

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2006

Работа выполнена в ГОУВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Валерий Николаевич Лукач,
доктор медицинских наук, профессор Валерий Васильевич Семченко

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Э.К. Николаев
доктор медицинских наук А.А. Белкин
доктор медицинских наук, профессор А.В. Осеитенко

Ведущее учреждение: Военно-Медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Защита состоится 21 марта 2007 г. в _____ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.01 при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральской государственной медицинской академии (620028, г. Екатеринбург, ул. Ермакова, д.7).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из основных причин повреждения головного мозга в индустриально развитых странах является 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 концепции повреждение нейронов мозга после тяжелой ЧМТ осуществляется за счет 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). Поэтому важной проблемой современной интенсивной терапии и нейрохирургии является предотвращение развития именно вторичных повреждений головного мозга при ЧМТ (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 целесообразно дальнейшее изучение патогенетических факторов нарушения кровоснабжения головного мозга, как основы вторичных повреждений, поиск новых подходов к контролю, профилактике и коррекции этих нарушений при ЧМТ. Необходимо исследование всех уровней регуляции мозгового кровотока и морфо-функционального состояния микроциркуляторного русла головного мозга после ЧМТ. Особое внимание при этом следует уделять разработке и внедрению неинвазивных малотравматичных методов исследования, позволяющих постоянно контролировать состояние 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. 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 комплайенса 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 комплайенса 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 комплайенса.

Практическая ценность. Результаты проведенного исследования показали целесообразность использования неинвазивной биоимпедансной технологии мониторинга системной гемодинамики в сочетании с оценкой функционального состояния мозга и краниоспинального комп-

лайнса 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 (с $15,6 \pm 5,6$ 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 265 источников (102 отечественных и 163 иностранных авторов). Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий план настоящей работы представлен на схеме. 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.



Схема. Дизайн исследования (отражены основные составляющие)

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.

В настоящую работу включены только случаи тяжелой черепно-мозговой травмы (n=1628). Все пациенты имели признаки ушиба головного мозга в сочетании с различными гематомами. Травмы были открытые и закрытые, лечение – хирургическим и консервативным.

Ретроспективный анализ показал, что за изученный период общее количество пациентов с тяжелой ЧМТ в стационаре 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 его сдавлением 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).

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. **Группа I** – пациенты (n=54) с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ. Восстановление сознания отмечено на 6-16-е сутки (9,5±5,6 суток) пребывания больного в отделении реанимации. **Группа II** – пациенты (n=34) с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ

(умершие). 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. 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. **Группа III** – пациенты с благоприятным исходом, которым в процессе интенсивной терапии вводился препарат стабизол ($n=33$). **Группа IV** – пациенты с неблагоприятным исходом, которым в процессе интенсивной терапии вводился препарат стабизол ($n=13$). **Группа V** – 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 тяжелой ЧМТ получали комплексную интенсивную терапию с использованием общих и специфических компонентов, согласно существующим протоколам и рекомендациям (Царенко С.В., 2005).

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.

При исследовании системы регуляции агрегатного состояния крови 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”. В процессе исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза определяли антитромбогенную активность сосудистой стенки (Тютрин И.И., 1987) с вычислением индексов, отражающих антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую функции сосудистой стенки (Балуда М.В., 1993). Исследовали коагуляционное звено гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген), первичные антикоагулянты (антитромбин III), систему фибринолиза (эуглобулиновый фибринолиз, XII-зависимый фибринолиз) (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998). Определяли маркеры внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза (концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов) (Иванов Е.П., Иванова Н.С., 1983; 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).

Показатели кровообращения в дополнении к общепринятым методам, регистрировались при помощи методики неинвазивной биоимпедансометрии с использованием монитора «КЕНТАВР» (МАРГ 10-01 «Микролюкс», г. Челябинск), что позволило в режиме реального времени индивидуально оценить состояние 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. Оценивали также индекс пациента (ИП) – интегральный показатель импедансометрии. Данный показатель учитывает все неблагоприятные сдвиги биоимпедансных данных.

Функциональную активность мозга оценивали на основе исследования биоэлектрического сигнала с использованием «Модуля мониторинга функции мозга» системы «КЕНТАВР» («Микролюкс», Челябинск). Регистрировали амплитуду ЭЭГ (А ЭЭГ, мкВ) и максимальную частоту спектра ЭЭГ (ВЧС, Гц) (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001).

Ликворное давление и краниоспинальный комплайнс измеряли с помощью тонометра низких давлений ИиНД 500/75 фирмы «Тритон» (г. Екатеринбург), который позволяет регистрировать давление в пределах от 1 до 38 мм рт. ст. с погрешностью ± 1 мм рт. ст. В наших исследованиях соблюдался стандартный протокол измерений, оценивали ликворное давление (Р_о), на основании которого рассчитывали индекс давление-объем (РV1) и краниоспинальный комплайнс (С_с) (Доманский Д.Б. и др., 2004; Marmarou A. et al., 1976, 2000).

В качестве дополнительных общепринятых инструментальных методов оценки состояния головного мозга применяли ЭхоЭС, МРТ, ТКД. Использовали ЭЭС-12, МРТ «Томас Брукер», ультразвуковую диагностическую систему «Доплекс-2500». Все это позволяло «визуализировать» очаги повреждения мозга, определить их локализацию и распространенность, выявить наличие перифокального отека мозга.

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 3х5х3 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. Затем материал рассекали, отмывали в фосфатном буфере, дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия, обезжировали 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 уранилацета-

том и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование ультратонких срезов производили на электронном микроскопе "Hitachi-600H". При электронномикроскопическом исследовании оценивали все структурные компоненты микрососудистой сети и нейронов коры большого мозга.

Для светооптического исследования использовали полутонкие срезы (≈ 1 мкм), окрашенные тионином по Нисслю, и аутопсийный материал ($n=10$, 5-10 мкм, 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).

