

## ЛЕКЦИЯ

© В.В. КРЫЛОВ, Ю.В. ПУРАС, 2013

УДК 617.51-001.4-06:616.831-092

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ****В.В. Крылов, Ю.В. Пурас**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

*Представлен обзор литературы, посвященный современным представлениям о молекулярных механизмах вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и процессах нейропротекции и нейрорегенерации, которые запускаются в клетках в ответ на травму. Подробно описаны такие взаимосвязанные патофизиологические каскадные реакции вторичного повреждения, как эксайтотоксичность, действие свободных радикалов кислорода, реакций аутоиммунного воспаления и процессов апоптоза. Отмечена роль эндогенных нейротрофических факторов — защитных белков, обладающих нейрорепаративными и нейрорегенераторными свойствами. Предупреждение и своевременная коррекция факторов, запускающих и поддерживающих вторичные биохимические каскады, приводящие к гибели клетки, а также стимуляция и поддержание процессов нейрорегенерации и нейрогенеза являются важнейшими задачами лечения пострадавших с ЧМТ.*

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, механизмы вторичного повреждения мозга.

*Literature review of modern conception concerning molecular mechanisms of the secondary brain damage in craniocerebral trauma (CT) and the mechanisms of neuroprotection and neuroregeneration that are activated in cell in response to trauma is presented. The article presents the detailed description of such linked pathophysiological cascade reactions of secondary damage as excitotoxicity, free oxygen radicals action, autoimmune inflammation and apoptosis. We noticed the role of endogenous neurotrophic factors - defensive proteins that have neuroprotective and neuroregenerative effect. The prevention and timely correction of the factors which provoke and maintain secondary biochemical mechanisms, kill cells, and stimulate and support neuroregeneration and neurogenesis is the main purpose of treatment the patients after brain injury.*

Key words: brain injury, craniocerebral trauma, mechanisms of secondary brain damage

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает ведущее место среди причин смерти и инвалидизации населения развитых стран. ЧМТ наносит огромный социальный и экономический ущерб, что обусловлено как ежегодно возрастающей частотой ЧМТ и увеличением общего числа пострадавших со стойкой и временной нетрудоспособностью, так и преобладанием среди пациентов лиц трудоспособного возраста. Тяжелые формы ЧМТ (тяжелый ушиб мозга, сдавление мозга внутричерепными гематомами, диффузное аксональное повреждение) диагностируют у 20—40% больных с ЧМТ. С каждым годом отмечается тенденция к увеличению числа более тяжелых повреждений мозга. В зависимости от характера травмы мозга и тяжести пострадавших летальность при ЧМТ колеблется от 5 до 65% [1, 4, 6, 7].

Патофизиологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ основаны на действии пер-

