

УДК 616.741.1-001-003.215-031.61

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ГЕМАТОМАХ

Ю.И. Кравцов, Г.В. Анисимов, Н.А. Терехина,
ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Анисимов Григорий Владимирович – e-mail: anis2010@yandex.ru

В работе представлена сравнительная оценка и прогностическая значимость неврологического статуса, вегетативного тонуса, уровня сознания и показателей хемилюминесценции плазмы и эритроцитов крови 42 пациентов с травматическими внутричерепными гематомами на нейрореанимационном этапе. Уточнены молекулярные механизмы вторичного повреждения головного мозга.

Ключевые слова: травматические внутричерепные гематомы, стресс, хемилюминесценция.

The current work presents comparative evaluation and prognostic value of neurological status, vegetal tonus, level of consciousness, parameters of plasma chemiluminescence and blood red cells among 42 patients with traumatic intracranial hematoma at the stage of neurointensive care. Molecular mechanisms of secondary damage of brain were specified.

Key words: traumatic intracranial hematoma, stress, chemiluminescence.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин смерти и инвалидизации населения в посттравматическом периоде, приобретает особую социально-экономическую значимость [1, 2, 3]. В России смертность при тяжелой ЧМТ составляет 15–30%. Острота проблемы определяется еще и тем, что чаще страдают люди молодого возраста и преимущественно мужчины [1, 2]. Одним из видов ЧМТ являются внутричерепные гематомы (ВЧГ), которые составляют до 17% от всей ЧМТ [4, 5]. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой ЧМТ обусловленные преимущественно нарушениями микроциркуляции мозга, инициируемые комплексом различных интра- и экстрацеребральных факторов [1, 3, 6], приводящих к интенсификации окислительного стресса с мощной активацией свободнорадикального окисления (СРО) нейронов и развитием внутриклеточной гипергидратации [3, 7]. От состояния резервов антиоксидантной системы (АОС) зависит дальнейшее течение внутриклеточного вазогенного отека, внутримозговой гипертензии и течение посттравматического периода. Особое значение в этом отношении принадлежит вегетативному тону с формированием системных адаптационно-компенсаторных реакций [4]. Поэтому в процессе интенсивной терапии следует предусмотреть их развитие, особенно при ВЧГ [3].

Цель исследования – уточнение молекулярных механизмов клинических проявлений травматических ВЧГ у мужчин на нейрореанимационном этапе для прогнозирования их исходов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 42 мужчины с диагнозом: «изолированная закрытая ЧМТ, тяжелый ушиб головного мозга со сдавлением острой эпидуральной, субдуральной или внутримозговой гематомой» в возрасте $39,5 \pm 6$ лет. Критерии включения пациентов в исследование: 1. Наличие изолированной, закрытой, тяжелой ЧМТ с оценкой по шкале ком Глазго (ШКГ) 8 баллов и менее. 2. Отсутствие сочетанной травмы, хронических гематом или выраженной экстрацеребральной патологии. 3. Давность травмы – не более 24 часов. 4. Возраст 20–59 лет. 5. Больные мужского пола. Хирургическое лечение проводилось всем пациентам в течение 5–10 часов после травмы. Больным

выполнялась костно-пластическая или декомпрессивная трепанация черепа с удалением компримирующего субстрата. Средний объем внутричерепной гематомы у больных с ЧМТ составил $82,23 \pm 8,43$ мл. Компримирующими факторами являлись субдуральная гематома – у 24, эпидуральная гематома – у 11, внутримозговая гематома – у 4, мультифакторная причина сдавления – 3. У 27 пострадавших тяжелая ЧМТ носила бытовой характер, в остальных случаях имели место транспортная и криминальная травмы. При поступлении средняя оценка по ШКГ составила $5,52 \pm 0,34$ балла. Верификацию характера тяжелой ЧМТ осуществляли на основании анамнеза, данных неврологического обследования, исследования цереброспинальной жидкости, ЭХО-энцефалоскопии, компьютерной томографии головного мозга при помощи спирального компьютерного томографа «MX 800 Dual-Slice» «PHILIPS». В зависимости от исхода травмы больные были разделены на 2 группы. Группа I – 27 пациентов с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ. Восстановление сознания отмечено на 7–14-е сутки пребывания больного в отделении реанимации. Группа II – 15 пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ (умершие). Летальный исход констатирован на 7–9-е сутки посттравматического периода.

