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999).

Подчас интенсивная терапия тяжелой ЧМТ проводится на фоне недостаточного, непостоянного мониторинга основных систем жизнеобеспечения организма и сводится к недостаточно обоснованному назначению самых разнообразных методов медикаментозного воздействия. В результате подобной «интенсивной» терапии увеличивается риск срыва саногенетических механизмов ведущих гомеостатических систем и появлению новых побочных (ятрогенных) патогенетических механизмов (вторичные нарушения микроциркуляции → генерализация системного ответа организма на травму → полиорганная недостаточность → смерть).

Только при правильном определении приоритетного направления лечебного воздействия для конкретного посттравматического периода можно эффективно бороться за жизнь больного вплоть до момента развития признаков необратимых изменений и, что особенно важно для отдаленного периода, - снизить риск развития вторичных патологических изменений мозга.

На основании длительного клинического опыта и проведенного нами целенаправленного исследования эффективности использования неинвазивных импедансометрических методов мониторинга, оценки ликворного давления и краниоспинального комплайнса, а также

интеграции полученных данных с литературными, выработана программа диагностики и лечебно-тактических действий при ЧМТ тяжелой степени, четко определены диагностические критерии необратимого развития процесса и выделена группа риска.

Введение постоянного мониторинга показателей гемодинамики и функционального состояния головного мозга с помощью системы «КЕНТАВР» в сочетании с методикой спинальной манометрии с определением индекса «давление-объем» и краниоспинального комплайенса, а также современными клинико-лабораторными и инструментальными методами наблюдения позволяет провести более надежное и отчетливое разграничение между группой риска развития летального исхода и пациентами с благоприятным исходом. В таблице 30 показаны основные различия между группой пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом (результат сравнения с благоприятным исходом показан как «→» – нет различий, «↑» – больше, «↓»).

Таблица 30

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика (по ключевым показателям общего состояния, гемодинамики и функциональной активности мозга, имеющих прогностическое значение) пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом ЧМТ тяжелой степени при поступлении и в последующие 5 суток после травмы

Показатель	Посттравматический период	
	1 сутки	3-5 сутки
Температура тела	—	↑
Лейкоциты	—	↑
Лимфоциты	—	↑
Общий белок	—	↓
Креатинин	—	↑
Мочевина	—	↑
Глюкоза	↑	↑
Ионы натрия	—	↑
- хлора	—	↑
- калия	—	↓

(продолжение таблицы 30)

Осмолярность	—	↑
Шкала ком Глазго	—	↓
ВЧС	↑	↑
А-ЭЭГ	↓	↓
УО	—	↓
СИ	—	↑
ФВ	—	↑
ДВНС	—	↓
А рео	↓	↓
А пал	↓	—
АД сист	↓	↓
АД диаст	↓	↓
АД с	↓	↓
SpO ₂	—	↓
Эритроциты	—	↓
Гемоглобин	—	↓
Индекс пациента	—	↓
Ликворное давление	↑	↑
Коэффициент давление-объем	↑	↓
Краниоспинальный комплайнс	↓	↓

Примечание. Даны только статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Из таблицы 27 видно, что у пациентов с неблагоприятным исходом (группа риска) при поступлении был более высокий уровень содержания глюкозы, низкие показатели амплитуды ЭЭГ с преобладанием низкочастотных колебаний, сниженная пульсация центрального и периферического сосудистых регионов (А рео, А пал), низкое АД и краниоспинальный комплайнс, которые в процессе лечения практически не изменились. Через 3-5 суток после поступления у пациентов с неблагоприятным исходом (в сравнении с пациентами с благоприятным исходом) происходило изменение клинко-лабораторных показателей: показатели содержания общего белка, калия, эритроцитов, гемоглобина,

становились более низкими, а показатели температуры, содержания лейкоцитов, лимфоцитов, креатинина, мочевины, натрия и хлора, осмолярность – более высокими. В этот же период происходило изменения показателей кровообращения: показатели ударного объема, преднагрузки (ДВНС), оксигенации (SpO_2) и индекс пациента становились более низкими, а показатели сердечного индекса и фракции выброса – более высокими. Кроме того, у пострадавших с неблагоприятным исходом происходило повышение ликворного давления со снижением краниоспинального комплайнса и индекса «давление-объем». Все это свидетельствовало о декомпенсации механизмов регуляции центральной гемодинамики и нарушении церебральной гемодинамики (низкое значение краниоспинального комплайнса) у пациентов с неблагоприятным исходом в течение первых 5 суток после поступления в стационар и необходимости их активной коррекции.

Именно для пациентов группы риска существует реальная опасность развития синдрома полиорганной недостаточности и необратимых изменений ткани головного мозга по причине либо неадекватной терапии, либо снижения адаптивного потенциала саногенеза макроорганизма. Поэтому выделение пациентов группы риска вполне целесообразно, но их не следует рассматривать как группу с фатальным риском развития летального исхода. Часть пациентов этой группы при адекватном наблюдении и лечении можно вывести из критического состояния. Мониторинг с помощью системы «КЕНТАВР» позволяет во время выявить неблагоприятные тенденции изменения гемодинамических показателей уже при начальных их проявлениях.

Таким образом, использование системы «КЕНТАВР» и методики спинальной манометрии не трудоемко и очень быстро позволяло получить представление о сути происходящих изменений в организме пациента с ЧМТ тяжелой степени, принять решение о тактике и стратегии лечебного процесса в остром периоде. Появилась реальная возможность не

пропустить признаки развития дисфункции и недостаточности механизмов регуляции центральной и церебральной гемодинамики.

11.2. Стандартизация диагностики и интенсивной терапии в остром периоде черепно-мозговой травмы

Из-за сложности и динамичности процесса кровообращения и недостаточного совершенства технических средств абсолютная точность измерения характеризующих его параметров практически не достижима (Астахов А.А., 2002). Это свидетельствует о том, что для прогноза нужна оценка не столько абсолютных значений параметров гемодинамики, сколько более точное выявление их динамики и постоянный мониторинг.

С этой целью наиболее оптимальным является регистрация показателей центрального и периферического кровообращения, а также их мониторинг, с помощью системы «КЕНТАВР». Контроль включает в себя несколько логических этапов, анализ результатов которых дает полное представление о состоянии гемодинамики (табл. 31).

Монитор «КЕНТАВР» оценивает параметры гемодинамики по методике, автором которой является профессор А.А.Астахов (кафедра анестезиологии-реаниматологии с курсом нейрореаниматологии Уральской Государственной Медицинской Академии Дополнительного Образования). В основе способа регистрации параметров лежит биоимпедансометрия. Метод отражает пульсовой характер кровообращения. Регистрация всех параметров производится синхронно, с каждым ударом сердца, расчет всех величин производится автоматически. Система «КЕНТАВР» позволяет проводить в реальном режиме времени индивидуальную комплексную оценку гемодинамики: данные центральной гемодинамики (УО, ЧСС, МОК, СИ, ФВ, ДВНС), пульсаторные характеристики центрального (аорта) и периферического (микрососуды пальца) сосудистых регионов, а также данные быстрого спектрального анализа Фурье.

Все регистрируемые монитором сигналы отображаются на экране в режиме «плывущего кадра». Это позволяет проконтролировать качество наложения электродов при подготовке пациента к мониторированию, а также визуально оценить состояние пациента по формам кривых. Одновременно на экран выводятся числовые значения ключевых параметров состояния сердца и сосудов. Причем каждый сигнал представлен своим цветом.

Таблица 31

Алгоритм поэтапной диагностики нарушений гемодинамики с помощью системы «КЕНТАВР»

1. Оценить показатели, характеризующие функцию сердца:

УО	норма	снижение	повышение
СИ	норма	снижение	повышение
ФВ	норма	снижение	повышение
Хиттер-индекс	норма	снижение	повышение

2. Оценить показатели, характеризующие функцию сосудов:

А рео	норма	Снижение	повышение
А пал	норма	Снижение	повышение

3. Оценить преднагрузку:

ДВНС	снижение	повышение
------	----------	-----------

4. Оценить наличие гиповолемии по критериям:

УО ↓	СИ ↓	ЧСС ↑	ФВ ↓	ДВНС ↓	А рео ↓	А пал ↓
------	------	-------	------	--------	---------	---------

5. Оценить наличие сердечной недостаточности по критериям:

УО ↓	СИ ↓	ФВ ↓	А рео ↓	ДВНС ↑
------	------	------	---------	--------

5. Провести функциональные пробы для выявления скрытой гиповолемии и сердечной недостаточности:

Проба «ортостаз» - положение Фовлера (приподнятый на 30-40° головной конец кровати). При гиповолемии: «Ортостаз» - УО значительно снижается, А пал – умеренно снижается. При сердечной недостаточности: «Ортостаз» - УО умеренно повышается	Проба «антиортостаз» - положение Тренделенбурга (опущенный на 30-40° головной конец кровати). При гиповолемии: «Антиортостаз» - УО незначительно повышается. При сердечной недостаточности: «Антиортостаз» УО умеренно снижается
--	---

6. Оценить системный транспорт кислорода:

При снижении ИДК менее 520 мл/мин*м² возникает риск развития ПОН

Параллельно с регистрацией параметров гемодинамики происходит оценка функциональной активности мозга на основе исследования биоэлектрического сигнала. ЭЭГ-сигнал с бипариетального отведения выводится на экран монитора, что позволяет производить визуальную оценку сигнала и его изменения во времени: наличие патологических комплексов, пароксизмальной активности, резкого увеличения или снижения амплитуды. Каждые 5 секунд определяется наличие и соотношение в спектре основных ритмов (альфа, бета, тета, дельта), что фиксируется на экране монитора в виде гистограммы. По гистограмме можно объективно оценивать наличие и доминирование патологических ритмов.

Состояние внутричерепного давления и характер изменения церебрального кровотока можно оценивать путем вычисления краниоспинального комплайенса. Повышению внутричерепного давления предшествует достаточно продолжительная стадия компенсации, в течение которой происходит прогрессивное уменьшение внутричерепного комплайенса.

Контроль ликворного давления и краниоспинального комплайенса с помощью «Измерителя низких давлений» фирмы «Тритон» показал, что у всех больных с тяжелой ЧМТ исходно регистрируется ликворная гипертензия с низкими показателями индекса «давление-объем» (PVI) и комплайенса. Индекс PVI и краниоспинальный комплайенс являются более чувствительными параметрами. У больных с благоприятным исходом по этим параметрам положительная динамика выявляется уже с 3-х суток после травмы, а по ликворному давлению – только через 5-7 суток посттравматического периода. Кроме того, способ обладает рядом существенных преимуществ, отмеченных ранее в главе 2.

Все это в сочетании с клиническими, инструментальными методами и методами нейровизуализации (КТ, МРТ) дает исчерпывающую характеристику динамики развития травматического процесса.

Интенсивная терапия. При назначении программы лечения больным мы ориентировались на результаты используемого алгоритма диагностики и контроля, а также на рекомендательный протокол лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (Царенко С.В., 2005) и собственный опыт лечения пациентов с тяжелой ЧМТ. Ниже приведена оптимальная схема лечения пациентов указанной категории.

Все больные получали комплексную интенсивную терапию, с использованием общих и специфических компонентов. К общим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию газообмена, гемодинамики и водно-электролитного баланса, поддержание нутритивного статуса, профилактику и лечение нарушений системы гемостаза, инфекционных осложнений.

В остром периоде больные с тяжелой ЧМТ находились на искусственной вентиляции легких. Мы использовали режим ИВЛ с перемежающимся положительным давлением, стремились к нормовентиляции (V_T 8-10 мл/кг, f 10-12 в 1 мин) и нормокапнии (p_aCO_2 40 мм рт. ст.). Для адекватной оксигенации мозга содержание кислорода в дыхательной смеси устанавливали 30-40%, а в отдельных случаях - и более, стремясь достичь напряжения кислорода в артериальной крови 150-200 мм рт. ст. При развитии легочных осложнений для восстановления оксигенации прибегали к режимам ПДКВ, ВРАР. В случае длительной ИВЛ (свыше 5-7 суток), а также при тяжелой челюстно-лицевой травме выполняли трахеостомию.

В период внутричерепной гипертензии при тяжелой ЧМТ ИВЛ проводили на фоне глубокой седации и при необходимости - миоплегии, достигая полной синхронизации с респиратором. Реакция пострадавшего на интубационную трубку, сопротивление респиратору чреваты повышением внутригрудного давления, затруднением венозного оттока и ростом ВЧД. Для профилактики ишемии и гипоксии мозга все

манипуляции, связанные с размыканием контура аппарата ИВЛ, сопровождались пре- и постоксигенацией 100% кислородом. Санация трахеобронхиального дерева (обычная и бронхоскопическая) проводилась на частично разомкнутом контуре. Ориентировались на принцип: чем глубже угнетение сознания, тем более кратковременными должны быть эпизоды санации.

Объем гидратации у больных осуществляли из расчета 1500 мл/м^2 в сутки ($50\text{-}60 \text{ мл/кг}$), в период внутричерепной гипертензии – 1000 мл/м^2 в сутки ($30\text{-}40 \text{ мл/кг}$). В составе инфузионной терапии использовали физиологический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, коллоидные растворы и свежзамороженную плазму – по показаниям. Не использовали растворы глюкозы и гипоосмолярные растворы. Калий назначали из расчета 1 ммоль/кг в сутки, добавляя его к солевым растворам, куда же добавляли магний в дозе $5\text{-}10 \text{ ммоль/сутки}$. При проведении инфузионной терапии ориентировались на принцип «2 норм» (гликемии и калиемии) и «2 стресс-норм» (осмолярности крови – 293 мосмоль/л и натриемии – 147 ммоль/л). Термины «стресс-норма» и «норма» подразумевают, что для показателей осмолярности и натрия важным является поддержание постоянного уровня, установившегося в процессе травматической болезни мозга. Низкие значения осмолярности и натрия корректировали в сторону повышения с помощью 3% раствора натрия хлорида. От коррекции высоких показателей осмолярности и натрия воздерживались, так как это сопряжено с перемещением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций мозга и усилением явлений отека-набухания головного мозга.