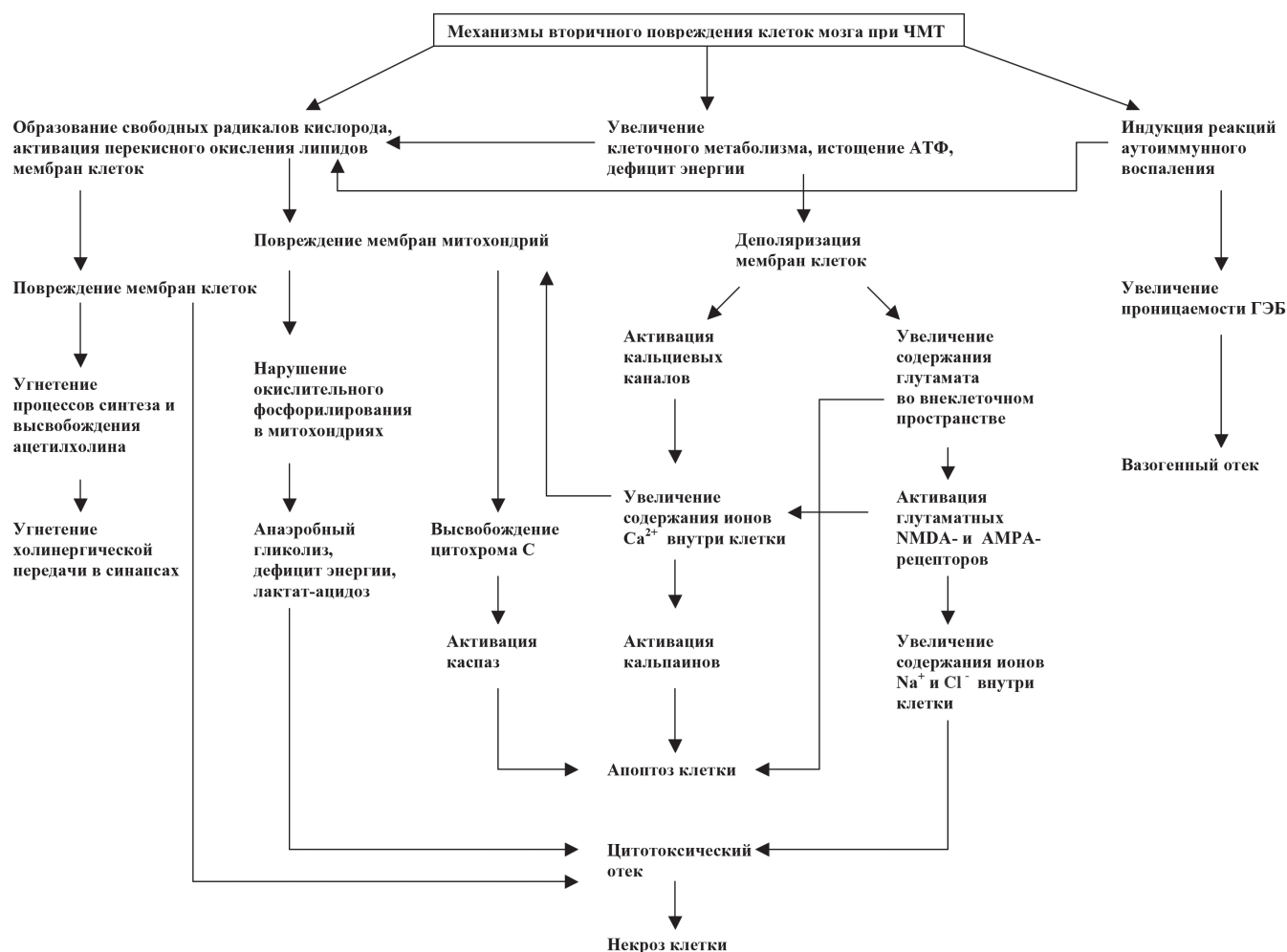
вичных и вторичных повреждающих факторов.

Первичные повреждения возникают непосредственно в момент травмы. Объем, количество и локализация первичных очагов поражения зависят от места приложения травмирующей силы, ее интенсивности и длительности воздействия. В области первичного повреждения возникает некроз мозговой ткани, происходит нарушение структуры нейронов и глиальных клеток, образуются синаптические разрывы, возникает тромбоз сосудов и нарушается целостность сосудистой стенки. Вокруг очага первичного повреждения формируется зона пенумбры (зона перифокального торможения), в которой клетки морфологически не повреждены и сохраняют свою жизнеспособность, но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ [1, 3, 6, 7, 12].

В ответ на первичное повреждение в клетке одновременно инициируются деструктивные биохимические процессы, тесно взаимодействующие между собой. Наиболее значимыми из них являются: нарушение внутриклеточного метаболизма, эксайтотоксичность (токсическое действие на нейроны повышенных концентраций «возбуждающих» аминокислот), образование реактивных свободных радикалов кислорода, активация пере-

Сведения об авторах:

Крылов Владимир Викторович — д-р мед. наук, проф., академик РАМН, руководитель отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского;  
Пурас Юлия Владимировна — канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, e-mail: purass@list.ru.