С учетом характера распределения, дисперсий и величины выборки для проверки статистических гипотез использовали методы параметрической (ANOVA, t-критерий Стьюдента) или непараметрической статистики (ANOVA Краскела-Уоллиса, Фридмана, критерии Колмогорова-Смирнова, W-критерий Вилкоксона). Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения. Для анализа категориальных переменных использовали таблицу сопряженности, критерии χ^2 и Фишера (точный). При оценке эффективности диагностических исследований использовались такие показатели, как чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN) (Власов В.В., 1988). В зависимости от метода исследования материал в таблицах и графиках 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). $Q = S(Q_1 - Me) + (Me - Q_3)$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль (Урбах В.Ю., 1963; Гланц С., 1998).

II. ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА И ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

2.1. Характеристика основных систем жизнеобеспечения

Пациенты группы I (выжившие) исходно и на протяжении всего периода наблюдения имели более низкие показатели по SAPS, у них регистрировалась менее выраженная лихорадка по сравнению с больными группы II (умершие) в течение всего периода наблюдения. Статистически значимые различия были отмечены через 3-4, 11-16 суток наблюдения, когда у выживших больных отмечалась тенденция к нормализации температуры тела, а у больных с неблагоприятным исходом сохранялась стойкая лихорадка.

Начиная с 5-6-х суток, у пациентов группы II отмечалось более высокое содержание лейкоцитов в периферической крови, меньшее содержание сегментоядерных нейтрофилов через 2-11 суток, но большее – в более отдаленном периоде. Относительное число лимфоцитов у больных группы II было большим по сравнению с группой I через 5-8 суток, но затем наблюдалось снижение этого показателя, как и содержание моноцитов. СОЭ имела тенденцию к росту у больных обеих групп, но у больных группы II начиная с 11-х суток и до конца наблюдения этот показатель был выше.

Следствием более выраженных процессов гиперкатаболизма и гиперметаболизма, связанных с поражением гипоталамо-гипофизарных структур в остром периоде тяжелой ЧМТ, было значительное снижение уровня общего белка в плазме крови у пациентов группы II. 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 рост указанных показателей. Такая динамика соответствовала 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.

Пациенты группы II имели исходную гипергликемию, в то время как в группе I уровень глюкозы в крови исходно был в пределах нормы. Развитие гипергликемии, вероятно, связано с состоянием, получившим название «стресс-индуцированный инсулинорезистентный сахарный диабет» (Lam A.M. et al., 1991). Были отмечены достоверно более высокие уровни глюкозы в крови у умерших больных в течение всего периода наблюдения.

Состояние электролитного обмена оценивалось по динамике уровня в плазме крови таких электролитов, как натрий, калий и хлор, также оценивали динамику осмолярности. У больных группы I, начиная с 4-х су-

ток, регистрировались нормальные показатели натрия и хлора в плазме крови, а также осмолярность в пределах 280-290 мосмоль/л. У больных группы II 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 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.

При тяжелой ЧМТ создаются условия для своеобразного «порочного круга». 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 (Гайтур Э.И. 1999; Царенко С.В., 2005)..

2.2. Психоневрологический статус

Исходно пациенты групп I и II не отличались по количеству баллов ШКГ и другим показателям, характеризующим их психоневрологический статус. В группе I через 10-14 суток отмечалось восстановление сознания и увеличение показателя ШКГ до $8 \pm 1,8$ балла, а у больных группы II сохранялось коматозное состояние и низкий показатель ШКГ (4 балла) вплоть до наступления летального исхода.

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 преобладали низкочастотные колебания – ВЧС была ниже по сравнению с пациентами группы II. В динамике амплитуда ЭЭГ у пациентов группы I снижалась и достигала наименьших значений на 3-и сутки после травмы. В последующем, на 5-6-е сутки отмечалось увеличение амплитуды ЭЭГ. 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.

2.3. Корреляционные связи между изученными показателями

У пациентов группы I и II различались не только значения клинико-лабораторных показателей, но и характер их корреляционных связей.

В группе пациентов с благоприятным исходом установлена сильная положительная корреляционная связь ($r > 0,70$, $p < 0,01$) между содержанием гемоглобина и количеством эритроцитов, сильная отрицательная корреляционная связь ($r \geq -0,70$, $p < 0,01$) между количеством сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов, а также наличие средней по силе связи ($0,70 > r > 0,50$, $p < 0,01$) между количеством эозинофилов в перифери-

ческой крови и содержанием глюкозы, билирубина, протромбиновым индексом и балльной оценкой по ШКГ.

У пациентов с неблагоприятным исходом (группа II) характер корреляционных связей был иной. Обнаружена сильная корреляционная связь между осмолярностью и концентрацией натрия и хлора в плазме крови. Отсутствие таких корреляционных связей в группе пациентов 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 сохранялась сильная корреляционная связь между содержанием гемоглобина и эритроцитов, сильная отрицательная корреляционная связь между количеством сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. Причем, наличие значимой корреляционной связи между количеством сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов отмечено в других исследованиях и имеет прогностическое значение (Астраков С.В. и др., 2002).

Проведенный 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.

Таким образом, у пациентов с благоприятным исходом происходит нормализация осмолярности и натрия плазмы крови, уменьшаются проявления синдрома эндогенной интоксикации, происходит прирост амплитуды ЭЭГ. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечается статистически значимая тенденция к гиперосмолярности, происходит нарастание показателей эндотоксикоза в динамике.

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

3.1. Показатели гемодинамики и их прогностическая ценность

Для пациентов с неблагоприятным исходом (группа II) характерна тенденция к более высокой частоте сердечных сокращений по сравнению с выжившими пациентами (группа I). Однако индекс симпатической активности (S), отражающий баланс симпатической и парасимпатической нервной системы, у пациентов обеих групп приближался к 100 отн.ед., что говорило о преобладании симпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма у пациентов с тяжелой ЧМТ (Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001).

Показатели центральной гемодинамики пациентов группы II характеризовались более низкими величинами ударного объема. У пациентов группы I гиповолемия сохранялась до 3-х суток посттравматического периода, а у пациентов группы II низкие величины ударного объема сохранялись на протяжении всего периода исследования, достигая наименьших значений к 13-14-м суткам. Такая же динамика отмечалась и по величине сердечного индекса, фракции выброса. Низкие значения этих показателей у пациентов с неблагоприятным исходом свидетельствовали о сохраняющейся гиповолемии и присоединении сердечной недостаточности.