При проведении инфузионной терапии ориентировались на показатели центральной гемодинамики, записанные с помощью монитора «КЕНТАВР», а также ЦВД и диурез. Объем инфузии увеличивали в случаях полиурии на фоне введения симпатомиметиков, при развитии

полиурической стадии острой почечной недостаточности и недостатке антидиуретического гормона.

Для коррекции нарушений церебральной перфузии ориентировались на величину церебрального перфузионного давления (ЦПД). ЦПД рассчитывали по формуле:

$$\text{ЦПД} = \text{АД с} - \text{ВЧД}$$

АД с – среднее АД, рассчитывается по формуле:

$$\text{АД с} = (\text{АД сист} + 2 \text{ АД диас}) / 3$$

Снижение среднего АД при повышении ВЧД приводит к снижению ЦПД головного мозга. ВЧД при тяжелой ЧМТ может повышаться до 30 мм рт. ст. и более. Оптимальный уровень ЦПД должен составлять не менее 70 мм рт. ст., что определяет оптимальный уровень среднего АД не менее 100 мм рт. ст., а систолическое АД - не менее 140-150 мм рт. ст.

При недостаточной эффективности инфузионной терапии для стабилизации гемодинамики и повышения ЦПД использовали симпатомиметики (допамин, адреналин, мезатон). Дозу подбирали, исходя из гипертензивного эффекта и ориентируясь на отсутствие побочных осложнений: тахикардии более 140 ударов в 1 минуту и гемодинамически значимых суправентрикулярных и желудочковых нарушений сердечного ритма. Начальные дозы допамина составляли 5-6 мкг/кг в минуту, адреналина – 0,06-0,1 мкг/кг в минуту. Использовали глюкокортикоиды (преднизолон 100 мг через 4-6 ч) в виде пульс-терапии с целью усиления эффекта вазопрессорных препаратов.

Увеличение дозировок вазопрессорных препаратов прекращали при достижении необходимого уровня АД, ЦПД или возникновении побочных осложнений. Средние дозы допамина, при которых удается получить необходимый гипертензивный эффект, составляют $12 \pm 2,5$ мкг/кг в минуту, адреналина – $0,15 \pm 0,05$ мкг/кг в минуту. У некоторых больных мезатон использовали вместе с допамином в дозах 0,2-0,5 мкг/кг в минуту.

Все симпатомиметики могут индуцировать полиурию (при условии купирования гиповолемии). Темп диуреза может увеличиваться в 2-5 раз и достигать 200-400 мл/ч, что компенсировали увеличением скорости инфузионной терапии.

Всем пострадавшим назначали антибактериальную терапию. При отсутствии ранних нагноений у больных с предполагаемыми длительными сроками пребывания в реанимации ориентировались на принцип эскалационной терапии. При этом учитывали чувствительность микрофлоры отделения реанимации и результаты посевов биологических сред больных. При ранних и обширных нагноениях использовали режим деэскалационной терапии.

В первые сутки после травмы для коррекции коагуляционного звена гемостаза переливали свежезамороженную гепаринизированную плазму в дозе 15 мл/кг – при явлениях выраженной гипокоагуляции и истощении факторов прокоагулянтного звена, при патологической активации фибринолиза вводили поливалентные ингибиторы протеолиза (контрикал 50 тыс. ЕД/сут, гордокс 3000 тыс. ЕД/сут, трасилол 100 тыс. ЕД/сут). В дальнейшем плазмотрансфузии проводили по показаниям. Со 2-3-х суток посттравматического периода назначали низкомолекулярные гепарины (фраксипарин 7,5-15 тыс. МЕ/сут, клексан 100-200 мг/сут) 1-2 раза в сутки с дополнительным введением нефракционированных гепаринов по уровню коагуляции (АПТВ, ТВ). Назначение нефракционированных гепаринов призвано усилить антитромбиновый эффект антикоагулянтной терапии и, кроме того, связывание нефракционированных гепаринов с эндотелиоцитами позволяет рассчитывать на их ангиопротекторный эффект (Баркаган З.С., 2000; Руксин В.В., 2001).

Учитывая, что при применении низкомолекулярных гепаринов реже развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения, к 7-12-м суткам, при условии снижения уровня тромбинемии и адекватной

антикоагулянтной терапии, переходили на монотерапию низкомолекулярными гепаринами.

На фоне антикоагулянтной терапии назначали также препараты из группы антиагрегантов и ангиопротекторов (пентоксифиллин 200-1200 мг/сут, капельно в 2 приема).

С целью адекватного возмещения энергетических и пластических потерь больным проводили раннее (с конца 1-х, начала 2-х суток) энтеральное зондовое питание. Для этого использовали энтеральные безлактозные полисубстратные смеси: Нутризон Стандарт (Энергия), Нутрикомп Стандарт (Файбер), Берламин и др. Смесь вводили в желудочный зонд, капельно, со скоростью 50 мл/час в первые сутки, каждые последующие сутки скорость введения увеличивали на 25 мл/час. Максимальный темп подачи смеси составлял не более 125 мл/час. Введение осуществляли в течение 18-20 часов в течение суток и общее количество введенной смеси составляло 2250-2500 мл. Медленное введение смеси сопровождалось меньшим количеством осложнений, по сравнению с болюсным введением.

К специфическим компонентам проводимой интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию мозгового кровообращения и метаболизма, предупреждение и лечение внутричерепной гипертензии и отека-набухания головного мозга. Всем больным в отсутствии гиповолемии и артериальной гипотензии придавали положение с возвышенным на 30-45⁰ головным концом. Назначали седативные препараты (сибазон, пропофол) при наличии двигательной активности больного или сопротивлении больного работе респиратора.

При тяжелой ЧМТ назначали нейро-вегетативную защиту. Нейро-вегетативная защита направлена на снижение метаболических потребностей мозга, устранение неспецифических центрогенных стрессовых реакций, а также специфических реакций гипоталамуса (прессорно-сосудистые реакции, гиперкатаболизм, центральная

гипертермия). Продолжительность зависела от длительности гиперэргических реакций, в среднем составляла 4-6 суток (Заболотских И.Б. и др., 2002). Группы препаратов и режим дозирования представлены в таблице 32. Предпочтение отдавали многокомпонентной (не менее 3 препаратов) нейро-вегетативной защите, обеспечивающей защиту на различных уровнях нервной передачи при использовании относительно невысоких дозировок. Критериями эффективности считали – отсутствие выраженной тахикардии, стабильный уровень артериального давления и нормотермию.

Таблица 32

Препараты для нейро-вегетативной защиты

Группа препаратов	Доза
Ненаркотические анальгетики	Кеторол 30 мг в/м через 8 ч, перфалган 1000 мг в/в через 6 ч
Антигистаминные	Димедрол 10-20 мг в/в, тавегил 2 мг через 6 ч
Бензодиазепины	Седуксен 5-10 мг в/в, мидазолам 2,5-5 мг в/в через 4-6 ч
Нейролептики	Дроперидол 5-10 мг в/м через 6-8 ч
Опиоиды	Морфин 10-20 мг в/м, в/в через 6-8 ч, промедол 20 мг в/м, в/в через 4-6 ч
α -адреноблокаторы	Сермион (ницерголин) 4 мг в/в, капельно через 8-12 ч

Необходимо отметить, что препараты, обладающие гипотензивным эффектом, использовались нами с осторожностью на фоне скорректированной гиповолемии и водно-электролитных нарушений. Для профилактики ишемии мозга считали целесообразным ограничение использования препаратов, обладающих гипотензивными свойствами. Гипотензивные средства не снижают внутричерепное давление, а снижение системного АД приводит к уменьшению церебрального перфузионного давления.

При наличии судорожного синдрома назначали антиконвульсанты, стремясь как можно раньше купировать судороги. Судороги считаются фактором, провоцирующим повреждение головного мозга. Поэтому при неэффективности монотерапии использовали комбинацию

антиконвульсантов. Купирование судорог начинали с препаратов для внутривенного введения. Препаратами выбора были бензодиазепины - диазепам 0,15-0,4 мг/кг внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин. При необходимости через 10-20 минут препарат может быть введён повторно. В некоторых случаях использовали капельное введение диазепама – 0,1-0,2 мг/кг/ч.

При нарастании внутричерепной гипертензии, прогрессировании гипертензионно–дислокационного синдрома использовали режим умеренной гипервентиляции (PaCO_2 –30-35 мм рт. ст) на фоне седации и нейро-вегетативной защиты, при отсутствии эффекта назначали маннитол (в дозе 1 г/кг массы тела, продолжительность инфузии 30-40 мин) или при наличии противопоказаний к маннитолу - салуретики (лазикс 1 мг/кг). Параллельно проводилась МРТ-диагностика с решением вопроса о показаниях к нейрохирургическому вмешательству. При отсутствии показаний к операции назначали барбитураты в режиме непрерывного введения (тиопентал натрия в дозе 1 мг/кг в час).

Запуск вторичных механизмов повреждения мозга при тяжелой ЧМТ приводит к резкому ухудшению клинического течения и исхода травмы. Адекватность коррекции или управления этими механизмами определяет глубину вторичного неврологического дефицита и эффективность лечебных мероприятий. В настоящее время механизмы вторичного повреждения мозга, развивающиеся при воздействии внутричерепных и внечерепных факторов, можно рассматривать как потенциально обратимые. Их раннее выявление и устранение – основная цель мероприятий интенсивной терапии у больных с ЧМТ и возможный путь снижения летальности.

Глава 12. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интенсивный поиск средств защиты головного мозга, изучение механизмов пато- и саногенеза, закономерностей структурно-функционального восстановления поврежденного мозга определяется тем, что количество больных с различными повреждениями мозга неуклонно растет, а черепно-мозговая травма в последнее время стала одной из основных причин инвалидизации (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Annegers J.F., Coan S.P., 2000; Lye T.C., Shores ET AL., 2000; Wagner A.K. et al., 2000; Boswell J.E. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Травма мозга приводит к длительному прогрессирующему нарушению процессов восприятия и оценки окружающей действительности, мышления и поведения, что значительно затрудняет психоневрологическую реабилитацию пациентов в отдаленном периоде. Степень проявления подобных психоневрологических изменений в течение длительного периода после травмы мозга зависит, прежде всего, от объема и локализации зоны первичного повреждения мозга, выраженности пато- и саногенетических процессов в зоне вторичного повреждения (перифокальная зона), эффективности постоянного мониторинга основных функций жизнеобеспечения организма, адекватности и своевременности применения методов интенсивной терапии в остром периоде (Бабаян Е. и др., 2005; Dean S. et al., 2000; Ghajar J., 2000; Kesler S.R. et al., 2000; Skell R.L. et al., 2000; Perino C. et al., 2001; Sanders M.J. et al., 2001; Rapoport M. et al., 2002).

Особое значение в комплексном лечении пациентов с тяжелой ЧМТ имеет скорейшая нормализация кислородного обеспечения (поддержание удовлетворительной перфузии мозга) и защита головного мозга от факторов вторичного повреждения в остром периоде. Однако попытки влияния на патологический нейрохимический каскад, используя фармакологические средства, имеющие потенциальные

нейропротективные свойства, столкнулись с диссонансом между благоприятными экспериментальными результатами и незначительной практической эффективностью реализуемых подходов (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Бабаян Е. и др., 2005).

В норме объемный мозговой кровоток толерантен к колебаниям артериального давления и другим системным факторам за счет реализации генетически детерминированных механизмов ауторегуляции (Угрюмов В.М. и др., 1984; Шмидт Р.Ф., Тевс Г., 1985). При травме мозга происходит срыв этих механизмов, выраженность и распространенность которого становится решающим фактором в прогрессировании вторичного ишемического поражения (Шогам И.И. и др., 1991; Зотов Ю.В. и др., 1996; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999; Кондаков Е.Н. и др., 2001; Семченко В.В. и др., 2003; Бабаян Е. и др., 2005).

Поэтому важнейшими краниальными факторами, определяющими тяжесть ЧМТ, являются: мозговой кровоток, внутричерепное давление и церебральный метаболизм.

Установлено, что мозговой кровоток является динамичным параметром, величина которого зависит от вида, тяжести ЧМТ и периода травматической болезни. Факторы, оказывающие влияние на него – это уровень системного АД, состояние легочной вентиляции и оксигенации крови. По данным G.J.Vouma et al. (1991), через 4-6 часов после травмы мозговой кровоток в коре большого мозга снижается до $22,5 \pm 5,2$ мл/100 г/мин, что вдвое ниже нормального значения и близко к ишемическим пороговым величинам (18-20 мл/100 г/мин).

Ввиду технических сложностей изучения мозгового кровотока в клинических условиях этот показатель заменяют измерением ЦПД. Считается, что ЦПД ниже 60 мм рт. ст. является фактором, провоцирующим ишемию нейронов и вторичную церебральную гипоксию. По данным P.A.Jones et al. (1993) и M.Sheinberg et al. (1992), вероятность плохого прогноза повышается, если ЦПД падает ниже этого порога.

Поэтому развитие даже умеренной артериальной гипотензии в остром периоде травмы значительно снижает положительные исходы лечения у пострадавших с ЧМТ (Chesnut R.M. et al., 1993).

На таком фоне даже после санации первичного очага поражения в зоне вторичного повреждения происходит прогрессирование развития ишемии за счет типовых механизмов, что приводит к перерастанию функциональных расстройств в морфологические (некроз, апоптоз, дистрофия, атрофия) и расширению первоначального объема зоны первичного поражения (Семченко В.В. и др., 2003; Бабаян Е. и др., 2005).