кисного окисления липидов и реакций аутоиммунного воспаления, дефицит нейротрофических факторов, процессы апоптоза и некроза клеток (см. рисунок) [1—3, 6].

**Эксайтотоксичность.** В момент травмы происходит активация метаболизма нейронов и глии, что приводит к истощению запасов АТФ, дефициту энергии и деполаризации клеточных мембран. Вследствие деполаризации активируются потенциалзависимые кальциевые каналы и ионы кальция из внеклеточного пространства начинают поступать в клетку. Деполаризация мембран также приводит к выбросу из клетки в пресинаптическую щель «возбуждающих» нейротрансмиттеров (в частности, глутамата), которые, накапливаясь во внеклеточном пространстве, активируют глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы и вызывают мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных депо. Следствием перегрузки клетки кальцием является ее повреждение, обусловленное активацией фосфолипаз, протеаз и нуклеаз, ведущее к нарушению целостности наружной мембраны клетки и мембраны митохондрий, прерыванию процессов окислительного фосфорилирования, синтеза белков и экспрессии клеточного генома. Кроме того, избыточная активация AMPA-рецепторов увеличивает приток в клетку ионов натрия и хло-

ра, инициирует и поддерживает деполаризацию клеточной мембраны, что способствует еще большему поступлению в клетку ионов кальция через ионные каналы.

Потенцирует эту цепь патологических реакций внутриклеточный лактат-ацидоз, возникающий в условиях дефицита энергии вследствие несоответствия между повышенным клеточным метаболизмом и сниженной доставкой кислорода. Нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза, с одной стороны, приводят к цитотоксическому отеку и осмотическому лизису клеток (некрозу), а с другой стороны — к инициации ряда других каскадов молекулярных биохимических реакций, среди которых ключевая роль принадлежит апоптозу, нарушению окислительного фосфорилирования и воспалению. Механизм повреждения клеток в результате высвобождения и токсического действия «возбуждающих» аминокислот получил в литературе название «эксайтотоксичность» [1, 2, 6].

**Действие свободных радикалов кислорода.** Повреждение нейронов при ЧМТ также возникает путем взаимодействия органических соединений клеток (углеводов, аминокислот, ДНК, фосфолипидов мембран) с реактивными свободными радикалами кислорода (супероксидом, перекисью

водорода и гидроксильными радикалами), которые в большом количестве образуются при повышенном метаболизме и в условиях гипоксии. Перекисное окисление липидов мембран клеток вызывает их структурную дезорганизацию, а повышенная концентрация свободных радикалов во внутриклеточном пространстве в совокупности с увеличенным содержанием ионов кальция приводит к повреждению митохондриальной мембраны и как следствие к нарушению окислительного фосфорилирования, новому пулу свободных радикалов и высвобождению из митохондрий проапоптотических белков (цитохрома С) [1, 2, 6].

**Реакции аутоиммунного воспаления.** В результате первичного повреждения в сосудистое русло попадают продукты структурной дезорганизации клеток, которые являются мощным стимулом развития реакций аутоиммунного воспаления. В эндотелии церебральных капилляров и на поверхности циркулирующих лейкоцитов экспрессируются факторы адгезии. Лейкоциты прилипают к стенке сосудов и мигрируют из сосудистого русла в паренхиму мозга. Большие скопления гранулоцитов отмечаются в капиллярах зоны пенумбры. Просвет сосудов может быть полностью тромбирован гранулоцитами, что еще больше усугубляет нарушенную микроциркуляцию этой области [10]. Попадая в паренхиму мозга, активированные лейкоциты (гранулоциты, макрофаги, моноциты, лимфоциты) начинают экспрессировать ряд поверхностно активных молекул (молекул главного комплекса гистосовместимости, цитокинов и хемокинов, среди которых наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли и интерлейкины), а также разнообразных цитотоксических метаболитов (в частности, предшественников свободных радикалов — синтазу азота и циклооксигеназу-2 — ЦОГ-2). В результате активации реакций воспаления увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера и индуцируется протромботическая способность эндотелия церебральных капилляров. Синтаза азота во внеклеточном пространстве преобразуется в высокотоксичный пероксинитрит, а продуктами распада ЦОГ-2 являются токсичные простагоиды и свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие на мембраны клеток и митохондрий. Важная роль в воспалительном ответе при повреждении мозга также принадлежит популяции клеток микроглии. Подобно лейкоцитам, активированные клетки микроглии обладают способностью к пролиферации, фагоцитозу, экспрессии поверхностно активных молекул и продукции свободных радикалов [2, 6, 10—11].