Проводили динамический мониторинг состояния больных с помощью оценки неврологического статуса, ШКГ [8] и new simplified acute physiology score (SAPS II) [9]. Для оценки уровня стресса использовали расчетный показатель – уровень стресса (УС) [10]. Для выявления преобладания парасимпатического или симпатического тонуса нервной системы использовали индекс Кердо [11]. Состояние системы СРО-АОС оценивали методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) с помощью биохемилюминометра БХЛ-07. Метод индуцирования ХЛ перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что при смешивании компонентов в системе происходит каталитическое разложение перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы ($R^\cdot$, $OH^\cdot$, $RO^\cdot$, $RO_2^\cdot$, $O_2^\cdot$) вступают в процесс инициирования СРО в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии СРО при рекомбинации радикалов $RO^\cdot$ происходит образование неустойчивого

тетроксид (R-O-O-O-O-R), распадающегося с выделением кванта света. Протекающий процесс СРО регистрируется в течение 30 секунд. Для оценки ХЛ использовали следующие показатели: $I_{\max}$ – максимальная интенсивность – отражает потенциальную способность биологического объекта к СРО; коэффициент А – имеет обратную корреляционную связь с антиоксидантным потенциалом исследуемой пробы. Объектом исследования явилась кровь 21 мужчины с ВЧГ на 1-, 5- и 9-е сутки пребывания в отделении нейрореанимации. Контролем служила кровь 8 доноров. Кровь для исследования получали из кубитальной вены утром в чистые сухие пробирки с гепарином в соотношении 1:10. Плазму отделяли после центрифугирования крови 10 мин. при 3000 оборотов/мин. Осажденные эритроциты отмывали дважды физиологический раствор хлорида натрия в количестве в 2 раза больше объема эритроцитов при центрифугировании в том же режиме. Полученные эритроциты и плазму использовали для определения интенсивности ХЛ по методу [12].

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ EXCEL. С учетом характера распределения и величины выборки для проверки статистических гипотез использовали методы параметрической (t-критерий Стьюдента), степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Исходно пациенты обеих групп не отличались по количеству баллов ШКГ ($5,52 \pm 0,34$ балла). В группе I через 10–14 суток отмечалось восстановление сознания и увеличение показателя ШКГ до 9–10 баллов, а у больных группы II сохранялось коматозное состояние и низкий показатель по ШКГ (4 балла) вплоть до наступления летального исхода. Выявлено наличие статистически значимой обратной связи между уровнем угнетения сознания и исходом ВЧГ. При снижении уровня сознания больного повышалась степень неблагоприятного исхода ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Пациенты обеих групп поступали в тяжелом или крайне тяжелом состоянии с преобладанием клинических признаков дислокации и/или первичного повреждения ствола мозга, когда локальная неврологическая симптоматика нивелировалась стволовыми расстройствами. Очаговая неврологическая симптоматика выявлялась в 25% (26,1%) наблюдений в виде контралатеральной гемиплегии, пареза мимической мускулатуры, тотальной афазии и судорог, причем 82% из них пациенты 1-й группы. С другой стороны, в 1-й группе по мере повышения уровня сознания на первый план выходила очаговая неврологическая симптоматика и к 10-м суткам выявлялась у 78,4 % пациентов, но ей практически всегда сопутствовали стволовые симптомы. Во 2-й группе к 3–5-м суткам у 37,5% обнаруживали локальные симптомы, а к 7–9-м суткам по мере декомпенсации и снижения сознания до атонической комы практически у всех пациентов превалировала стволовая симптоматика. Таким образом, оценка тяжести состояния по ШКГ и выявление очаговых или стволовых симптомов остаются надежными прогностическими критериями.