В литературе дана исчерпывающая структурно-функциональная характеристика различных зон головного мозга экспериментальных животных и человека при черепно-мозговой травме (Кондаков Е.Н. и др., 2001; Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 2003; Beaumont A. et al., 2000; Phillips L.L., Reeves T.M., 2001; Sanders M.J. et al., 2001; Bramlett H.M., Dietrich W.D., 2002; Niess C. et al., 2002; Tong W. et al., 2002).

Установлено, что для зон вторичного повреждения с пограничным уровнем перфузии характерен высокий риск необратимых изменений нейронов, которые обусловлены лактацидозом, появлением различных свободнорадикальных соединений, монооксида азота, нарушением нуклеинового обмена и синтеза белков, баланса аминокислот, нарушением распределения ионов кальция и эксайтотоксическим действием нейромедиаторов (Bazan N.G. et al., 1995; Siesjo B.K. et al., 1995; Kristian T., Siesjo B.K., 1998; White B.C. et al., 2000).

В основе появления этих патогенетических факторов повреждения мозга уже после травмы, несомненно, лежат вторичные нарушения микроциркуляции, дисфункция и недостаточность гематоэнцефалического барьера (Adelson P.D. et al., 1998; Beaumont A. et al., 2000).

В условиях дисфункции и недостаточности кровотока в зоне вторичного повреждения попытки фармакологической защиты ее нейронов не дают ожидаемого результата, что особенно явно проявляется в клинике.

Поэтому нормализацию системного и церебрального кровотока следует считать необходимым не только для профилактики развития вторичной ишемии, но и основным условием для эффективного использования церебропротективных средств (Бабаян Е. и др., 2005).

Все это свидетельствует о необходимости внедрения методов непрерывного контроля за состоянием системного и церебрального кровотока с целью их своевременной коррекции в процессе развития посттравматической патологии и оценки эффективности лечения.

Опыт применения неинвазивных методов мониторинга состояния системной гемодинамики в сочетании с контролем функциональной активности мозга, внутричерепного давления и комплайенса пациентов с тяжелой ЧМТ в настоящее время только нарабатывается, до конца не определена эффективность такого контроля.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение закономерностей развития и путей коррекции вторичных повреждений головного мозга для обоснования целесообразности клинического применения неинвазивной биоимпедансной технологии в прогнозе исхода лечения пациентов с черепно-мозговой травмой тяжелой степени.

В процессе исследования была изучена динамика клинико-неврологических проявлений, особенности изменения системной и церебральной гемодинамики, МРТ-изменений, биохимических изменений, характеризующих состояние различных систем организма, степени выраженности эндотоксикоза, гемостазиологических нарушений у пациентов с тяжелой ЧМТ.

У пациентов с благоприятным исходом происходит нормализация осмолярности и натрия плазмы крови, уменьшаются проявления синдрома эндогенной интоксикации (нормализация температуры тела, снижение лейкоцитоза и ЛИИ, нормализация содержания креатинина, мочевины), происходит прирост амплитуды ЭЭГ. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечается статистически значимая тенденция к

гиперосмолярности (значительное увеличение содержания в плазме крови ионов натрия и гипергликемии), в динамике происходит нарастание показателей эндотоксикоза.

В сравнении с выжившими пациентами у пострадавших с неблагоприятным исходом существенно изменяется характер корреляционных связей между изученными клиническими показателями. При этом появляется сильная корреляционная связь между осмолярностью и концентрацией натрия ($r=0,95$, $p<0,0001$) и между осмолярностью и концентрацией хлора в плазме крови ($r=0,73$, $p<0,0001$). Также появляются средние по силе корреляционные связи между содержанием мочевины и осмолярностью плазмы ($r=0,57$, $p<0,0001$), между содержанием натрия в плазме и содержанием мочевины ($r=0,61$, $p<0,0001$), между содержанием креатинина и мочевины ($r=0,63$, $p<0,0001$). Установленные корреляционные связи подтверждают значимость электролитных нарушений и синдрома эндогенной интоксикации в развитии неблагоприятного исхода.

Использование комплекса диагностических мероприятий, ядром которого был контроль за состоянием системной гемодинамики с помощью методики неинвазивной биоимпедансометрии системой «КЕНТАВР», позволило очень точно оценить состояние исследуемых систем организма и осуществлять их своевременную коррекцию.

С помощью неинвазивного биоимпедансного мониторинга системой «КЕНТАВР» нами установлено, что у всех больных в остром периоде тяжелой ЧМТ имеется гиповолемиа, проявляющаяся тахикардией, сниженными показателями ударного объема, фракции выброса, сниженной преднагрузкой. У пострадавших с благоприятным исходом гиповолемиа компенсируется к 4-6-м суткам посттравматического периода. В тоже время при неблагоприятном исходе компенсировать гиповолемию не удается, а позднее 6-х суток к гиповолемии присоединяется сердечная недостаточность.

Корреляционный анализ показателей гемодинамики пострадавших с благоприятным и летальным исходом продемонстрировал существенное изменение характера корреляционных связей. У пациентов с благоприятным исходом обнаружены корреляционные связи между артериальным давлением – систолическим, диастолическим и средним, причем, сильная корреляционная связь отмечена между средним и систолическим артериальным давлением ($r=0,79$, $p<0,0001$). При неблагоприятном исходе усиливаются корреляционные связи между средним и систолическим артериальным давлением ($r=0,87$, $p<0,0001$), между систолическим и диастолическим давлением ($r=0,81$, $p<0,0001$), а также появляются новые корреляционные связи между давлением (систолическим, диастолическим и средним) и показателями центральной гемодинамики и функции сосудов.

У пострадавших с неблагоприятным исходом отмечено появление сильных корреляционных связей между ударным объемом сердца и сердечным индексом ($r=0,82$, $p<0,0001$), между ударным объемом и минутным объемом кровообращения ($r=0,79$, $p<0,0001$) и между ударным объемом и индексом доставки кислорода ($r=0,72$, $p<0,0001$). Также отмечено появление средних по силе корреляционных связей между индексом доставки кислорода и средним АД ($r=0,53$, $p<0,0001$), между индексом доставки кислорода и амплитудой пульсации аорты ($r=0,53$, $p<0,0001$), а между индексом доставки кислорода и Хиттер – индексом корреляционная связь была сильной ($r=0,72$, $p<0,0001$). Средние по силе корреляционные связи отмечены между амплитудой пульсации микрососудов и систолическим, диастолическим и средним АД. Все это свидетельствует о значимом влиянии нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода в развитии неблагоприятного исхода у пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Основной патофизиологический механизм возникновения и прогрессирования комы после тяжелой ЧМТ складывается из двух

взаимосвязанных процессов: расширение зоны отека и защитного противоотечного воздействия, наиболее ранним проявлением которого является изменение краниоспинального комплайнса. Количественным критерием взаимодействия этих процессов является уровень ВЧД. Вот почему в нашем исследовании использовалась методика спинальной манометрии с определением ВЧД, индекса «давление-объем» и краниоспинального комплайнса. У всех пострадавших с тяжелой ЧМТ исходно отмечалась ликворная гипертензия с низкими показателями индекса «давление-объем» и краниоспинального комплайнса. У пострадавших с благоприятным исходом снижение ликворного давления происходило к 5-7-м суткам после травмы, причем индекс «давление-объем» и краниоспинальный комплайнс оказались более чувствительными, отражая положительную динамику, начиная с 3-х суток. В исследовании Д.С.Доманского и др. (2004) показано, что снижение краниоспинального комплайнса ниже 1,1 – критическая величина, которая предшествует экспоненциальному нарастанию ВЧД.

Корреляционный анализ показал наличие только слабых связей между показателями гемодинамики, функциональной активности мозга, ВЧД и краниоспинальным комплайном у пострадавших с благоприятным исходом. У пострадавших с благоприятным исходом отмечены слабые положительные корреляционные связи между ВЧД и АД сист ($r=0,40$, $p<0,0001$), между ВЧД и АД диаст ($r=0,38$, $p<0,0001$) и между ВЧД и АД с ($r=0,29$, $p<0,004$) и слабые отрицательные корреляционные связи между краниоспинальным комплайном и АД сист ($r=-0,24$, $p<0,005$) и между краниоспинальным комплайном и АД диаст ($r=-0,21$, $p<0,01$). При неблагоприятном исходе между ВЧД, краниоспинальным комплайном и показателями кровообращения не было корреляционных связей. Обнаружение только слабых корреляционных связей свидетельствует о том, что ВЧД и функциональная активность мозга в остром периоде

тяжелой ЧМТ лишь частично определяются состоянием системной гемодинамики.

На основании полученных результатов целесообразность использования методов неинвазивного контроля кровообращения и малоинвазивного контроля внутричерепной дистензии у пострадавших с тяжелой ЧМТ может считаться обоснованной.

Совокупная оценка общего состояния, показателей гемодинамики, электрической активности головного мозга и внутричерепного давления позволила выявлять больных с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде.

У пациентов с неблагоприятным исходом (группа риска) при поступлении был более высокий уровень гликемии, низкие показатели амплитуды ЭЭГ, пульсации центрального (А рео) и периферического (А пал) сосудистых регионов, сниженные АД и краниоспинальный комплайнс, которые в процессе лечения практически не изменились. Через 3-5 суток после поступления у пациентов с неблагоприятным исходом показатели содержания общего белка, калия, эритроцитов, гемоглобина, показатель баллов по ШКГ, показатели ударного объема и преднагрузки (ДВНС), оксигенации (SpO_2) и индекс пациента становились более низкими, а показатели температуры, содержания лейкоцитов, лимфоцитов креатинина, мочевины, натрия и хлора, осмолярности, сердечного индекса и фракции выброса – более высокими в сравнении с пациентами с благоприятным исходом. Все это свидетельствует о возможности раннего выявления декомпенсации механизмов регуляции центральной гемодинамики и нарушения церебральной гемодинамики у пациентов с неблагоприятным исходом и объективном обосновании необходимости изменения тактики интенсивной терапии.

В ряде случаев (клинические примеры) это позволило после интенсификации лечения предотвратить ранее неизбежный исход:

вторичные нарушения микроциркуляции → генерализация системного ответа организма на травму → полиорганная недостаточность → смерть.

По нашим данным, наиболее информативными факторами риска летального исхода у пациентов с ЧМТ тяжелой степени является снижение показателей: 1) ударного объема сердца, 2) артериального давления, 3) амплитуды пульсации импеданса аорты и микрососудов, 4) насыщения артериальной крови кислородом, 5) снижение индекса пациента и 6) функциональной активности головного мозга.

На основании результатов анализа закономерностей развития благоприятного и неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ был разработан алгоритм диагностики и коррекции нарушений гемодинамики с использованием неинвазивной биоимпедансометрии системой «КЕНТАВР» (рис. 57).

Интересные результаты были получены при использовании этого алгоритма для оценки клинической эффективности применения стабизола в остром периоде у пациентов с тяжелой ЧМТ. Было установлено, что методика неинвазивной биоимпедансометрии позволяет диагностировать гиповолемию, ориентируясь на низкие значения ударного объема, минутного объема кровообращения, фракцию выброса, а также низкую амплитуду пульсации аорты. У пациентов на фоне введения стабизола отмечается рост ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, индекса доставки кислорода.

Это стало объективным подтверждением того, что использование стабизола в остром периоде ЧМТ позволяет эффективно корригировать гиповолемию. В результате у больных с лечением стабизолом отмечалось более раннее восстановление сознания и перевод на самостоятельное дыхание (с $9,5 \pm 5,6$ до $5,2 \pm 3,7$ суток; $p < 0,05$), сокращение сроков пребывания больных в отделении реанимации (с $15,6 \pm 5,6$ до $13,0 \pm 5,1$ суток; $p < 0,05$).

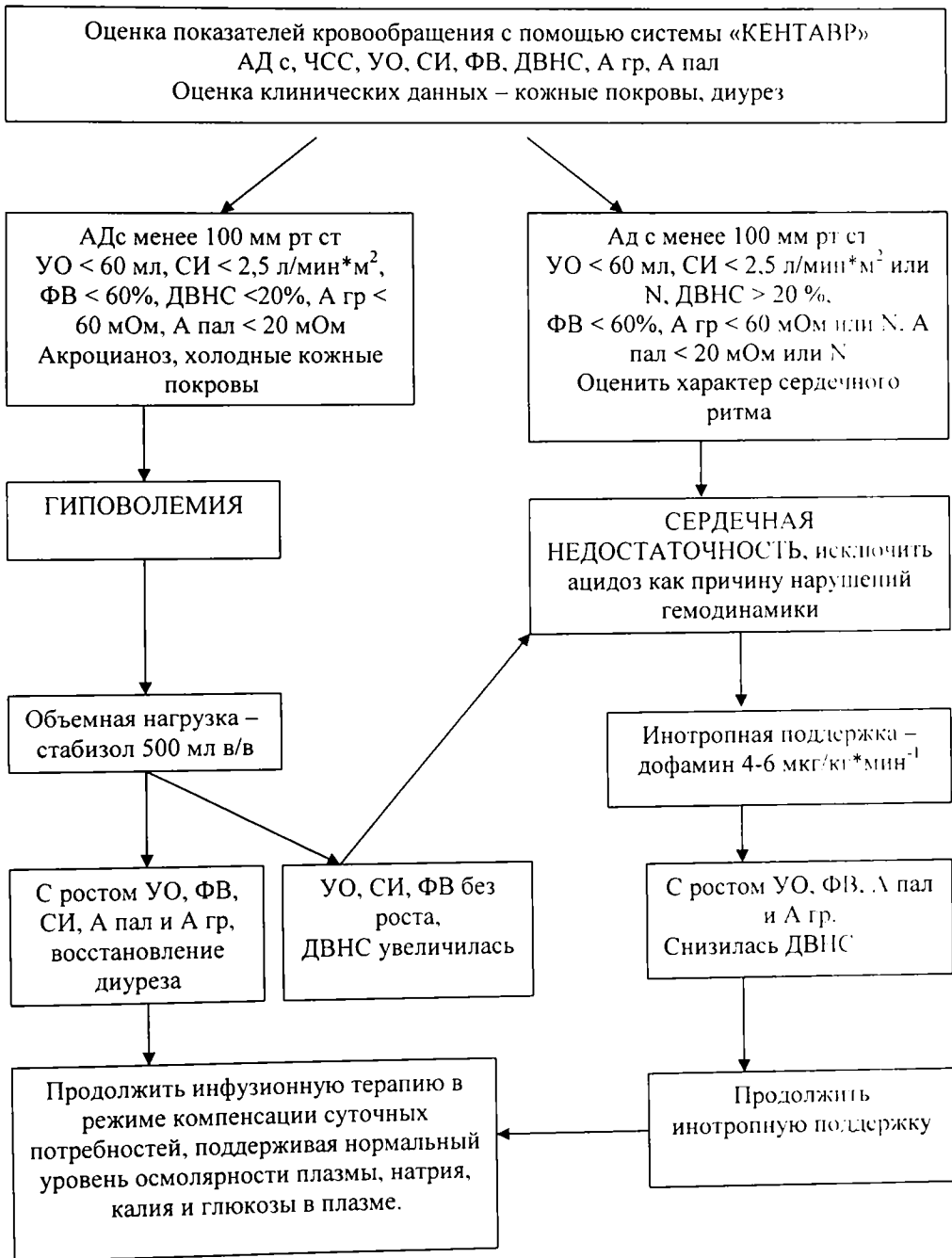


Рис. 57. Алгоритм коррекции нарушений геодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме.