Динамика показателя диастолической волны наполнения сердца (величина преднагрузки), также свидетельствовало о присоединении сердечной недостаточности, отражала рост преднагрузки в сочетании со снижением сократительной функции сердца (показатель фракции выброса снижался статистически значимо). Хиттер-индекс, отражающий преднагрузку, постнагрузку и сократимость, у пациентов группы II был ниже, чем у пациентов группы I, лишь через 14-16 суток посттравматического периода.

Амплитуда пульсации аорты у пациентов группы II была достоверно ниже в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о сохраняющейся гиповолемии у пациентов с неблагоприятным исходом. Амплитуда пульсации микрососудов пальца у пациентов группы II достигала критических значений перед смертью, что свидетельствовало о спазме артериол на фоне гиповолемии, низкого ударного объема и низкого артериального давления.

Систолическое и диастолическое артериальное давление было достоверно выше у пациентов с благоприятным исходом в течении всего периода наблюдения. У пациентов с неблагоприятным исходом, начиная с 3-х суток, отмечалось прогрессивное снижение систолического и диастолического АД, несмотря на инфузию вазопрессоров. Введение катехоламинов (адреналин, дофамин) у этих пациентов сопровождалось выраженной тахикардией (свыше 120 мин⁻¹) и снижением ударного объема, увеличения минутного объема кровообращения и сердечного индекса не отмечалось.

Показатель насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) достоверно не отличался у пациентов обеих групп до 11-х суток посттравматического периода, после чего регистрировали прогрессивное нарастание гипоксемии, вплоть до 14-х суток у пациентов с неблагоприятным исходом. Такая же динамика была отмечена нами по индексу доставки кислорода, уменьшение которого было обусловлено снижением всех составных элементов системного транспорта кислорода у пациентов с неблагоприятным исходом – падение сердечного индекса, гемоглобина и нарастание артериальной гипоксемии.

Индекс пациента, который является интегральным показателем, учитывающим все неблагоприятные изменения показателей кровообращения, у пациентов с летальным исходом был меньше, чем у выживших пациентов через 3, 5-6 и 14-16 суток после травмы.

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

При оценке чувствительности и специфичности показателей, получаемых с помощью методики неинвазивной биоимпедансометрии, установлено, что исходно достаточно высокую чувствительность имели показатели ударного объема, частоты сердечных сокращений, среднего АД, преднагрузки, 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 определяло величину церебрального перфузионного давления и, следовательно, адекватность перфузии мозга. Показатель сердечного индекса исходно имел низкую чувствительность и еще более низкую специфичность. Это было связано с тем, что у пациентов с неблагоприятным исходом высокие значения сердечного индекса поддерживались за счет тахикардии.

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 свидетельствовало о необходимости использования в диагностике состояния гемодинамики метода неинвазивной биоимпедансометрии.

3.2. Корреляционные связи между изученными показателями

Характер корреляционных связей между изученными параметрами гемодинамики в сравниваемых группах существенно отличался. 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. Средние по силе корреляционные связи отмечены между индексом пациента и величиной ударного объема, амплитудой пульсации аорты, индексом доставки кислорода и частотой сердечных сокращений (связь отрицательная), что свидетельствовало о прогностической значимости индекса пациента у пациентов с благоприятным исходом.

У пациентов с неблагоприятным исходом имелись корреляционные связи между средним, систолическим и диастолическим артериальным давлением, между давлением (систолическим, диастолическим и средним) и показателями центральной гемодинамики и функции сосудов. Для этой группы были характерны сильные корреляционные связи между ударным объемом сердца и сердечным индексом, минутным объемом кровообращения и индексом доставки кислорода, а также средние по силе корреляционные связи между индексом доставки кислорода и средним АД, SpO_2 , амплитудой пульсации аорты, Хитер-индексом, между амплитудой пульсации микрососудов и систолическим, диастолическим и средним АД. В этой группе выявлены средние по силе корреляционные связи между индексом пациента и пульсацией аорты, индексом пациента и артериальным давлением (систолическим, диастолическим и средним и между индексом пациента и SpO_2). Все это свидетельствовало о значимом влиянии нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода в развитии неблагоприятного исхода у пострадавших с тяжелой ЧМТ.

В группе здоровых людей (доноры) 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). В группе II (умершие) выявлена 21 пара корреляционных связей между показателями артериального давления и другими показателями кровообращения.

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

IV. ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ И КРАНИОСПИНАЛЬНЫЙ КОМПЛАЙНС У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Исходно через 1 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., $M \pm s$) 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 группе I он составил $0,54 \pm 0,28$ мл, а в группе II – $0,41 \pm 0,12$ мл, что статистически значимо не различалось.

Индекс «давление-объем» (PVI) у пациентов группы II был ниже, чем в группе I на протяжении всего периода наблюдения. В динамике наблюдения у пациентов группы I отмечалось статистически значимое увеличение индекса PVI уже к 3-м суткам посттравматического периода. Одновременно с ростом показателя PVI увеличивался и комплайнс, что свидетельствовало о повышении компенсаторных резервов церебральной защиты. Необходимо отметить, что одним из факторов повышения комплайенса были нейрохирургические вмешательства с удалением внутричерепных гематом, участков необратимо поврежденного мозгового вещества (детрита). Отмечено статистически значимое повышение индекса «давление-объем» с $16,9 \pm 3,5$ до $35,6 \pm 4,7$ мл и краниоспинального комплайенса с $0,34 \pm 0,05$ до $0,53 \pm 0,07$ мл/мм рт.ст. после операции у пациентов группы I.

Снижение ликворного давления у пациентов группы I отмечалось через 5-7 суток и к 7 суткам оно составило $13,8 \pm 1,06$ мм рт.ст. В этот же период уменьшались проявления посттравматической энцефалопатии и происходило восстановление сознания.