**Апоптоз.** Гибель нейронов при ЧМТ также возникает вследствие инициации процессов апоптоза («запрограммированной» или «отложенной клеточной смерти»), которые могут запускаться как прямым воздействием травмирующего агента на геном клетки, так и опосредованно — путем повреждающего действия медиаторов воспаления

и в результате эксайтотоксичности. Апоптоз нейронов протекает по принципу цепной реакции, которая начинается через несколько часов после первичного повреждения и может продолжаться в течение нескольких дней и даже месяцев после травмы, вовлекая в процесс не только клетки зоны пенумбры, но и интактные клетки. Разрушение клетки при апоптозе характеризуется конденсацией ядра и цитоплазмы и разделением клетки на апоптотические тельца. Процесс апоптоза запускается двумя путями — наружным и внутренним. Наружный путь активации апоптоза наблюдается в нормальных условиях в неповрежденных клетках, внутренний путь — в условиях ишемии. Для инициации апоптоза по наружному пути необходима связь рецепторов «клеточной гибели» (Fas-, TNF-, TRAIL-рецепторы), расположенных на мембране клетки, со специфическими белками-лигандами (например, фактором некроза опухоли). Путь активации апоптоза по внутреннему пути является повышенные концентрации внутриклеточного кальция, свободные радикалы кислорода и глутамат, разрушающие мембраны митохондрий и способствующие выходу в цитоплазму и активации эффекторов апоптоза (цитохрома С, фактора, индуцирующего апоптоз, кальпаинов, каспаз и эндонуклеазы-G). Кальпаины — ферменты, активированные увеличенной концентрацией кальция внутри клетки, — разрушают белки внутриклеточного цитоскелета, микротрубочки и нейрофиламенты, повреждают ионные каналы, другие ферменты и мембранные рецепторы, что в результате приводит к разрушению клеточного скелета и плазматической мембраны. Цитохром С, связываясь со специфическими белками цитоплазмы (белок Araf-1), образует каспазный белок-предшественник. Каспазы — это специфические протеазы, существующие в каждой клетке в неактивной форме и играющие ключевую роль в процессе апоптоза. Активируясь, каспазы вместе с другими митохондриальными белками (фактором, индуцирующим апоптоз, и эндонуклеазой-G) иницируют действие эндонуклеаз — специфических ферментов, расположенных в ядре клетки, которые катализируют реакции расщепления молекул ДНК на фрагменты [2, 13—15].

Одновременно с процессами вторичных повреждений в ответ на травму в клетке запускаются процессы нейропротекции и нейрогенерации, основную роль в которых играют эндогенные нейротрофические факторы (НТФ) — специфические внутриклеточные нейрорегуляторные белки, опосредованно воздействующие на геном клетки. Основными нейропротекторными свойствами НТФ являются: ограничение эксайтотоксичности, подавление процессов апоптоза, снижение скорости агрегации патологических белковых молекул, угнетение воспалительного ответа и предотвращение образования свободных радикалов. Нейрогенераторные свойства НТФ заключаются в активации процессов нейрональной пластично-

сти (образование новых межнейронных связей) и нейрогенеза (поддержание необходимого уровня экспрессии ДНК, рост, дифференцировка и миграция в поврежденную область новых нейронов). Однако в условиях повреждения при массивных очагах некроза и ишемии нервной ткани действие НТФ ограничено, что приводит к нарушению трофических и регенераторных функций клетки и преобладанию процессов вторичного повреждения над процессами нейрогенерации и нейрорепарации [9].