Необходимо отметить, что в группе пациентов, которым в комплексное лечение включали инфузию стабизола, менее выраженные гемодинамические нарушения сопровождались некоторым увеличением ликворного давления и снижением краниоспинального комплайнса, что можно было рассматривать как признак уменьшения компенсаторных возможностей механизмов церебральной защиты. Не смотря на это, поэтапное динамическое наблюдение показало, что на фоне использования стабизола происходит более значительное увеличение комплайнса в ответ на равноценное уменьшение ликворного давления, чем в группе пациентов без стабизола. По данным корреляционного анализа, в группе со стабизолом была выявлена сильная стохастическая связь между комплайном и ликворным давлением ($r=-0,65$, $p<0,0001$), а без стабизола – слабая ($r=-0,25$, $p=0,002$). Полученные результаты подтверждают гипотезу о положительном эффекте стабизола, которые реализуется за счет увеличения объема циркулирующей жидкости и облегчения стабилизации ЦПД.

Интенсивная терапия больных с тяжелой ЧМТ часто требует применения высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси, что само по себе, в силу активации механизмов окислительного стресса, может привести к повреждению эритроцитов и даже нейронов мозга (Бабаян Е. и др., 2005). С целью нивелирования отрицательного действия кислорода нами использовался мексидол, который обладает доказанной антиоксидантной, мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также вазо- и реопротекторным действием. Мексидол воздействует практически на все звенья окислительного стресса. Он не имеет сродства к известным рецепторам, следовательно, диапазон его действия максимален (Девяткина Г.А. и др., 1999; Клебанов Г.И. и др., 2001; Смирнова И.Н. и др., 2006).

Все патогенетические звенья, на которые может воздействовать мексидол, в той или иной степени имеют место и при тяжелой ЧМТ

(Beaumont A. et al., 2000; Ghajar J., 2000; Kesler S.R. et al., 2000; Skell R.L. et al., 2000; Sanders M.J. et al., 2001; Bramlett H.M., Dietrich W.D., 2002).

Сопоставляя полученные данные, можно заключить, что мексидол является эффективным терапевтическим средством при комплексном лечении тяжелой ЧМТ. Резюмируя результаты собственных исследований, и учитывая данные литературы, с достаточной степенью уверенности можно утверждать об эффективном влиянии мексидола, прежде всего, как средства коррекции нарушений свободнорадикальных процессов, на метаболизм и микроциркуляцию головного мозга. Отсутствие побочных реакций, позитивная динамика течения заболевания позволяют рекомендовать включение внутривенного введения мексидола в остром периоде ЧМТ в качестве вспомогательного средства коррекции антиокислительной системы организма с обязательным контролем за ходом лечения.

У пациентов, прооперированных по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы, с помощью световой, электронной микроскопии и морфометрического анализа было определено состояние микрососудов и нейронов коры большого мозга в зоне первичного и вторичного повреждения головного мозга.

Обсуждение полученных результатов исследования в морфологическом разделе с позиций определения роли сосудистой стенки в антитромбогенной активности после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Нами установлено, что для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно сочетание дисфункции центральных звеньев системы РАСК, регулирующих ответ противосвертывающих систем крови на тромбинемия, активации свертывающих систем крови и снижения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки. Это приводит к развитию ДВС-синдрома у 98,8% обследованных, с блокадой микроциркуляторного русла, что реализуется на организменном уровне в

синдром ПОН, лежащий в основе процессов вторичного ишемического повреждения мозга (Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 2003).

К прогностически неблагоприятным критериям течения коагулопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы следует отнести: патологический тип ответа сосудистой стенки на транзиторную ишемию, сопровождающийся снижением активности фактора Виллебранда в динамике; стабильно низкую активность и/или снижение в динамике активности антитромбина III, фибринолитической активности плазмы и количества тромбоцитов; стабильно высокую концентрацию и/или повышение в динамике концентраций фибриногена и РФМК, в сочетании с состоянием гипокоагуляции по данным коагуляционных тестов.

Когулопатия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы характеризуется развитием следующих гемостазиологических синдромов: синдром снижения тромборезистентности сосудистой стенки; синдром повышения агрегационной активности тромбоцитов; синдром активации коагуляционного звена гемостаза; синдром повышения вязкости крови. Указанные синдромы наиболее выражены на 3-5-е сутки после травмы у пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы и сохраняются в течение всего периода исследования у пациентов с неблагоприятным исходом.

По данным литературы, сопровождающая ЧМТ вторичная ишемия и гипоксия приводят к дистрофическим изменениям, активации механизмов апоптоза и некроза, перестройке метаболизма эндотелиальных клеток, значительно искажают все функции эндотелиальной выстилки (Giese H. et al., 1995; Plateel M. et al., 1995). Кроме того, характерная для микроциркуляторных нарушений активация свободнорадикального перекисного окисления липидов становится причиной выраженного смещения в системе тромбоксан A_2 – простагландин в сторону увеличения синтеза тромбоксан A_2 и снижения синтеза простагландина (Неговский В.А. и др., 1987; Воинов А.Ю. и др., 2002; Семченко В.В. и др., 2003).

Наши данные также свидетельствуют о том, что при тяжелой ЧМТ существуют выраженные морфологические признаки дистрофических, некробиотических и некротических изменений всех компонентов сосудистой стенки не только в зоне первичного, но и зоне вторичного повреждения. Выявлены морфологические признаки значительного изменения агрегационных свойств клеток крови. Кроме того, часть клеток крови (преимущественно гранулоциты, тромбоциты, реже эритроциты), подвергалась полной или частичной деструкции, неизбежно сопровождающейся выделением в кровоток биологически активных веществ.

При выявленном нами характере и степени поражения сосудистой стенки утрачивалась изолирующая функция эндотелиоцитов, обнажался субэндотелиальный слой, оголялись коллагеновые волокна базальной мембраны, что способствовало активации фактора Хагемана, изменению заряда и дзета-потенциала сосудистого эндотелия (Баркаган З.С., 2000).

С другой стороны, инвагинации и микровыросты мембраны эндотелиоцитов замедляют кровоток, ухудшают реологические свойства крови. Все это заканчивается тем, что поврежденный участок сосудистой стенки теряет свою антитромбогенную активность и притягивает активированные тромбоциты. (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Federici C. et al., 1996).

Необходимо также учитывать то, что при ЧМТ происходит стимуляция и активация неповрежденных эндотелиальных клеток в результате действия тромбина, гистамина, лейкотриена С₄, фибриногена и других биологически активных веществ. Эти агонисты вызывают увеличение уровня свободного кальция в цитоплазме через инозитолтрифосфатзависимый механизм. Увеличение количества кальция активирует фосфолипазу А₂, что приводит к выделению арахидоновой кислоты из фосфолипидов плазматической мембраны. Как следствие –

увеличивается синтез и выделение простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995).

Простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор являются медиаторами, способными уменьшать тонус подлежащих гладкомышечных клеток и приводить к выраженной вазодилатации. С другой стороны, активированные эндотелиальные клетки способны продуцировать вещества, которые способствуют сокращению гладкомышечных клеток (эндотелин, тромбоцитарный фактор роста, фактор активации тромбоцитов), например под действием тромбина. Таким образом, активированные и стимулированные эндотелиальные клетки могут продуцировать как релаксанты, так и констрикторы (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Brenner B.M., Troy J.L., 1989; Gajkowska B., Viron A., 1997). Вероятно, именно это объясняет найденное нами в зоне вторичного повреждения неравномерное сужение и расширение сосудов коры большого мозга при тяжелой ЧМТ.

Появление при ЧМТ агонистов, вызывающих повышение концентрации свободного цитоплазматического кальция, кроме вазодилатации, приводит к сокращению эндотелиальных клеток и их отдалению друг от друга, усилению сосудистой проницаемости. Это Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая реакция происходит с участием киназы легкой цепи молекулы миозина. Увеличение сосудистой проницаемости структурно проявляется сокращением эндотелиальных клеток; реорганизацией цитоскелета и контактов этих клеток; повреждением эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой или отслойкой эндотелия без лизиса (Faraci F.M., Heistad D.D., 1998).

Определенную роль в повреждении сосудистой стенки при ЧМТ играют, вероятно, цитокины (через эффекторные системы клеток), нейтрофильные лейкоциты (радикалы кислорода, протеолитические ферменты), цитолитические Т-лимфоциты и лимфокинактивированные киллерные клетки (кислороднезависимые механизмы). При активации

вышеназванных механизмов поврежденные эндотелиальные клетки могут сокращаться или лизироваться, отделяться от подлежащей базальной мембраны, а значительная отслойка эндотелия без лизиса клеток под действием факторов эндотелиально-матриксного взаимодействия может приводить к обнажению сосудистой стенки (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995).

Структурные эквиваленты всех вышеперечисленных механизмов реактивных изменений, повреждения сосудистой стенки, а так же признаки усиления эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий выявлены и описаны нами при исследовании мозга пострадавших с тяжелой ЧМТ как возможные механизмы нарушения микроциркуляции.

Значительная лимфо-, моно-, лейкоцитарная инфильтрация поврежденных в момент ЧМТ и некротически измененных в результате вторичных нарушений микроциркуляции участков мозга связана с активацией механизмов воспаления. В этих участках эндотелий сосудов мозга, вероятно, становится более адгезивным и проницаемым для лейкоцитов (Lobb R.R., 1992; Faraci F.M., Heistad D.D., 1998).

Лейкоциты направляются к месту повреждения стимулированным эндотелием, который в области повреждения приобретают способность останавливать близко проходящие лейкоциты. После остановки в микроциркуляторном русле лейкоциты активируются, усиливается их контакт с эндотелием, они мигрируют сквозь сосудистую стенку и под действием хемоаттрактанта направляются к некротизированным зонам. Весь процесс осуществляется с помощью адгезивных молекул поверхности лейкоцитов (β 2-интегрины (CD11/CD18), L-селектины) и эндотелиальных клеток (иммуноглобулиновые рецепторы ICAM-1, ICAM-2, P/E-селектин), сопровождается последовательным усилением экспрессии этих адгезивных молекул, цитокинов (интерлейкины 1, 8, фактор некроза опухоли), аутокоиды (фактор активации тромбоцитов). Фактор активации тромбоцитов синтезируется после стимуляции эндотелиальных клеток

тромбином, гистамином, лейкотриеном C₄, располагается на поверхности мембраны в виде мембрано-связанного медиатора и обеспечивает адгезию гранулоцитов к эндотелиальным клеткам (Zimmerman G.A. et al., 1992; Federici C. et al., 1996; Faraci F.M., Heistad D.D., 1998).

Таким образом, выявленные нами морфологические изменения в зоне вторичного повреждения могут быть причиной нарушения проходимости микрососудов в остром периоде. Длительное существование подобных изменений на фоне нарушения механизмов регуляции системной и церебральной гемодинамики закономерно приведет к расширению зоны первичного повреждения и будет способствовать развитию неблагоприятного исхода.

С учетом результатов клинического и морфологического исследования нами был разработан оптимальный алгоритм лечения пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде. В его основу легли современные представления о патогенезе, закономерностях развития вторичных повреждений мозга и механизмах генерализации патологического процесса при тяжелой ЧМТ.

В процессе его применения решаются основные задачи лечения пациентов с ЧМТ – максимально возможная защита нейронов зон мозга с низким уровнем мозгового кровотока (зоны вторичного повреждения) путем включения в комплекс лечебных мероприятий препаратов, воздействующих на все патогенетические факторы вторичного ишемического повреждения мозга: 1) снижение энергетических потребностей мозга, 2) улучшение микроциркуляции, 3) восстановление ионного гомеостаза, 4) блокада механизмов перекисного окисления липидов, 5) стабилизация клеточных мембран, 6) увеличение уровня макроэргов, 7) смешанное ангиопротекторное, антигипоксическое и кардиопротективное действие, 8) улучшение реологических свойств крови, 9) нормализация системы гемостаза, 10) регулирование баланса про- и

антивоспалительных систем и 11) обеспечение коррекции механизмов иммунитета.

В качестве средств нейропротективной защиты особое внимание необходимо уделять поддержанию адекватной оксигенации артериальной крови, нормокарбии, гемодилюции, умеренной гипотермии, поддержанию нормогликемии, нормальной осмолярности, а также использованию препаратов для седации и нейровегетативной защиты. Это те средства защиты мозга, которые хорошо себя зарекомендовали и широко используются при проведении интенсивной терапии (Бабаян Е. и др., 2005; Царенко С.В., 2005).