У пациентов группы II внутричерепная гипертензия сохранялась в течение всего периода наблюдения. Индекс PVI у пациентов этой группы имел статистически значимое снижение и через 5 суток достиг 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 повышение индекса PVI и краниоспинального комплайенса отмечалось только у 4 из 28 оперированных пациентов группы II. Для большинства пациентов 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 комплайенса. Динамика показателей комплайенса и индекса PVI у пациентов группы II свидетельствовала о сохраняющемся гипертензионно-дислокационном синдроме, который и был основной причиной летального исхода пострадавших в этот период.

При оценке чувствительности и специфичности показателей, получаемых с помощью методики спинальной манометрии, было установлено, что все показатели имели исходно достаточную специфичность с низ-

кой 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 происходило увеличение чувствительности и специфичности всех показателей. Однако в наибольшей степени повышалась чувствительность и специфичность краниоспинального комплайнса, достигая 100% через 5 суток после травмы. Также в этот период 100% достигала прогностичность положительного результата. Специфичность показателя ликворного давления повышалась до 100% через 7 суток, в тоже время чувствительность оставалась сниженной, не превышая 75% на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, у всех пациентов с тяжелой ЧМТ исходно имела место ликворная гипертензия с низкими показателями индекса давление-объем и краниоспинального комплайнса. Снижение ликворного давления у пациентов с благоприятным исходом происходило через 5-7 суток посттравматического периода. У пациентов с благоприятным исходом индекс давление-объем и краниоспинальный комплайнс были более чувствительными показателями, отражая положительную динамику лечения начиная с 3-х суток после травмы.

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

Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки. В группе I и II отмечалось снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической функций сосудистой стенки. Однако в группе I через 12 суток эти функции восстанавливались, а в группе II – оставались на низком уровне. В пользу этого свидетельствует динамика индекса антиагрегационной активности (ИАААСС), индекса антикоагулянтной активности (ИАКАСС) и индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС) (табл. 1).

У пациентов группы I и II выявлено четыре типа реакций сосудистой стенки на функциональную нагрузочную пробу с транзиторной ишемией – 1) компенсированная, 2) субкомпенсированная, 3) реакция истощения и 4) реакция декомпенсации. Для пациентов с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ (группа I) в течение всего периода исследования были характерны первые два типа реакций, а для пациентов с неблагоприятным исходом – 3 и 4-й типы. В группе I реакция истощения и декомпенсации проявлялись в первые трое суток после травмы, а в группе пациентов с неблагоприятным исходом – в течение всего периода исследования, достигая максимума на чере 12 суток после травмы.

Таблица 1

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

Показатель	Контроль, n=30	Посттравматический период, сутки			
		1		12	
		Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
ИАААСС по LT max	0,71 $\pm$ 0,1	0,86 $\pm$ 0,1	0,96 $\pm$ 0,14	0,81 $\pm$ 0,1 (p_4)	1,09 $\pm$ 0,1 (p_2, p_4)
ИАААСС по R max	0,66 $\pm$ 0,05	0,78 $\pm$ 0,09	0,97 $\pm$ 0,1 (p_1)	0,75 $\pm$ 0,12 (p_4)	1,04 $\pm$ 0,09 (p_3, p_4)
ИАКАСС	1,39 $\pm$ 0,1	1,24 $\pm$ 0,14	1,2 $\pm$ 0,2	1,36 $\pm$ 0,15 (p_4)	0,96 $\pm$ 0,09 (p_3, p_4)
ИФАСС	0,51 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,3	0,73 $\pm$ 0,12 (p_4)	1,06 $\pm$ 0,1 (p_3, p_4)

Примечание: p_1 – статистически значимое различие по сравнению с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; p_2 – по сравнению с показателями контрольной группы, $p < 0,01$; p_3 – по сравнению с показателями контрольной группы, $p < 0,001$; p_4 – между показателями в группах I и II, $p < 0,05$; p_5 – между показателями в группах I и II, $p < 0,01$; p_6 – 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).

Активность фактора Виллебранда была выше контрольного уровня в обеих группах сравнения, но при благоприятном исходе этот показатель через 12 суток после травмы снижался до уровня контроля. Для большинства пострадавших группы II (24) было характерно прогрессирующее увеличение активности фактора Виллебранда к 12-м суткам периода исследования. Максимальная активность фактора Виллебранда зафиксирована у пациентов с патологической реакцией истощения на транзиторную ишемию.

Агрегационная активность тромбоцитов. Повышение агрегационной активности тромбоцитов по отношению к контролю было характерно для обеих групп. Однако динамика этого показателя в посттравматическом периоде в группах сравнения была разной. При благоприятном исходе после повышения степени и скорости агрегации тромбоцитов в течение 5 суток эти показатели снижались и через 12 суток посттравматического периода достигали уровня контрольных значений. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у некоторых пациентов данной группы сопровождалась нарушениями процессов дезагрегации. Зарегистрированы случаи неполной дезагрегации (8 пациентов) и необратимой агрегации тромбоцитов (3 пациента) в отличие от контрольной группы. При летальном исходе начиная с первых суток после травмы была характерна тенденция к образованию крупных тромбоцитарных агрегатов и увеличению скорости их образования. Через 12 суток посттравматического периода у этих паци-

ентов степень и скорость агрегации тромбоцитов существенно превышали контрольный уровень. В течение всего периода исследования в данной группе отмечено значительное число пациентов с неполной дезагрегацией ($n=15$) и необратимой агрегацией тромбоцитов ($n=13$).

Коагуляционный гемостаз. Активация коагуляционного каскада с первых суток посттравматического периода по данным коагуляционных тестов (АПТВ, ПТИ, ТВ, уровень антитромбина III) была отмечена у пациентов обеих групп. Однако, при благоприятном исходе, явления коагулопатии были максимально выражены через 3-5 суток после травмы, а через 12 суток отмечалась нормализация коагуляционных тестов. В динамике увеличивалась концентрация фибриногена и антитромбина III. Концентрация РФМК сохранялась стабильно высокой, этаноловый и протаминсульфатный тесты были положительны у 70,1% и 86,5% обследованных соответственно. У пациентов с неблагоприятным исходом через 12 суток сохранялась высокая активность процессов гемокоагуляции, которые сопровождалась интенсивным потреблением компонентов прокоагулянтного звена и развитием гипокоагуляции, что подтверждалось коагуляционными тестами: АПТВ, ПТИ, ТВ, стабильно высокой концентрацией РФМК и положительными паракоагуляционными тестами (этаноловый – у 96,5%, протаминсульфатный – у 95,7% пациентов). Также в динамике снижался уровень антитромбина III.