Таким образом, патофизиологические механизмы вторичного повреждения мозга являются эволюционно выработанными каскадными биохимическими воспалительными и иммунологическими стрессовыми реакциями, которые индуцируются в ответ на первичное повреждение и развиваются с течением времени. Среди основных вторичных повреждающих механизмов при ЧМТ выделяют: нарушение внутриклеточного метаболизма, эксайтотоксическое действие на нейроны повышенных концентраций «возбуждающих» аминокислот, образование реактивных свободных радикалов кислорода, активацию перекисного окисления липидов, реакций аутоиммунного воспаления, а также процессы апоптоза и некроза клеток. Следствием инициации реакций вторичного повреждения в конечном итоге является вовлечение в патологический процесс интактных клеток мозга, расположенных в непосредственной близости от очага первичного повреждения (в зоне пенумбры), и их необратимое ишемическое поражение.

Одновременно с каскадом вторичных повреждений в момент травмы запускаются процессы нейрогенерации и нейрорепарации. Однако при ЧМТ (и особенно тяжелых ее формах) регенераторная функция нервной ткани значительно уступает процессам вторичного повреждения вследствие обширности очагов первичного повреждения мозга, снижения общей реактивности организма и преобладания скорости развития вторичных повреждений над репаративными процессами. Процессы вторичного повреждения, приводя к ишемии мозга, существенно усугубляют тяжесть состояния пострадавших с ЧМТ, ухудшают восстановление психической и моторной деятельности больных и повышают риск развития неблагоприятного исхода. Важнейшими задачами лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ являются предупреждение и своевременная коррекция факторов, инициирующих и поддерживающих процессы вторичного повреждения, блокада биохимических каскадов, приводящих к гибели клет-

ки, а также стимуляция и поддержание процессов нейрогенерации и нейрогенеза. Предупреждая и ограничивая действие вторичных ишемических факторов повреждения головного мозга, можно улучшить исход у пострадавших с ЧМТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Ефременко С.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. Российский медицинский журнал. 2009; 3: 23—8.
2. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия: Пер. с англ. под ред. М. Бэра. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011.
3. Потапов А.А., Гайтур Э.И. Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. В кн.: Коновалов А.Н., и др., ред. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 1998; т. 1: 152—68.
4. Доказательная нейротравматология / Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л. и др.; под ред. А.А. Потапова, Л.Б. Лихтермана. М.: НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН; 2003.
5. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Кордонский А.Э. Механизмы вторичного повреждения мозга и нейротрофическое действие церебролизина при черепно-мозговой травме. Нейрохирургия. 2012; 4: 94—102.
6. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С., Крылов В.В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть 1. Внутречерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2012; 1: 56—65.
7. Bullock R., Chesnut R., Clifton G. et al. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. In: Brain trauma foundation (c). Washington; 2000.—116 p.
8. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R. et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J. Trauma. 1993; 34: 216—22.
9. Dechant G., Neumann H. Neurotrophins. Adv. Exp. Med. Biol. 2002; 513: 303—34.
10. Del Zoppo G.J., Schmid-Schonbein G.W., Mori E. et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. Stroke. 1991; 22 (10): 1276—83.
11. Ekdahl C.T. Microglial activation — tuning and pruning adult neurogenesis. Front. Pharmacol. 2012; 3: 41.
12. Reed A.R., Welsh D.G. Secondary injury in traumatic brain injury patients — a prospective study. S. Afr. Med. J. 2002; 92: 221—4.
13. Stoica B.A., Faden A.I. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury. Neurotherapeutics. 2010; 7 (1): 3—12.
14. Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca<sup>++</sup>-dependent protease, calpain. J. Neural Transm. 2000; 107 (2): 145—57.
15. Yakovlev A.G., Faden A.I. Caspase-dependent apoptotic pathways in CNS injury. Mol. Neurobiol. 2001; 24 (1—3): 131—44.