Достижение положительного эффекта при использовании вышеназванного подхода происходит только на фоне правильной нейрохирургической тактики, проведения необходимой респираторной поддержки и устранения факторов, приводящих к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности, рациональной инфузионно-трансфузионной терапии, поддержания адекватного перфузионного давления. Подобное возможно только при постоянном мониторинге состояния основных систем жизнеобеспечения пациентов с тяжелой ЧМТ (Педаченко Е.Г., Федирко В.О., 1997; Коновалов А.Н. и др., 1998).

В результате применения вышеназванного комплекса мероприятий улучшаются показатели гемодинамики, доставки и утилизации O_2 , уменьшается степень повреждения эндотелиоцитов сосудистой стенки и восстанавливается ее антитромбогенный потенциал, снижается агрегационная активность тромбоцитов, прерывается активация коагуляционного каскада, восполняется система первичных антикоагулянтов и факторов прокоагулянтного звена, снижается вязкость крови, повышается фибринолитический потенциал крови и восстанавливается баланс про- и противовоспалительных цитокинов в поврежденном головном мозге. Все это в совокупности может обеспечить

гарантию более полноценного структурно-функционального восстановления головного мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ.

ВЫВОДЫ

1. Сохранение высокого уровня летальности при ЧМТ тяжелой степени во многом обусловлено несвоевременностью выявления начальных проявлений негативных изменений системной гемодинамики и церебрального кровообращения в остром посттравматическом периоде.

2. В динамике посттравматического периода у пациентов с благоприятным исходом происходит снижение осмолярности плазмы крови, нормализуется уровень натрия, уменьшаются проявления синдрома эндогенной интоксикации (нормализация температуры тела, снижение лейкоцитоза, нормализация креатинина, мочевины), происходит прирост амплитуды ЭЭГ. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечается тенденция к гиперосмолярности, гипергликемии, происходит нарастание показателей эндотоксикоза. В сравнении с выжившими пациентами у группы пациентов с летальным исходом существенно изменяется характер корреляционных связей между изученными общеклиническими показателями.

3. Методика неинвазивной биоимпедансометрии позволяет диагностировать гиповолемию, ориентируясь на низкие значения ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, а также низкую амплитуду пульсации импеданса аорты. С помощью этой методики в остром периоде у всех пострадавших с ЧМТ тяжелой степени зарегистрирована гиповолемия, проявляющаяся тахикардией, сниженными показателями ударного объема, фракции выброса, сниженной преднагрузкой. У пациентов с благоприятным исходом компенсация гиповолемии достигается к 4-6 суткам посттравматического периода. В то время как у пострадавших с неблагоприятным исходом компенсировать

гиповолемию не удастся, а позднее 6-х суток к гиповолемии присоединятся сердечная недостаточность.

4. У всех пациентов с ЧМТ тяжелой степени исходно имеет место ликворная гипертензия с низкими показателями индекса «давление-объем» и комплайнса. Снижение ликворного давления у больных с благоприятным исходом происходит к 5-7-м суткам посттравматического периода. У больных с благоприятным исходом индекс «давление-объем» и краниоспинальный комплайнс являются более чувствительными, отражая положительную динамику, начиная с 3-х суток после травмы.

5. Для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно сочетание снижения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и активации свертывающей системы крови, что приводит к развитию ДВС-синдрома у 98,8% пострадавших. У пациентов с благоприятным исходом проявления коагулопатии наиболее выражены на 3-5 сутки после травмы, а у пациентов с неблагоприятным исходом отмечаются в течение всего периода наблюдения. Развитие ДВС-синдрома с блокадой микроциркуляторного русла реализуется на организменном уровне в синдром ПОН, лежащий в основе процессов вторичного ишемического повреждения мозга.

6. МРТ позволяет визуализировать очаг повреждения мозга, определить его локализацию и распространенность, выявить наличие перифокального отека мозга, но характер гемодинамических нарушений при ЧМТ с помощью этого метода выявить невозможно. В остром периоде после ЧМТ в зоне ушиба и вокруг нее имеются выраженные нарушения структурно-функционального состояния головного мозга, имеются МРТ признаки выраженного отека-набухания и гемостазиологических нарушений.

7. Черепно-мозговая травма тяжелой степени приводит к активации дистрофических и некробиотических процессов в микрососудах зоны вторичного повреждения коры большого мозга, в результате которых

нарушается структурно-функциональная целостность сосудистого эндотелия, являющегося основным клеточным компонентом системы регуляции агрегатного состояния крови, и базальной мембраны, являющейся основой гематоэнцефалического барьера. В остром периоде преобладают обратимые структурно-функциональные нарушения всех компонентов ткани мозга, обусловленные вторичными микроциркуляторными изменениями. Системные реакции организма на повреждение (синдром системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, шок) способствуют усилению некробиотических изменений в зоне вторичного повреждения мозга.

8. Использование стабизола оказывает положительное влияние на общее состояние пациентов, увеличивает содержание лимфоцитов, снижает содержание сегментоядерных лейкоцитов, глюкозы, уменьшает СОЭ, способствует росту ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, индекса доставки кислорода, приводит к более значительному увеличению комплайенса. Это позволяет эффективно корригировать гиповолемию и мозговой кровоток, обеспечивает более раннее разрешение посттравматической энцефалопатии, восстановление сознания и сокращает сроки пребывания больных в отделении реанимации.

9. Острый посттравматический период сопровождается угнетением активности антиокислительной системы (АОС) организма. Низкая емкость АОС не может компенсировать резкую активацию процессов ПОЛ и истощается к 5-м суткам посттравматического периода. Использование препарата мексидол в дозе 1200 мг/сутки с 1-х суток после травмы предотвращает истощение АОС и, как следствие, чрезмерную активацию ПОЛ. Это способствует сохранению клеточных мембран и восстановлению некоторых базовых функций головного мозга.

10. Регистрация показателей центрального и периферического кровообращения, а также мониторинг функциональной активности мозга

до операции и в послеоперационном периоде с помощью системы «КЕНТАВР» позволяет выявить больных с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде. Для прогностической оценки времени наступления смерти после тяжелой ЧМТ прежде всего необходимо учитывать уровень преднагрузки, фракции выброса, амплитуды пульсации микрососудов, оксигенации, состояние симпатической нервной системы и функциональную активность головного мозга. Если эти показатели снижаются, то вероятность наступления смерти в первые 5 суток после травмы возрастает.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для контроля за состоянием больных в остром периоде ТЧМТ наряду с традиционными методиками необходимо использовать неинвазивный биоимпедансный мониторинг гемодинамики системой «КЕНТАВР». Эта система позволяет проводить в реальном режиме времени индивидуальную комплексную оценку показателей центральной и периферической гемодинамики, функции мозга, а также позволяет выявить больных с повышенным риском неблагоприятного исхода.

2. Наиболее информативными показателями для оценки риска летального исхода являются снижение следующих показателей: ударного объема сердца, артериального давления, амплитуды пульсации импеданса аорты и микрососудов, насыщение артериальной крови кислородом, снижение индекса пациента и функциональной активности головного мозга.

3. Метод ликворной манометрии с определением индекса «давление-объем» и краниоспинального комплайенса может быть рекомендован для оценки выраженности внутричерепной гипертензии и эффективности проводимой терапии.

4. Препарат «стабизол» в дозе 500 мл/сут. необходимо использовать для коррекции гиповолемии и предупреждения снижения церебрального перфузионного давления под контролем показателей центральной и периферической гемодинамики в остром периоде тяжелой ЧМТ.

5. Для предотвращения активации ПОЛ и истощения АОС целесообразно использовать мексидол в дозе 1200 мг/сут, начиная с первых суток посттравматического периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акшулаков С.К. Актуальные вопросы изучения эпидемиологии острого черепно-мозгового травматизма и его последствий в республике Казахстан / С.К. Акшулаков, В.П. Непомнящий // Здравоохран. Казахстана. – 1993. – № 3. – С. 31-33.
2. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов Г.И. [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Режим доступа: <http://medi.ru/pbmc/8810302.htm>.
3. Астахов А.А. Медленноволновые процессы гемодинамики как новое перспективное направление мониторинга в анестезиологии и реаниматологии / А.А. Астахов // III Всероссийская научно-практическая конф. с международным участием «Инжиниринг в медицине»: сборник научных трудов. – Челябинск, 2002. – С. 217-227.
4. Астахов А.А. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения / А.А. Астахов, И.Д. Бубнова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 152 с.
5. Балуда М.В. Медикаментозная коррекция антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: автореф. дисс. ... доктора мед. наук / М.В. Балуда – М. – 1993. – 54 с.
6. Баркаган З.С. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / З.С.Баркаган, А.П.Момот – Барнаул, 1998. – 126 с.
7. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З.С. Баркаган. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
8. Башкиров М.В. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия / М.В. Башкиров, А.Р. Шахнович, А.Ю. Лубнин // Российский журн. анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. - №1. – С. 42-47.
9. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической

реализации у больных с острой церебральной недостаточностью/ А.А. Белкин // Интенсивная терапия. – 2005. - №1(1). – С. 33-37.

10. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии / Н.Н. Боголепов. - М.: Медицина, 1979. - 167 с.

11. Боева Е.М. Врачебно-трудовая экспертиза, социально-трудовая реабилитация инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы / Е.М. Боева, Л.П. Гришина // Методические рекомендации для врачей ВТЭК. – 1991. – 22с.

12. Боровиков В. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере Для профессионалов/ В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2001. – 635 с.

13. Вахницкая В.В. Гипонатриемия в остром периоде черепно-мозговой травмы / В.В. Вахницкая, И.Н. Стороженко, А.В. Карзин // Материалы III съезда нейрохирургов России: сб. докл.- СПб, 2002. – С. 400-401.

14. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований / В.В. Власов – М.: Медицина, 1988. – 253 с.

15. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе / Т.А. Девяткина, Р.В. Луценко, Е.М. Важничая, Л.Д. Смирнов // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Режим доступа: <http://medi.ru/pbmc/8890309.htm>.

16. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства ./ А.Ф. Возиановб А.К. Бутенко, К.П. Зак К.П. – К.: Наукова думка, 1988. – 317 с.

17. Володина А.В. Электронномикроскопическое исследование капилляров в скелетной мышце после ее механического повреждения / А.В. Володина, О.М. Поздняков // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1985.- Т.100, N7.- С.111-114.

18. Гайтур Э. И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ...д-ра. мед. наук / Э.И. Гайтур. - М., 1999. - 34 с.

19. Гайтур Э.И. Нарушение осмотического гомеостаза у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / Э.И. Гайтур, А.А. Потапов, В.Г. Амчеславский // Материалы Всерос. научно – практической конф.: сб. докл.- Прокопьевск, 1996. - С. 112-113.
20. Ганнушкина И.В. Гемостазиологические изменения при редуцированном кровообращении в мозге / И.В. Ганнушкина // Актуальные проблемы гемостазиологии. – М.: Наука, 1981. – С. 197-203.
21. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.
22. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме / В.В. Семченко, А.Ю. Воинов, З.Ш. Голевцова, Н.В. Говорова, П.Н. Щербаков. – Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. – 168 с.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер с англ. / С. Гланц. – М.:Практика, 1998. – 459 с.
24. Горбунов В.И. Иммунологические аспекты процессов адаптации и компенсации в остром периоде черепно-мозговой травмы / В.И. Горбунов // Журн. вопросы нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 1992. – Т.1. – С. 27-29.
25. Гурвич А.М. Введение к дискуссии. Отек головного мозга. Ред. Г.И. Мchedlishvili / А.М. Гурвич. – Тбилиси, 1986. – С. 84-89.
26. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
27. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга / В.И. Черный, А.М. Кардаш, Г.А. Городник, В.Ф. Дроботько. – Киев: Здоровье, 1997. – 228 с.
28. Доманский Д.Б. Краниоспинальный комплайнс и внутричерепная гипертензия при коматозных состояниях / Д.Б. Доманской, А.А. Белкин, Б.Д. Зислин // Инжиниринг в медицине: материалы IV Всерос. конф.: сб. докл. - Челябинск, 2004.- С. 42-44.
29. Ермаков С.П. Потери трудового потенциала и оценка приоритетных проблем здоровья населения России / С.П. Ермаков, Ю.М. Комаров, В.Г. Семенов // Окружающая среда и здоровье населения России. Под ред. Фенебаха. ПАИМС. – М., 1995. – С. 3.35-3.44.

30. Жданов Г.Г. Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободнорадикальной теории/ Г.Г. Жданов, М.Л. Нодель // Вестн. интенсивной терапии. –1995. –№3. –С.7-11.

31. Заболотских И.Б. Нейроанестезиология и нейрореаниматологи с позиций фундаментальных наук: справочник / И.Б. Заболотских, Д.В. Болотников, Н.В. Заболотских. – Краснодар: Изд-во Кубанской медицинской академии, 2002. – 140 с.

32. Зайчик А.Ш. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: Элби-СПб., 1999. – 613 с.

33. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы / Е. Бабаян, В.Л. Зельман, Ю.С. Полушин, А.В. Щеголев // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №4. – с. 4-14.

34. Зербино Д.Д. Десеминированное внутрисосудистое свертывание крови / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич. – М.: Медицина, 1989. – 256с.

35. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность: руководство для врачей / А.П. Зильбер. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.

36. Зотов Ю.В. Очаги разможнения головного мозга / Ю.В. Зотов, Р.Д. Касумов, Исмаил Тауфик.– СПб, 1996. – 253 с.

37. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.

38. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. / Е.П. Иванов.– Минск: Беларусь, 1991. – 302с.

39. Кариев М.Х. Инвалидность при черепно-мозговой травме М.Х. Кариев // Актуальные вопросы черепно-мозговой травмы и другой ургентной патологии при повреждениях и заболеваниях нервной системы. – Красноярск, 1990. – С. 29-32.