Система фибринолиза. Для пациентов группы I (благоприятный исход) было характерно угнетение зуглобулинового фибринолиза и в большей степени XIIa-зависимого фибринолиза с первых суток, достигающее максимума через 5-7-е суток и в последующем сохранявшееся без значительной динамики до 12-х суток посттравматического периода. Группа II характеризовалась неоднородной реакцией фибринолитической системы в остром периоде тяжелой ЧМТ. Первоначально также было характерно угнетение зуглобулинового фибринолиза и XIIa-зависимого фибринолиза с первых суток после травмы. В дальнейшем отмечалось либо дальнейшее угнетение систем фибринолиза ($n=28$), либо умеренная активация ($n=6$), происходящая на фоне снижения фибринолитической активности сосудистой стенки. Через 12 суток после травмы показатели зуглобулинового фибринолиза и XIIa-зависимого фибринолиза в обеих группах статистически значимо различались – при летальном исходе система фибринолиза не восстанавливалась.

Показатели вязкости крови. Повышение вязкости крови (по содержанию фибриногена и РФМК) отмечалось в обеих группах пациентов с первых суток после травмы. Однако в группе с благоприятным исходом повышение вязкости крови на 3-5-е сутки после травмы сменялось последующим снижением этих показателей через 12 суток. У пациентов с неблагоприятным исходом вышеуказанные показатели нарастали в течение всего периода наблюдения.

Корреляционный анализ системы регуляции агрегатного состояния крови. У пациентов с тяжелой ЧМТ выявлены выраженные поло-

жительные 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; зуглобулиновым фибринолизом, уровнем активности фактора Виллебранда и ИФАСС; уровнем антитромбина III и ИАКАСС. Выраженные отрицательные корреляционные связи между: уровнем активности фактора Виллебранда и ИАКАСС. Средне выраженные положительные корреляционные связи между: активностью фактора Виллебранда и показателями, отражающими состояние прокоагулянтного звена и уровень тромбинемии. Средне выраженные отрицательные корреляционные связи между: уровнем активности антитромбина III и активностью фактора Виллебранда.

Выраженные положительные корреляционные связи между ИФАС и активностью фактора Виллебранда ($r=+0,87$; $p<0,001$), ИААСС 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 анти-тромбогенных свойств сосудистой стенки в результате повреждения ее эндотелиальной выстилки.

Вместе с тем средне выраженные 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 зуглобулиновым 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 зуглобулинового 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 и приводит к развитию ДВС-синдрома у пациентов с тяжелой ЧМТ.

На основании лабораторных критериев и клинической картины у 98,4% обследованных в группе с благоприятным исходом травматической болезни и у 100% обследованных в группе пациентов с неблагоприятным исходом был диагностирован ДВС-синдром. 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 тромбоншемический характер, обусловленный истощением всех противосвертывающих систем, происходящим на фоне низкой антитромбогенной активности сосудистой стенки и активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

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 антитромбина 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.

VI. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

С помощью дисперсионного анализа (ANOVA) удалось выявить наличие статистически значимых различий практически по всем изученным показателям. 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 . Существенно то, что различия по таким ключевым показателям кровообращения как УО, МОК, ИДК появлялись только через 5 суток после поступления пациентов в отделение реанимации (табл. 2).

Парный сравнительный анализ (критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок) по срокам показал, что в сравниваемых группах пациентов уже через 1 сутки после начала лечения выявлялись статистически значимые различия по величине диастолической волны наполне-

Таблица 2

Динамика изменения 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: 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)

ния сердца, амплитуде пульсации аорты, амплитуде пульсации микрососудов пальца, систолическому, диастолическому и среднему артериальному давлению, индексу пациента и уровню функциональной активности мозга. 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 (табл. 2, 3).

Таблица 3

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

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 24 параметрам и между подгруппой II-1 и II-2 – по 16 параметрам (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют 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. 3).

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., SpO_2 , 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 (SpO_2), 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 дисперсионного анализа, в первые 5-7 суток статистически значимые различия между выжившими и умершими 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.

Данные корреляционного анализа свидетельствовали о наличии в основном слабых ($r < 0,05$) стохастических связей между показателями ЭЭГ, центральной гемодинамики и функциональной активности головного мозга пациентов с тяжелой ЧМТ. Существенно то, что характер этих связей значительно отличался в группе выживших и умерших пациентов. Так, в группе выживших пациентов изменения гемодинамических показателей в течение 14 суток наблюдения приводили к изменению частоты и амплитуды ЭЭГ, а в группе умерших – только частоты ЭЭГ. В группе выживших пациентов динамика гемодинамических показателей положи-

тельно коррелировала с динамикой ликворного давления и отрицательно – с комплайнсом, а в группе умерших данные показатели внутричерепного давления слабо коррелировали только с частотой дыхания. В группе выживших пациентов были выявлены корреляционные связи между ЭЭГ и внутричерепным давлением, в группе умерших таких связей вообще не было. Обнаружение только слабых корреляционных связей между показателями внутричерепного давления, центральной гемодинамики и функциональной активности головного мозга свидетельствовало о том, что внутричерепное давление и функциональная активность мозга в остром периоде после тяжелой ЧМТ лишь частично определялись состоянием системной гемодинамики.

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 тяжелой ЧМТ 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.