40. Кармен Н.Б. Динамика процессов свободно-радикального окисления в спинномозговой жидкости пострадавших с травматическим повреждением центральной нервной системы / Н.Б. Кармен // Вестник интенсивной терапии. – 2005. - №3. – С. 27-30.

41. Квинтицкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга / Ю.Н. Квинтицкий-Рыжов. – Киев: Здоровье, 1988. – 184 с.
42. Киров М.Ю. Острое повреждение легких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, Э.В. Недашковский. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004. – 96 с.
43. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях / И.Н. Смирнова [и др.] // Электрон. мед. журн. – Режим доступа: http://www.neurology.ru/professional/latm2006_1.pdf.
44. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. В 2 т. Т. 1 / Под ред. А.Н. Коновалова – М.: Антидор, 1998. – 550 с.
45. Кондаков Е.Н. Тяжелая черепно-мозговая травма (функционально-структурный ореол очага разможжения мозга и варианты хирургии) / Е.Н. Кондаков, В.Б. Семенютин, Б.В. Гайдар. – СПб., 2001. – 213 с.
46. Коррекция артериальной гипертензии в практике интенсивной терапии больных с черепно-мозговой травмой и сосудистыми заболеваниями головного мозга / С.В. Царенко, В.В. Крылов, Д.Н. Тюрин, В.В. Лазарев, Д.Л. Цымляков // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №2. - С. 60-64.
47. Кровеносные капилляры интраорганных нервов скелетных мышц человека / А.М. Загребин, В.М. Чучков, А.В. Исаев, И.А. Исаева // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1986. - Т.91, №11. - С.34-40.
48. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
49. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в центральной нервной системе / Г.Н. Крыжановский // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т.127, N 3. – С. 244-247.
50. Кузьков В.В. Волюметрический мониторинг на основе транспульмональной термодилуции в анестезиологии и интенсивной

- терапии / В.В. Кузьков, М.Ю. Киров, Э.В. Недашковский // Анестезиология и реаниматология. - 2003. - №4. - С. 67 – 73.
51. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов / В.З. Ланкин // Украинский биохимический журн. -1984. -Т.56, №3. - С. 317-331.
52. Ларский Э.Г. Методы определения и метаболизм металлобелковых комплексов / Э.Г. Ларский // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Биохимия. - 1990. - Т.41. - С. 198.
53. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей / В.В. Лебедев, В.В. Крылов – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
54. Лебедева Р.Н. Некоторые аспекты патогенеза и перспективы лечения полиорганной недостаточности / Р.Н. Лебедева, Т.В. Полуторнова // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - №2. - С. 83-88.
55. Классификация последствий черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман., А.А. Потапов, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков// Неврологический журнал. - 1998. - Т. 3, № 3. - С. 12-14.
56. Люсов В.А. Лейкоцитарная регуляция системы гемостаза в норме и при патологии / В.А. Люсов, Д.Б. Утешев, И.В. Дюнов // Кардиология. - 1993. - №12. - С.75-78.
57. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология / А.Ю. Макаров. - Л., Медицина, 1984. - 216 с.
58. Механизмы неоваскулогенеза и его регуляция во взрослом организме / О.Ю. Гурина, В.В. Куприянов, А.О. Миронов, В.А. Миронов // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1985. - Т.88, №N1. - С.9-24.
59. Могучая О.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы среди взрослого населения, вопросы профилактики и научное обоснование организации лечебно- профилактической помощи в крупном городе (на модели Санкт- Петербурга): автореф. дис. ... канд. мед. наук. / О.В. Могучая. - С.Пб., 1993. - 23 с.
60. Молчанов И.В. Принципы интенсивной терапии изолированной черепно-мозговой травмы / И.В. Молчанов // Анестезиология и реаниматология. - 2002.- №3. - С. 12-17.

61. Мониторинг низких давлений / Б.Д. Зислин, А.В. Чистяков, А.А. Белкин, Е.М. Васильев, С.А. Бажанов // Вестник интенсивной терапии. – 2001. - №3. – С. 38-41.

62. Морган Д.Э. Клиническая анестезиология: книга 2-я : пер. с англ. / Д.Э. Морган, М.С. Михаил. // М. – СПб.: Издательство БИНОМ - Невский диалект, 2000. – 366 с.

63. Нарушения периферического звена эритрона как причина нормохромной анемии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Ю.В. Шуливейстров, О.Ф. Лыкова, Т.В. Конышева, С.В. Архипова // Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: материалы Всерос. конф.: сб. научн. тр. - Новокузнецк, 2003. – С. 196-201.

64. Неговский В.А. Актуальные вопросы реаниматологии / В.А. Неговский, В.В. Мороз //Анестезиология и реаниматология. – 1999. - №1. – С. 6 – 9.

65. Неговский В.А. Постреанимационная болезнь / В.А. Неговский, А.М. Гурвич, Е.С. Золотокрылина. - М.: Медицина, 1987.- 480 с.

66. Нейромониторинг – основа принятия оптимальных решений в нейрореаниматологии / С.В. Царенко [и др.] // ВИНТИ РАН: Информационный сборник: новости науки и техники: серия медицина. Новости анестезиологии и реаниматологии (медицина критических состояний). – 2004. - №1. – С. 2-7.

67. Никифорова Н.В. Регуляторная и защитная функции гематоэнцефалического барьера при критических состояниях у пострадавших с черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Никифорова. – Москва, 2004. – 47 с.

68. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель / В.С. Новиков. – СПб., 1996. – 276 с.

69. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габассов, Е.Г. Попов, И.Ю. Гаврилов и др.// Лаб. Дело - 1989. - №10. - С. 15 - 18.

70. О возможных механизмах нарушения фибринолиза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Ю.А. Чурляев [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 1996. - №1. – С. 37-39.
71. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. - 224 с.
72. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения / А.Р. Колтовер, Н.В. Верещагин, И.Г. Людковская, В.А. Моргунов. - М., Медицина, 1975. - 255 с.
73. Паттерны гемодинамики и метаболизма кислорода при смерти мозга вследствие черепно-мозговой травмы / В.К. Шумейкер [и др.] // Электрон. мед. журн. – Режим доступа: http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_3_2002/zelman.htm.
74. Полушин Ю.С. Принципиальные подходы в оценке компенсаторных реакций при тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме / Ю.С. Полушин, А.В. Щеголев // Материалы III съезда нейрохирургов России: сб. докл. – СПб., 2002. – С. 430-431.
75. Прогноз тяжелой черепно-мозговой травмы / С.В. Астраков, С.С. Рабинович, Е.В. Чухно, И.П. Верещагин // Материалы VIII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов: сб. докл. – Омск, 2002. – С. 93.
76. Равуссин П. Анестезия при внутричерепных операциях / П. Равуссин // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: освежающий курс лекций. - Архангельск, 1995. – С. 166-171.
77. Рациональная организация – основа церебропротекции С.В. Астраков, Е.В. Чухно, В.И. Ярошно, С.С. Рабинович, И.П. Верещагин //Материалы III съезда нейрохирургов России: сб. докл. – СПб., 2002. – С. 396-397.
78. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. - 305с.
79. Родионов К.К. Многолетний опыт лечения ЧМТ / К.К. Родионов, Ф.А. Гургин, А.И. Трохачев// Сб.: Нейротравматология. – Л.: ЛНХИ им. проф. А.Л. Поленова. – 1990. – С. 7-10.

80. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности / А.И. Ройтбак. - СПб.: 1993, - 352 с.

81. Рыбаков Г.Ф. Черепно-мозговая травма (клиника, диагностика, лечение) / Г.Ф. Рыбаков. – Владикавказ: СОГУ, 1992. – 192 с.

82. Садчиков Д.В. Мексидол в терапии критических состояний: пособие для врачей анестезиологов-реаниматологов реанимационных отделений и палат интенсивной терапии / Д.В. Садчиков, Т.Н. Куликова, И.В. Лопатин, Л. Д. Жильцов. – 2005. – Режим доступа: http://www.voed.ru/mexidol_in_critic_sost.htm.

83. Семченко В.В. Перифокальная зона при черепно-мозговой травме как потенциальный источник дополнительных повреждений мозга / В.В. Семченко, П.Е. Повилайтис, С.С. Степанов, П.Н. Щербаков // Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: материалы Всерос. конф.: сб. научн. тр. - Новокузнецк, 2003. – С. 165-170.

84. Семченко В.В. Постаноксическая энцефалопатия / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Г.В. Алексеева. – Омск: Омская областная типография, 1999. – 448 с.

85. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко, В.О. Бицадзе, С.В. Макаров. – М.: Триада-Х, 2002. – 496 с.

86. Смертность при острой черепно-мозговой травме / Э.Д. Лебедев, И.В. Поляков, И.В. Могучая и др. // Нейроанестезиология и интенсивная терапия. – Л.: ЛНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1991. – С. 84-88.

87. Соколов В.А. Множественные переломы и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 512 с.

88. Томассино К. Водно-электролитный баланс у нейрохирургического больного / К. Томассино // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: освежающий курс лекций. – Архангельск, 1998. - С. 210-213.

89. Тютрин И.И. Тромбоопасность в клинической онкологии. Диагностика и коррекция / И.И. Тютрин - Томск, 1987. - 208 с.

90. Угрюмов В.М. Регуляция мозгового кровообращения / В.М. Угрюмов, С.И. Теплов, Г.С. Тиглиев. – Л.: Медицина, 1984. – 135 с.
91. Умарова Х.С. Черепно-мозговой травматизм у взрослого населения г. Ташкента / Х.С. Умарова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1991. – 21 с.
92. Хлуновский А.Н. Концепция болезни поврежденного мозга (методологические основы) / А.Н. Хлуновский, А.А. Старченко. - СПб., 1999. – 253 с.
93. Хэм А. Гистология: Пер. с англ / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир. 1983. – Т.3. – С. 163-237.
94. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 352 с.
95. Царенко С.В. Современные подходы к интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – №2. – С.45-49.
96. Черний В.И. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях/ В.И. Черний, П.Н. Кабанько, И.В. Кузнецова // Киев: Здоровье, 2001. – 425 с.
97. Чурляев Ю.А. Нарушения в системе гемостаза при черепно-мозговой травме и их коррекция / Ю.А. Чурляев, В.В. Мороз, Н.Н. Епифанцева. – Москва: Типография, 2003. – 164 с.
98. Шмидт Р.Ф. Физиология человека: пер. с англ./ Р.Ф. Шмидт, Г. Тевс. - М.: Мир, 1985. – 272 с.
99. Шогам И.И. Значение сосудистого фактора в формировании отдаленных последствий закрытых ЧМТ: обзор / И.И. Шогам, И.З. Речицкий, Г.Ф. Череватенко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 6. – С. 117-122.
100. Ярцев В.В. Основные эпидемиологические показатели острой ЧМТ среди городских жителей (отравсвая научно-техническая программа) / В.В. Ярцев, В.П. Непомнящий, С.К. Акшулаков // Вопросы нейрохирургии. – 1995. - №1. - С. 37–40.

101. Adelson P.D. Blood brain barrier permeability and acute inflammation in two models of traumatic brain injury in the immature rat: a preliminary report / P.D. Adelson, M.J. Whalen, P.M. Kochanek // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. – 1998. – V.71. – P. 104-106.

102. Adenovirus-mediated transfer of tissue-type plasminogen activator gene to human endothelial cells / Y. Sugawara [et al.] // *Surgery* - 1997. - Vol.122, №1. - P.91-100.

103. Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion / S. Islekkel, H. Islekkel, G. Guner, N. Ozdamar // *Res. Exp. Med. (Berl)*. – 1999. – Vol.199, №3. – P.167-176.

104. Annegers J.F. The risks of epilepsy after traumatic brain injury / J.F. Annegers, S.P. Coan // *Seizure*. – 2000. – Vol.9, №7. – P. 453-457.

105. Antioxidants attenuate acute toxicity of tumor necrosis factor- α induced by brain injury in rat / V. Trembovler [et al.] // *Interferon Cytokine Res.* – 1999. – V.19, N7. – P.791-795.

106. Aslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aslid, K.F. Lindengaard. - In Aslid R. (ed) *Transcranial Doppler sonography*. - Springer, Vienna, New York, 1986. - P. 60-85.

107. Association of the cytoplasmic domain of intercellular-adhesion molecule-1 with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and beta-tubulin / C. Federici, L. Camoin, M. Hattab, A.D. Strosberg, P.O. Couraud // *Eur. J. Biochem.* -1996. -Vol.238, №1. -P.173-180.

108. Aucoin P.J. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infection / Aucoin P.J. [et al.] // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80. – P. 369-376.

109. Avellino A.M. Management of acute head injury/ A.M. Avellino, A.M. Lam, H.R. Winn // In textbook of Neuroanesthesia with neurosurgical perspectives. Ed. M.S. Albin, Aslid R., Lindengaard KF. Cerebral hemodynamics. // In Aslid R. (ed) *Transcranial Doppler sonography*. Springer, Vienna; New York, 1986. – P. 60-85.

110. Ayata C. Ischaemic brain edema / C. Ayata, A.H Ropper // J. Clin. Neurosc. – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 113-124.
111. Bashore T.R. Older age, traumatic brain injury, and cognitive slowing: some convergent and divergent findings / T.R. Bashore, K.R. Ridderinkhof // Psychol Bull. - 2002. - Jan; 128 (1). - P. 151-198.
112. Bazan N.G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression / N.G. Bazan, E.B. Turco, G. Allan // J. Neurotrauma. – 1995. – Vol.12, №5. – P. 791-814.
113. Beer R. Expression of Fas and Fas ligand after experimental traumatic brain injury in the rat / R. Beer, G. Franz, M. Schopf // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 669-677.
114. Belanger H.G. Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: a meta-analysis / H.G. Belanger, G. Curtiss, J.A. Demery, B.K. Lebowitz, R.D. Vanderploeg // J. Int. Neuropsychol. Soc. – 2005. - May; 11(3). - P. 215-217.
115. Belzberg H. Methods and concepts for noninvasive cardiac output measurements / H. Belzberg, W.C. Shoemaker // Curr. Opinion in Crit. Care. – 1997. – Vol. 3. – p. 238-242.
116. Berney J. Paediatric head trauma: influence of age and sex. / J. Berney, J. Favier, A.C. Froidevaux // I. Epidemiology Childs Nerv. Syst. – 1994. – Vol. 10, №8. – P. 509-516.
117. Berre J. Cerebral CO₂ vasoreactivity evaluation with and without changes in intrathoracic pressure in comatose patients / J. Berre, J.J. Moraine, C. Melot // J. Neurosurg – Anesthesiol. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 70-79.
118. Biegelsen E.S. Endothelial function and atherosclerosis / E.S. Biegelsen, J. Loscatzo // Coron. Artery. Dis. – 1999. – Vol. 10, № 4. – P. 241-256.
119. Bing R. An estimation the residual volum of blood in the right ventricle and diseased heart in vivo / R. Bing, R. Heimbecker, W. Falholt // Am. Heart J. – 1951. – Vol. 42. – P. 483.
120. Bingham W.F. The limits of cerebral dehydration in the treatment of head injury / W.F. Bingham // Surg. Neurol. - 1986. - Vol. 25. – P. 340.

121. Boswell J.E. Prevalence of traumatic brain injury in an ED population/ J.E. Boswell, M. McErlean, V.P. Verdile // *Am. J. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 20, №3. – P. 177-180.
122. Bouma G.L. Cerebral blood flow in severe clinical head injury/ G.L. Bouma, J.P. Muizelaar // *New Horiz.: Sci. Pract. Acute Med.* – 1995. – Vol. 3. – P. 384 -394.
123. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / B.C. White [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 179, № 1-2. – P. 1-33.
124. Brenner B.M. Endothelium-dependent vascular responses: mediators and mechanisms / B.M. Brenner, J.L. Troy, B.J. Baltermann // *J. Clin. Invest.* – 1989. –Vol.84. – P. 1373-1379.
125. Bried I.M. Medical and economic parameteresog motorcycle injured trauma / I.M. Bried, F.A. Cordasco, R. G. Volz // *Clin. Ortop.* – 1987. – V.223. – P. 144-150.
126. Cardiovascular response to severe head injury / G.L. Clifton [et al.] // *J. Neurosurg.* - 1983. - Vol. 59, № 3. - P. 447-451.
127. Chapman S.B. Discussion of developmental plasticity: factors affecting cognitive outcome after pediatric traumatic brain injury / S.B. Chapman, L. McKinnon // *J. Commun. Disord.* – 2000. – Vol.33, №4. – P. 333-344.
128. Chen Y. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits / Y.Chen [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 1996. – Vol.13, №10. – P. 557-568.
129. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients / Cherubini A. [et al.] // *Stroke* – 2000. –Vol.31, № 10. – P. 2295-2300.
130. Choi D.W. Calcium and excitotoxic neuronal injury/ D.W Choi // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 15, №747. – P. 162-171.
131. Choi D.W. Calcium: still center – stage in hypoxic – ischemic neuronal death / D.W Choi // *Trends Neurosci.* – 1995. – Vol. 18, №2. – P. 58-60.

132. Choi D.W. Ischemia – induced neuronal apoptosis / D.W Choi // *Curr. opin. Neurobiol.* – 1996. – Vol.6, №5. – P. 667-672.

133. Choi D.W. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic – ischemic neuronal death / D.W. Choi, S.M. Rothman // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1990. – Vol. 13. – P. 171-182.

134. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants / J.A. Clemens // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol.28, №10. – P.1526-1531.

135. Clients' perspectives on problems many years after traumatic brain injury / S. Dean, A. Colantonio, G. Ratcliff, S.Chase // *Psychol. Rep.* – 2000. – Vol.86, N2. – P. 653-658.

136. Clifton G.L. Cardiovascular and metabolic responses to severe head injury / G.L. Clifton, C.S. Robertson, R.G. Grossman // *Neurosurg. Rev.* - 1989. - Vol. 12 (Suppl. 1). - P. 465–473.

137. Clinical trials in head injury / R.K. Narayan [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2002. – Vol.19, №5. – P.503-557.

138. Closed head injury in the rat induces whole body oxidative stress: overall reducing antioxidant profile / E. Shohami [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 1999. – Vol.16, №5. – P. 365-376.

139. Cold G.E. Cerebral autoregulation in unconscious patients with brain injury / G.E. Cold, F.T. Jensen // *Acta Anaesth. Scand.* – 1978. – Vol. 22. – P.270-280.

140. Cold G.E. The cerebrovascular CO₂-reactivity during the acute phase of brain injury / G.E. Cold, F.T. Jensen, R. Malmros // *Acta Anaesth. Scand.* – 1977. – Vol. 21. – P. 222-231.

141. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head – injured patients / M. Sheinberg [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 76. – P. 212-217.

142. Contribution of NO/ONOO- pathway to the deleterious effect of traumatic brain injury in mice / C. Mesenge [et al.] // *Drug Discov. Today.* – 2000. – V. 5, N9. – P.432-433.

143. Cooperation of heparin with other angiogenetic effectors/ V. Chiarugi [et al.] // *Int. J. Tissue React.* - 1986. - Vol.8, №2. - P.129-133.
144. Davis A.E. Mechanisms of traumatic brain injury: biomechanical, structural and cellular considerations / A.E. Davis // *Crit Care Nurs Q.* – 2000. - Nov; 23(3). – P. 1-13.
145. De Salles A.A. Hyperglycemia, CSF latic acidosis, and CBF in severely head – injured patients / A.A. De Salles, J.P. Muizelaar, H.T. Young // *Neurosurgery.* - 1987. - Vol. 21, № 1. - P. 45 – 50.
146. Differential regulation of the constitutive and inducible nitric oxide synthase mRNA by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat / S.F. Liu [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1996. – V.24. – P. 1219-1225.
147. Distribution and analysis of surface charge on brain endothelium in vitro and in situ / W.L. Dos-Santos, J Rahman., N. Klein, D.K. Male // *Acta Neuropathol. Berl.* -1995. -Vol.90, №3. - P. 305-311.
148. Does ischemia with reperfusion lead to oxidative damage to proteins in the brain? / J. Folbergrova [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol.13. –P. 145-152.
149. Dominiko K.B. Pathofysiology of head injury: secondary systemic effects / K.B. Dominiko // In: *Anesthetic manangement of acute head injury.* Ed. A.M. Lam. McGraw – Hill. - 1992. - P. 25-58.
150. Doppenberg E.M. Clinical trials in traumatic brain injury: lessons for the future / E.M. Doppenberg, S.C. Choi, R. Bullock // *J Neurosurg Anesthesiol.* - 2004. - Jan; 16(1). – P. 87-94.
151. Early and late systemic hypotension as frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank / Chesnut R.M. [et al.] // *Acta Neurochir.* – 1993. - Vol. 59. – P. 121-125.
152. Early blood-brain barrier changes in rat following transient complete cerebral ischemia induced by cardiac arrest / R. Pluta [et al.]// *Brain Res.* - 1994. - Vol. 633. - P. 41-52.

153. Effect of mechanogated membrane ion channel blockers on experimental traumatic brain oedema / R. Vaz [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* (Wien). – 1998. – V. 71. – P 212-214.

154. Effects of closed head trauma and lipopolysaccharide on body temperature, brain tissue water content, and PGE2 production in rats / Y. Shapira [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 1998. – V. 10, №2. – P. 94-100.

155. Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke / Y. Lampl [et al.] // *Stroke.* - 1997. - Vol.28, N10. - P.1951-1955.

156. Faraci F.M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F.M. Faraci, D.D. Heistad // *Physiological reviews.* – 1998. – Vol. 78, №1. – P. 53-98.

157. Fearnside M.R. Head Injury. Epidemiology / M.R. Fearnside, D.A. Simpson // Edited by P. Reilly and R. Bullock. – London, 1997. – P. 3-23.

158. Feinstein A. Mild traumatic brain injury: the silent epidemic / A. Feinstein, M. Rapoport // *Can J. Public Health.* – 2000. – V.91, №5. – P. 325-326.

159. Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death / G. Fiskum // *J. Neurotrauma.* - 2000. - Oct;17(10). – P. 843-55.

160. Folkerth R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy / R.D. Folkerth // *J. Child. Neurol.* – 2005. - Dec; 20(12). – P. 940-946.

161. Frank M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / M. Frank, F. Heistad, D. Heistad // *Physiological reviews.* – 1998. – V.78, N1. – P. 53-97.

162. Freeman B.A. Free radicals and tissue injury / B.A. Freeman, J. D. Crapo // *Lab. Invest.* –1982. –Vol.47. –P. 412-426.

163. Frencham K.A. Neuropsychological studies of mild traumatic brain injury: a meta-analytic review of research since 1995 / K.A. Frencham, A.M. Fox, M.T. Maybery // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* - 2005. - Apr; 27(3). – P. 334-51.

164. Frost E.A.M. The physiopathology of respiration in neurosurgical patients / E.A.M. Frost // J. Neurosurg. - 1979. - Vol.50. - P.699 – 708
165. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury / M. Gaetz // Clin Neurophysiol. 2004. - Jan; 115(1). - P. 4-18.
166. Gahm C. Nitric oxide synthase expression after human brain contusion / C. Gahm, S. Holmin, T. Mathiesen // Neurosurgery. – 2002. – V.50, №6. – P.1319-1326.
167. Gajkowska B. Protracted elevation of endothelin immunoreactivity in hypothalamo-neurohypophyseal system after ischemia / B. Gajkowska, A. Viron // Folia Neuropathol. - 1997. - Vol.35, №2. - P.107-114.
168. Ghajar J. Traumatic brain injury / J. Ghajar // Lancet. – 2000. – Vol.356, №9233. – P. 923-929.
169. Giese H. Effect of MK-801 and U83836E on a porcine brain capillary endothelial cell barrier during hypoxia / H. Giese, K. Mertsch, I.E. Blasig // Neurosci. Lett. - 1995. -Vol. 191, №3. -P.169-172.
170. Go K.G. Cerebral pathophysiology / K.G. Go // Elsevier, 1991. – P. 55., Monroe Secundus. Observation on the structures and functions of the nervous system. Creech and Johnson, Edinburgh. 1783.
171. Golding E.M. Sequelae following traumatic brain injury. The cerebrovascular perspective / E.M. Golding // Brain Res. Rev. – 2002. - Feb; 38(3). – P. 377-388.
172. Hall E.D., Braughler J.M. Free radicals in CNS injury [Review] / E.D. Hall, J.M. Braughler // Research Publications Association for Research in Nervous & Mental Disease. – 1993. – V. 71. – P. 81-105.
173. Harris B.H. The immune response to trauma / B.H. Harris, J.A. Gelfand // Semin. Pediatr. Surg. – 1995. –Vol.4, №2. – P.77-82.
174. Hausmann R. The time course of the vascular response to human brain injury an immunohistochemical study / R. Hausmann, P. Betz // Int. J. Med. – 2000. – V.113, №5. – P. 288-292.
175. Henry J.D. Meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury/ J.D. Henry, J.R.A. Crawford // Neuropsychology. – 2004. - Oct; 18 (4) - P. 621-628.

176. Holmin S. Intracerebral administration of interleukin -1 delta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic oedema / S. Holmin, T. Mathiesen // J. neurosurg. – 2000. – Vol. 921. – P. 108 – 120.
177. Human albumin influences the expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in vitro / B. Nohe [et al.] // Brit. J. of Anaesthesia. – 1997. – Vol.78. – P.183.
178. Hydroxyethylstærke beim ARDS / A.N. Lagner [et al.] // – Intensivmed. – 1990. – Vol.27. – P.201-203.
179. Hypoxia increases the susceptibility to oxidant stress and the permeability of the blood-brain barrier endothelial cell monolayer / M. Plateel [et al.]// J. Neurochem. - 1995. - Vol.65, №5. - P.2138-2145.
180. Hyprtgycemia and neurological outcome in patients with head injury/ A.M. Lam [et al.] // J. Neurosurg. – 1991. - Vol.75, № 4. – P. 545 – 551.
181. In vivo and ex vivo evaluation of the antithrombogenicity of human thrombomodulin immobilized biomaterials / A. Kishida [et al.] // ASAIO J. - 1995. -Vol.41, №3. - P.369-374.
182. Influence of hyperventilation on brain tissue – pO₂, pCO₂, and pH in patients with intracranial hypertension / G.H. Schneider [et al.] // Acta Neurochir. Suppl. Wien. – 1998. – Vol.71. – P. 62-65.
183. Intentional traumatic brain injury: epidemiology, risk factors, and associations with injury severity and mortality / A.K. Wagner [et al.] // J. Trauma. – 2000. – Vol.49, №3. – P. 404-410.
184. Intranuclear localization of apoptosis-inducing factor (AIF) and large scale DNA fragmentation after traumatic brain injury in rats and neuronal cultures exposed to peroxynitrite / X. Zhang [et al.] // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 82, №1. – P. 181-191.
185. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury / D.J. Graham [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Pshych. - 1989. - Vol. 52. - P. 346-350.
186. Kennedy M.R. Accuracy of metamemory after traumatic brain injury: predictions during verbal learning / M.R. Kennedy, K.M. Yorkston // J. Speech Lang Hear Res. – 2000. – Vol.43, N5. – P. 1072-1086.