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

МРТ характеристика поврежденного мозга. Представленные в настоящей работе данные магнитно-резонансного исследования больных в остром периоде ЧМТ различной тяжести свидетельствуют о том, что в зоне ушиба головного мозга (УГМ) и вокруг нее имеются выраженные нарушения состояния вещества 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 выявлялась смесь жидкой крови, ее сгустков и детрита ткани мозга, а перифокальная зона имела МРТ признаки выраженного отека-набухания и гемостазисологических нарушений. По мере увеличения степени тяжести УГМ (средний → тяжелый) происходило распространение сосудистой патологии с периферии сосудистого русла (капилляры) на крупные сосуды головного мозга. Следовательно, при тяжелой ЧМТ имели место срыв механизмов регуляции сосудистого тонуса и тотальное повреждение сосудистой сети головного мозга в целом.

Патоморфология коры большого мозга. В результате светооптического и электронномикроскопического морфологического изучения пе-

рифокальной зоны коры большого мозга пациентов с тяжелой ЧМТ было установлено, что ЧМТ приводит к активации дистрофических и некробиотических процессов в микрососудах перифокальной зоны коры большого мозга, в результате которых нарушается структурно-функциональная целостность сосудистого эндотелия (основной клеточный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови) и базальной мембраны (основа гематоэнцефалического барьера).

Дистрофические и некробиотические процессы сопровождались выраженными изменениями формы эндотелиоцитов (сокращение-расслабление) и их поверхности (микровыросты, инвагинация, вакуолизация цитоплазмы с фрагментацией), приводили к разрушению эндотелиальной выстилки сосудов и оголению их базальной мембраны, что, вероятно, в совокупности было причиной нарушения реологических свойств крови, способствовало агрегации, сладжированию и тромбообразованию ее форменных элементов. В посттравматическом периоде в эндотелиоцитах, базальной мембране и астроцитах появлялись изменения, которые способствовали усилению свертывающей и ослаблению противосвертывающей подсистем в системе регуляции агрегатного состояния крови.

Нарушения микроциркуляции в поврежденном мозге структурно проявлялись на уровне артериол, капилляров и венул, что свидетельствовало о развитии коагулопатических изменений, местного воспалительного ответа и выраженных мультифокальных повреждений гематоэнцефалического барьера.

В совокупности найденные изменения микрососудов можно рассматривать как структурно-функциональную основу развития феномена вторичного нарушения микроциркуляции в поврежденном мозге. Существенно то, что в перифокальной зоне преобладали потенциально обратимые реактивные изменения микрососудов с явлениями обратимой агрегации форменных элементов и стаза крови.

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).

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.

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.

VIII. ВЛИЯНИЕ СТАБИЗОЛА И МЕКСИДОЛА НА СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

8.1. Стабизол

Сравнение 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.

Общее состояние. Было установлено, что стабизол способствует увеличению содержания лимфоцитов, снижению содержания сегментоядерных лейкоцитов, глюкозы и уменьшению СОЭ.

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 рост этого показателя.

По шкале SAPS у выживших пациентов с препаратом и без него 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. В целом это свидетельствует о положительном эффекте препарата.

Центральная гемодинамика и кислородотранспортная система. Влияние раннего применения стабизола на гемодинамику и кислородот-

ранспортную систему было выявлено в ходе дисперсионного анализа сравниваемых групп по этапам лечения. На первом этапе выявлялось различие по 8, а на этапах II-IV – по 13 показателям (табл. 4).

При парном сравнении по этапам было установлено, что у пациентов группы III на фоне введения стабизола отмечался отчетливый гемодинамический эффект – более высокие ударный объем, минутный объем кровообращения, более высокие фракция выброса, Хитер–индекс и индекс доставки кислорода 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 фоне введения стабизола отмечалась тенденция к гемодилюции и уменьшению проявлений гиперкоагуляции

У пациентов группы III отмечалось более раннее восстановление сознания и более короткий срок пребывания в отделении реанимации (табл. 5).

Таблица 4

Результаты дисперсионного анализа эффекта применения стабизола

Изучаемые показатели гемодинамики	Этап I ANOVA, df=1		Этапы II-IV, MANOVA, df=4	
	F	P	R	p
ИП	0,16	0,68	2,72	0,048*
Апал	0,16	0,69	4,31	0,007*
АД сис	6,71	0,01*	5,18	0,002*
АД диаст	3,58	0,06	12,60	0,0001*
ЧД	5,88	0,02*	22,68	0,0001*
S	2,13	0,15	3,24	0,03*
A рео	8,84	0,005*	29,78	0,0001*
УО	8,29	0,006*	27,15	0,0001*
ИХ	6,16	0,02*	7,29	0,0004*
ФВ	0,41	0,53	8,97	0,0001*
МОК	6,16	0,02*	28,74	0,0001*
СИ	9,23	0,004*	21,57	0,0001*
ИДК	19,78	0,0001*	6,39	0,0009*

Примечание. * - различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 5

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

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

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

Таким образом, у пациентов с тяжелой ЧМТ на фоне введения стабизола отмечался рост ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, индекса доставки кислорода. Следовательно, использование препарата «стабизол» в остром периоде черепно-мозговой травмы позволяет эффективно корректировать гиповолемию, способствует более раннему разрешению посттравматической энцефалопатии, восстановлению сознания и сокращению сроков пребывания пациентов в отделении реанимации.

8.2. Мексидол

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 во всех группах 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.

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. Активность глутатионредуктазы на фоне введения мексидола была незначительно повышена по сравнению с контролем (на 113%) и снижена по сравнению с показателями пациентов группы I и II. 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 пациентов 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 пациенты требовали меньших доз седативных препаратов, анксиолитиков. 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 пациентов группы I.

Таким образом, острый посттравматический период тяжелой ЧМТ сопровождается угнетением активности АОС. Низкая емкость АОС кле-

ток 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. Кроме того, использование препарата сопровождается более быстрым восстановлением некоторых базовых функций головного мозга.

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 гиповolemия, проявляющаяся тахикардией, сниженными показателями ударного объема, фракции выброса, сниженной преднагрузкой. У пациентов с благоприятным исходом компенсации гиповolemии достигается к 4-6 суткам посттравматического периода. В то время как у пострадавших с неблагоприятным исходом компенсировать гиповолемию не удается, а позднее 6-х суток к гиповolemии присоединяется 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 пациентов с благоприятным исходом происходит к 5-7-м суткам посттравматического периода. У пациентов 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 стен-

ки 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 синдроме 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 тяжелой ЧМТ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме / В.В. Семченко, А.Ю. Войнов, З.Ш. Голевцова, Н.В. Говорова, П.Н. Щербаков. – Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. – 168 с.
2. Войнов А.Ю. Ультраструктура капилляров неокортекса и гемостаз у человека при тяжелой черепно-мозговой травме/ А.Ю. Войнов, В.В. Семченко, Н.В. Говорова// Колосовские чтения – 2002: материалы

- IV международной конференции по функциональной нейроморфологии, Санкт-Петербург, 29-31 мая 2002г. – СПб, 2002. – С. 76-77.
3. Говорова Н.В. Антитромбогенные свойства сосудистой стенки у пациентов с черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, А.Ю. Войнов, В.В. Семченко // Сибирское отделение РАМН. Институт физиологии. Новосибирское отделение физиологического общества им. И.П. Павлова. 4 съезд физиологов Сибири. Тезисы докладов, 2002 г. – Новосибирск, 2002. – С. 56-57.
 4. Войнов А.Ю. Гемостаз и ультраструктура неокротекса человека при ушибе головного мозга / А.Ю. Войнов, В.В. Семченко, Н.В. Говорова // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федерация анестезиологов и реаниматологов России. VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов, Омск, 11-15 сентября 2002 г. – Омск, 2002. – С.97.
 5. Говорова Н.В. Транскраниальная доплерография в диагностике вторичных гемодинамических повреждений мозга у больных с черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, В.В. Щербакова, П.Н. Щербаков // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федерация анестезиологов и реаниматологов России. VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов, Омск, 11-15 сентября 2002 г. – Омск, 2002. – С.99.
 6. Говорова Н.В. Неинвазивный биоимпедансный мониторинг гемодинамики у больных тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф, Ленинск - Кузнецкий, 3-4 октября 2002 г. – Новосибирск, 2002. – С. 214-215.
 7. Щербаков П.Н. Озонотерапия при острой черепно-мозговой травме / П.Н. Щербаков, Т.П. Пилипенко, В.В. Семченко, Н.В. Говорова // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф, Ленинск - Кузнецкий, 3-4 октября 2002 г. – Новосибирск, 2002. – С. 234-235.
 8. Говорова Н.В. Роль синдрома эндогенной интоксикации в развитии ишемических повреждений головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, П.Н. Щербаков, В.В. Щербакова // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии: материалы науч.-практ. конф, Омск, 2002 г. – Омск, 2002. – С. 80-85.
 9. Соколова Т.Ф. Структурно-функциональная характеристика лимбического мозга белых крыс при тяжелой черепно-мозговой травме / Т.Ф. Соколова, Н.Е. Турок, А.С. Хижняк, С.С. Степанов, Н.В. Говорова // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии: материалы науч.-практ. конф, Омск, 2002 г. – Омск, 2002. – С. 231-235.
 10. Семченко В.В. Структурно-функциональная характеристика зоны ишемической полутени головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме / В.В. Семченко, С.С. Степанов, П.Н. Щербаков, Г.Н.

- Доровских, Н.В. Говорова, Т.П. Пилипенко // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии: материалы науч.- практ. конф, Омск, 2002 г.- Омск, 2002. – С. 215-221.
11. Говорова Н.В., Лукач В.Н., Семченко В.В., Войнов А.Ю. Система регуляции агрегатного состояния крови и сосудистый эндотелий при тяжелой черепно-мозговой травме / Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: материалы Всероссийской конференции, Новокузнецк, 20-23 мая, 2003 г. – Новокузнецк, 2003. – С. 155-165.
 12. Соколова Т.Ф. Структурно-молекулярные механизмы нарушения и восстановления интегративной деятельности нейронов головного мозга белых крыс при политравме на фоне иммунизации тимусзависимым антигеном / Т.Ф. Соколова, С.С. Степанов, А.С. Хижняк, В.В. Семченко, Н.В. Говорова // Омский научный вестник. – 2002. - 12-й выпуск. – С. 77-79.
 13. Войнов А.Ю. Повреждения сосудистого эндотелия и нарушения системы гемостаза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.Ю. Войнов, З.Ш. Голевцова, В.В. Семченко, Н.В. Говорова // Омский научный вестник. – 2003. - №3 (24). – С. 76-80.
 14. Говорова Н.В. Использование препарата «Вобэнзим» для коррекции нарушений гемостаза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, А.Ю. Войнов // Многопрофильная больница: проблемы, решения: материалы Всероссийской науч.- практ. конф, Ленинск – Кузнецкий, 4-5 сентября, 2003. – Ленинск – Кузнецкий, 2003. – С. 111.
 15. Мамонтов В.В. Оказание помощи пациентам с сочетанными повреждениями в Городской клинической больнице №1 и оценка некоторых исходов / В.В. Мамонтов, В.В. Говоров, В.В. Поляков, М.В. Узлов, Н.В. Говорова Н.В. // Омский научный вестник. – 2003. - №2 (23). – С. 60-62.
 16. Говорова Н.В. Оценка показателей гемодинамики у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко // Омский научный вестник. – 2003. - №2 (23). – С. 152.
 17. Говорова Н.В. Морфологические основы нарушения церебральной микроциркуляции при тяжелой черепно-мозговой травме / Н.В. Говорова, П.Н. Щербаков, В.В. Семченко, А.Ю. Войнов, А.С. Хижняк, С.С. Степанов // Омский научный вестник. – 2004. - №1 (26). – С. 128-130.
 18. Пилипенко Т.П. Влияние уровня активности антиокислительной системы на реорганизацию межнейрональных взаимоотношений перифокальной зоны коры большого мозга пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Т.П. Пилипенко, П.Н. Щербаков, В.В. Семченко, Н.В. Говорова, С.С. Степанов // Омский научный вестник. – 2004. - №1 (26). – С. 79-81.
 19. Говорова Н.В. Унификация объема диагностики и интенсивной терапии у больных с черепно-мозговой травмой в условиях больницы