187. Kesler S.R. SPECT, MR and quantitative MR imaging: correlates with neuropsychological and psychological outcome in traumatic brain injury // S.R. Kesler, H.F. Adams, E.D. Bigler // *Brain Inj.* – 2000. – Vol.14, №10. – P. 851-857.
188. Kulkarni M. Superoxide generation links nociceptin/orphanin FQ (NOC/oFQ) release to impaired N-methyl-D-aspartate cerebrovasodilation after brain injury / M. Kulkarni, , W.M. Armstead // *Stroke.* – 2000. – V.31, N8. – P. 1990-1996.
189. Lawson H.C. The volume of blood – a critical examination of methods for its measurement / H.C. Lawson // *Handbook of physiology, 2, Circulation.* – 1962. – Vol. 1, №2. – P. 23-49.
190. Leker R.R. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities / R.R. Leker, E. Shohami // *Brain Res. Rev.* – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 55-73.
191. Lewen A. Free radical pathways in CNS injury / A. Lewen, P. Matz, P.H. Chan // *J. Neurotrauma.* – 2000. – V. 17, № 10. – P. 871-890.
192. Lipid peroxidation and oedema in experimental brain injury: comparision of treatment with methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E / R.K. Koc [et al.] // *Res. Exp. Med. (Berl).* – 1999. – Vol. 19, № 1. – P. 21-28.
193. Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia / Y. Kinuta [et al.] // *J. Neurosurg.* - 1989. - Vol.71. - P.421-429.
194. Lobb R.R. Integrin-immunoglobulin superfamily interactions in endothelial-leukocyte adhesion. *Adhesion: Its Role in Inflammatory Disease* / R.R. Lobb; Eds. by J.M. Harlan, D.Y. Liu, W.H. Freeman. – New York. 1992.- 345 p.
195. Luscher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – V. 20, №11. – P. 11-13.
196. Marmarou A. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system / A. Marmarou, K. Shulman, J. La MORGESSE // *J. Neurosurg.* – 1976. – Vol. 43. – P. 523-534.

197. Marmarou A. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients / A. Marmarou, P.P. Fatouros, P. Barzo // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93, №2. – P. 183-193.
198. Matjasko M.J. Multisystem sequelae of severe head injury// In: *Anesthesia and Neurosurgery*. Eds. J.E. Cottrell, D.S. Smith. Mosby., 1994. - P. 685 – 712.
199. McGraw J. Modulating astrogliosis after neurotrauma/ J. McGraw, G.W. Hiebert, J.D. Steeves // *J. Neurosci. Res.* - 2001. - Jan 15; 63 (2). – P. 109-115.
200. Medical complications of head injury / H.H. Kaufman [et al.] // *Med. Clin. N. Am.*. - 1993. - V. 77, №1. - P. 43 – 60.
201. Meythaler J.M. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury / J.M. Meythaler [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001. - Oct; 82 (10). – P. 1461-1471.
202. Miller J.D. Intracranial volume-pressure studies in patients with head injury / J.D. Miller, J.D. Pickard // *Injury.* – 1974. – Vol. 5. – P. 265-269.
203. Mood and behavioural disorders following traumatic brain injury: clinical evaluation and pharmacological management / C. Perino [et al.] // *Brain Inj.* – 2001. – Vol. 15, №2. – P. 139-148.
204. Moreno-Flores M.T. Polymorphonuclear leukocytes in brain parenchyma after injury and their interaction with purified astrocytes in culture / M.T. Moreno-Flores, P. Bovolenta, M. Nieto-Sampedro // *Glia.* – 1993. – V. 7, №2. – P. 146-157.
205. Muizelaar J.P. Overview of monitoring of cerebral blood flow and metabolism after severe head injury / J.P. Muizelaar, M.Z. Schroder // *Can. J. Neurol. Sci.* - 1994. – Vol. 21, Suppl. №90. - P. 6 – 11.
206. Multicenter trial of a new thoracic electric bioimpedance device for cardiac output estimation / W.C. Shoemaker [et al.] // *Crit.Care Med.* – 1994. - Vol. 22. – P. 1907-1912.
207. Neumar R.W. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury/ R.W. Neumar // *Ann. Emerg. Med.* – 2000. – Vol.36, №5. – P. 483-506.

208. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium / G.J. Zipfel, D.J. Babcock, J.M. Lee, D.W. Choi // *J. Neurotrauma*. – 2000. – Vol.17, №10. – P. 857-869.
209. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium / G.J. Zipfel, D.J. Babcock, J.M. Lee, D.W. Choi // *J. Neurotrauma*. – 2000. – Oct; 17(10). – P. 857-69.
210. Neuronal death in newborn striatum after hypoxia-ischemia is necrosis and evolves with oxidative stress / L.J. Martin [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2000. – Vol.7, №3. – P.169-191.
211. Neuropsychological predictors of distress following traumatic brain injury / R.L. Skell [et al.] // *Brain Inj.* – 2000. – Vol.14, №8. – P. 705-712.
212. New pharmacologic strategies for acute neuronal injury / M.S. Luer [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 1996. – V. 16, №5. – P. 830-848.
213. Noninvasive estimations of cardiac output and circulatory dynamics in critically patients / C.C.J. Wo [et al.] // *Curr. Opinion in Crit. Care*. – 1995. – Vol.1. – P. 211-218.
214. Ommaya AK, Goldsmith W, Thibault L. Biomechanics and neuropathology of adult and paediatric head injury // *Br. J. Neurosurg.* – 2002. – Jun; 16(3). – P.220-242.
215. Oxygen radicals in cerebral ischemia / C.W. Nelson [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – V. 263. – P. 1356-1362.
216. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes / S. Rollins, E. Perkins, G. Mandybur, J.H. Zhang // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 954, №1. – P. 41-49.
217. Paramore C.G. Relative risk of ventriculostomy infections and morbidity / C.G. Paramore, P.A. Turner // *Acta Neurochir.* – 1994. – Vol. 127. – P. 79-84.
218. Park N.W. Effectiveness of attention rehabilitation after an acquired brain injury: a meta-analysis / N.W. Park, J.L. Ingles // *Neuropsychology*. – 2001. – Apr; 15(2). – P. 199-210.

219. Pathophysiological changes after traumatic brain injury: comparison of two experimental animal models by means of MRI / G. Schneider [et al.] // *MAGMA*. – 2002. – Vol. 14, №3. – P. 233-241.
220. Phillips L.L. Interactive pathology following traumatic brain injury modifies hippocampal plasticity / L.L. Phillips, T.M. Reeves // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2001. – Vol.19, №34. – P. 213-235.
221. Pousset F. Cytokines as mediators in the central nervous system / F. Pousset // *Biomed Pharmacother.* – 1994. – V. 48, N10. – P. 425-431.
222. Progressive brain compression. Changes in vital physiological variables, correlated with brain tissue water content and brain tissue displacement. Experimental MR imaging in dogs / K.A. Thuomas [et al.] // *Acta Radiol.* – 1993. – Vol.34, №3. – P. 289-295.
223. Racker E. Glutathione reductase from baker's yeast and beef liver / E. Racker // *J. Biol. Chem.* – 1955. – Vol.217, №2. – P. 855-865.
224. Raghupathi R. Apoptosis after traumatic brain injury / R. Raghupathi, D.I. Graham, T.K. McIntosh // *J. Neurotrauma*. – 2000. - Oct; 17(10). – P. 927-938.
225. Raij L. Glomerular actions of nitric oxide [editorial] / L. Raij, C. Baylis // *Kidney Int.* -1995. -Vol.48, №1. - P.20-32.
226. Reed A.R. Secondary injury in traumatic brain injury patients - a prospective study/ A.R. Reed, D.G. Welsh // *S. Afr. Med. J.* – 2002. – Vol.92, №3. – P. 221-224.
227. Regional cerebral blood flow & intraventricular pressure in acute head injuries / C. Fieschi, N. Battistini, L. Baselli, M. Rossanda // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1978. – Vol. 37. – P. 1378-1383.
228. Reperfusion decreases myogenic reactivity and alters middle cerebral artery function after focal cerebral ischemia in rats / M.J. Cipolla [et al] // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – P. 176-180.
229. Resnick D.K. Outcom analysis of patients with sever haed injuries and prolonged intracranial hypertension/ D.K. Resnick, D. W. Marion, P. Carlier // *J. Trauma*. - 1997. - Vol. 52. – P. 1108-1111.

230. Rigg J.L. A review of the effectiveness of antioxidant therapy to reduce neuronal damage in acute traumatic brain injury / J.L. Rigg, E.P. Elovic, B.D. Greenwald // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2005. – Jul-Aug; 20(4). – P. 389-391.
231. Rizzo M., Head injury and postconcussive syndrome / M. Rizzo, D. Tranel. - Churchill Livingston, 1996. – 533 p.
232. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure / B.K. Siesjo [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* – 1999. – Vol.73. – P. 7-13.
233. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept / M.C. Morganti-Kossmann [et al.] // *Shock.* – 2001. – Sep; 16(3). – P. 165-177.
234. Rosenberg G.A. Ichemie brain edema / G.A. Rosenberg // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1999. – Vol. 42. – № 33. – P. 209-216.
235. Sahuquillo J. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury / J. Sahuquillo, M.A. Poca, S. Amoros // *Curr. Pharm. Des.* – 2001. – Oct; 7(15). – P. 1475-1503.
236. Schretlen D.J. Quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning / D.J. Schretlen, A.M. Shapiro // *Int Rev Psychiatry.* – 2003. – Nov; 15(4). – P. 341-359.
237. Schwab M. The distribution of normal brain water content in Wistar rats and its increase due to ischemia / M. Schwab, R. Bauer, U. Zwiener // *Brain Res.* – 1997. – V. 749, №1. – P. 82-87.
238. Sedlak J. Estimation of total, protein – bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R.H. Lindsey // *Analyt. Biochem.* – 1968. – Vol. 25, №2 – P. 192–205.
239. Serial MRI after transient focal cerebral ischemia in rats: dynamics of tissue injury, blood-brain barrier damage, and edema formation / T. Neumann-Haefelin [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol.31, №8. – P. 1965-1972.
240. Shoemaker W.C. Incidence, physiologic description, compensatory mechanisms, and therapeutic implications of monitored events / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B Kram. // *Crit. Care Med.* – 1989. – Vol. 17. - P. 1277-1285.

241. Siesjo B.K. Basic mechanisms of traumatic brain damage / B.K. Siesjo // *Ann. Emerg. Med.* – 1993. – Vol.22, №6. – P. 959-969.
242. Siesjo B.K. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis / B.K. Siesjo, F. Bengtsson // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1989. – Vol. 9, №2. – P. 127-140.
243. Siesjo B.K. Mechanisms of secondary brain injury / B.K. Siesjo, P. Siesjo // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 1996. – Vol.13, №3. – P. 247-268.
244. Siesjo B.K. The biochemical basis of cerebral ischemic damage / B.K. Siesjo, K. Katsura, T. Kristian // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 1995. – Vol.7, №1. – P. 47-52.
245. Simon B.C. Endotheliale Dysfunktion eine Bestandsaufnahme und Ansätze zur Therapie / B.C. Simon, B. Noll, B. Maisch // *Herz.* – 1999. – Vol. 24, № 1. – P. 62-71.
246. Sladen A. Complications of invasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit / A. Sladen // *Curr. Probi. Surg.* – 1988. – Vol. 25. – P. 1-130.
247. Snider B.J. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease / B.J. Snider, F.J. Gottron, D.W. Choi // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 893. – P. 243-253.
248. Stroemer R.P. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats / R.P. Stroemer, T.A. Kent, C.E. Hulsebosch // *Stroke.* – 1995. – Vol.26, №11. – P. 2135-2144.
249. Study on the extravascular diffusion of hydroxyethyl starch in case of increased capillary permeability / Guide B. [et al.] // *Clinic. Intens. Care.* – 1994. – Vol.5. – P. 93-94.
250. Surface antigen expression on human peripheral blood monocytes: influence of artificial colloids in vitro / N. Deschner et al. // *Brit. J. of Anaesthesia.* – 1997. - Vol.78. – P.182.
251. Szumanska G. Changes in the activity of alkaline phosphatase and adenylate cyclase in the brain vaslular network in experimental postresuscitation syndrome / G. Szumanska, M.J. Mossakowski, S. Januszewski // *Neuropatol. Pol.* – 1988. - Vol.26.- P.335-357.

252. Temporal profiles of the levels of endogenous antioxidants after four-vessel occlusion in rats / K. Namba [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2001. – Vol.13, №2. – P.131-137.

253. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy / J. Leon-Carrion [et al.] // *Brain Inj.* – 2002. – V.16, N7. – P. 571-582.

254. The permissive nature of blood brain barrier (BBB) opening in edema formation following traumatic brain injury / A. Beaumont [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2000. – V.76. – P.125-129.

255. The role of injury severity in neurobehavioral outcome 3 months after traumatic brain injury / M. Rapoport [et al.] // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* – 2002. – Vol.15, №2. – P.123-132.

256. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review / T.C. Lye [et al.] // *Neuropsychol. Rev.* – 2000. – Vol.10, №2. – P. 115-129.

257. Traumatic injury to the immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets / M.B. Potts [et al.] // *NeuroRx.* – 2006. – Apr;3(2). – P. 143-153.

258. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review / E. Vakil // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2005. – Nov; 27(8). – P. 977-1021.

259. Valery C.R. Physiology of blood transfusion/ C.R. Valery // *Surgical Intensive Care*; Eds P.S. Barie, G.T. Shires. – Boston, 1993. – P. 681 - 722.

260. Vannucci R.C. Hypoglycemic brain injury / R.C. Vannucci, S.J. Vannucci // *Semin. Neonatol.* – 2001. – Apr; 6(2). – P.147-55.

261. Whalen M.J. Blood-brain barrier permeability, neutrophil accumulation and vascular adhesion molecule expression after controlled cortical impact in rats: a preliminary study / M.J. Whalen, T.M. Carlos, P.M. Kochanek // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* – 1998. – V.71. – P.212-214.

262. Yu S.P. Ion homeostasis and apoptosis / S.P. Yu, L.M. Canzoniero, D.W. Choi // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 13, №4. – P.405-411.

263. Zimmerman G.A. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules / G.A. Zimmerman, S.M. Prescott, T.M. McIntyre // Immunol. Today. – 1992. – Vol.13. – P. 93-99.