- скорой медицинской помощи / Н.В. Говорова, Н.Г. Сазонов, Н.А. Осиповский, Ю.Н. Волынкин, П.Н. Щербаков // Неотложная медицина в мегаполисе: сборник материалов Международного форума, Москва, 13-14 апреля 2004 г. – М., 2004. – С. 55.
20. Говорова Н.В. Патогенетические особенности микроциркуляторных расстройств при тяжелой черепно-мозговой травме / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, П.Н. Щербаков // Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – №3 (10). – С. 10.
 21. Говорова Н.В. Мозговой кровоток и синдром эндогенной интоксикации у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, П.Н. Щербаков, В.В. Щербакова // IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 70-72.
 22. Говорова Н.В. Нарушения микроциркуляции при тяжелой черепно-мозговой травме: патогенетические особенности и возможности коррекции / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, А.Ю. Войнов, Н.А. Осиповский // IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 72-73.
 23. Семченко В.В. Структурно-функциональные изменения нейронных сетей перифокальной зоны головного мозга человека при черепно-мозговой травме / В.В. Семченко, Н.Н. Боголепов, П.Н. Щербаков, Г.Н. Доровских, Н.В. Говорова, С.С. Степанов // Дизрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология): III Российский конгресс по патофизиологии: тезисы докладов, Москва, 9-12 ноября 2004. – М., 2004. – С. 19.
 24. Говорова Н.В. Повреждение сосудистого эндотелия и нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, А.Ю. Войнов, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, П.Н. Щербаков // Анестезиология и реаниматология - 2004. - № 6. – С. 32-35.
 25. Говорова Н.В. Возможности коррекции нарушений системы гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме с помощью системной энзимотерапии / Н.В. Говорова, А.Ю. Войнов, В.В. Семченко, В.Н. Лукач, С.С. Степанов, П.Н. Щербаков // Нейроонкология. Травма нервной системы: материалы науч. – практ. конф., Омск, 19-20 октября 2004. – Омск, 2004. – С. 20-24.
 26. Говорова Н.В. Препарат «Вобэнзим» в комплексной коррекции нарушений гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, А.Ю. Войнов, З.Ш. Голевцова, В.В. Семченко, В.Н. Лукач // Омский научный вестник. – 2005. - №1 (30). - С. 114-115.
 27. Говорова Н.В. Неинвазивная биоимпедансная технология для оценки гемодинамики у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Говорова Н.В., Лукач В.Н., Семченко В.В., Максимишин С.В., Щербаков П.Н., Пилипчук И.А // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии: материалы науч. – практ.

- конф. - Омск, 2005. - С. 69-74.
28. Говорова Н.В. Алгоритм коррекции нарушений гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, П.Н. Щербаков, И.А. Пилипчук // Сочетанная черепно-мозговая травма: материалы науч. – практ. конф, Омск, 27 октября 2005 г. – Омск, 2005. – С. 63-68.
 29. Щербаков П.Н. Компенсаторные и репаративные изменения в перифокальной зоне коры большого мозга пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы / П.Н. Щербаков, В.В. Семченко, Н.В. Говорова, С.С. Степанов, А.Ю.Войнов // Сочетанная черепно-мозговая травма: материалы науч. – практ. конф, Омск, 27 октября 2005 г. – Омск, 2005. – С. 68-71.
 30. Говорова Н.В. Оценка показателей кровообращения у больных с тяжелой черепно – мозговой травмой с помощью неинвазивной биоимпедансной технологии / Говорова Н.В., Лукач В.Н., Семченко В.В., Максимишин С.В., Щербаков П.Н., Пилипчук И.А. // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний: материалы науч. – практ. конф., посвященной 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1. – Омск, 2005. – С. 350 – 355.
 31. Говорова Н.В. Контроль ликворного давления и краниоспинального комплайнса у больных с тяжелой черепно – мозговой травмой / Говорова Н.В., Лукач В.Н., Семченко В.В., Максимишин С.В., Щербаков П.Н., Шпачинский И.Л. // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний: материалы науч. – практ. конф., посвященной 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1. – Омск, 2005. – С. 247-251.
 32. Говорова Н.В. Влияние мексидола на оксидантный стресс у больных с тяжелой черепно – мозговой травмой / Н.В. Говорова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение 1. – 2006. – С. 180 – 182.
 33. Говорова Н.В. Ультраструктурные механизмы нарушения микроциркуляции перифокальной зоны неокортекса больных с черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова, П.Н. Щербаков, В.В. Семченко, А.Ю. Войнов // Морфология. – 2006. - №4. – Т. 129. – С. 37 – 38.
 34. Говорова Н.В. Церебральные и экстрацеребральные факторы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме / Н.В. Говорова // Омский научный вестник. – 2006. - № 3(37). – С. 66-70.
 35. Говорова Н.В. Алгоритм коррекции нарушений гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме с помощью неинвазивной биоимпедансной технологии / Н.В. Говорова, В.Н. Лукач, В.В. Семченко, В.В. Говоров, Т.В. Крупко // Материалы X съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов: сб. докл. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 102.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А пал	– амплитуда пульсации импеданса микрососудов пальца ноги
А рео	– амплитуда пульсации импеданса аорты
А 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
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
МОК	– минутный объем кровообращения
МРТ	– магнитнорезонансная томография
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПТИ	– протромбиновый индекс
РАСК	– регуляция агрегатного состояния крови
РФМК	– растворимые фибринмономерные комплексы
СИ	– сердечный индекс
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
FW	– диастолическая волна наполнения сердца
PVI	– индекс давление-объем
S	– индекс симпатической активности
SAPS	– Simplified Acute Physiology Score – упрощенная оценка острых функциональных изменений
SpO ₂	– насыщение пульсирующего потока артериальной крови кислородом
Po	– ликворное давление
Px	– остаточное ликворное давление

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2006

Подписано в печать 01.12.06

Формат 60x84/16

Бумага офсетная

П.л. – 2,0

Способ печати – оперативный

Тираж 100

Издательско-полиграфический центр ОмГМА

644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел. 23-05-98

E-mail: ipc@omsk-osma.ru