Стрессорный синдром разворачивался уже в первые минуты после тяжелой ЧМТ и изначально носил приспособительный саногенетический характер с активацией симпато-адреналовой системы, обеспечивая быструю адап-

тацию. Интегральными расчетными показателями стрессорного синдрома служили УС и тонус вегетативной нервной системы. УС оказался достоверным показателем исхода острейшего периода тяжелой ЧМТ. Стоит отметить, что нарастание этого показателя отмечено в обеих группах в период максимального нарастания ишемии на 3–5-е сутки. Имеется средняя обратная корреляционная связь ($r = -0,49$, $p < 0,05$) с ШКГ и прямая связь с индексом Кердо ($r = 0,61$, $p < 0,05$). У больных 1-й группы величина УС не превышала 2,6 ед. На максимальных значениях УС сохранялся не более 3–5 суток, после чего снижался, приближаясь к границе между выраженным и умеренным стрессом. Таким образом, продолжительность безопасной активации симпато-адреналовой системы у больных в острейшем периоде мозгового повреждения не превышает 3–5 суток. Величина УС у 2-й группы нарастала или оставалась на исходных, чрезвычайно высоких значениях ($> 2,8$ ед.) до 5 суток. После этого срока у всех умерших больных величина УС снижалась, что свидетельствовало об истощении компенсаторных механизмов после их избыточного стойкого напряжения с трансформацией патогенеза в реакции танатогенеза. У большинства больных развивалась артериальная гипотензия, снижение уровня сознания и нарастание симптоматики дислокации.

При изучении изменения вегетативного тонуса в острейшем периоде тяжелой ЧМТ нами установлено, что в наблюдениях 1-й группы на протяжении всего периода сохранялось преобладание ваготонии и только к 7-м суткам, при сохраняющемся выраженном стрессе, индекс Кердо приближался к нормальным значениям и свидетельствовал об эутонии (таблица 1). К концу периода наблюдения во всех случаях этой группы восстанавливалось сознание до 10 баллов по ШКГ и начинался регресс неврологического дефицита. В основе благоприятного течения травмы в острейшем периоде лежало ограничение выраженности стресса в пределах физиологической нормы, реализация долговременной экономной адаптации, связанной с преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. Безопасное максимальное напряжение адаптационных реакций ограничено временным промежутком в 5 суток. После этого срока избыточное напряжение компенсаторных механизмов приводит к их истощению.

ТАБЛИЦА 1.

Динамика индекса Кердо

	Группы	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Норма +5–+7 у. е.	I	$9,52 \pm 2,79$	$7,37 \pm 2,45^*$	$4,82 \pm 3,1^*$	$7,03 \pm 2,68^*$	$3,05 \pm 2,13$
	II	$2,12 \pm 6,58$	$21,14 \pm 4,12^*$	$28,42 \pm 4,77^*$	$32,72 \pm 5,43^*$	

Примечание: * – различие достоверно между группами ($p < 0,05$).

На протяжении всего острейшего периода у больных 2-й группы продолжали регистрировать преобладание тонуса симпатической нервной системы. Такая динамика вегетативного тонуса свидетельствовала о задержке перехода механизмов срочной адаптации к стадии долговременной адаптации и трансформацией стресса в дистресс. Напряжение адаптивных реакций и сохраняющаяся активация симпато-адреналовой системы у больных 2-й группы сопровождалась снижением уровня сознания по ШКГ (таблица 1), нарастанием неврологического дефицита. Клиническими эквивалентами повышенного уровня стресса

и стойкой симпатикотонии к 7-м суткам были формирование тяжелой полиорганной недостаточности и далее несостоятельности, что проявлялось снижением уровня сознания до глубокой атонической комы (3,39 б по ШКГ), необратимым нарушением витальных функций (90,7% по шкале SAPS II) и летальным исходом у всех больных (100%). Это подтверждается сильной обратной корреляционной связью индекса Кердо со ШКГ ($r = -0,89$, $p < 0,05$) и прямой средней корреляционной связью со шкалой SAPS II ($r = 0,68$, $p < 0,05$). Для них характерно быстрое, выраженное и стойкое увеличение тонуса симпатической нервной системы, свидетельствовавшее об активации срочной, аварийной, а следовательно, истощающей регуляции гомеостаза, трансформации стресса в дистресс, патогенеза в танатогенез. Сохранение уровня стресса и симпатикотонии на максимальных уровнях более 5 суток служило неблагоприятным прогностическим признаком. Предикторами неблагоприятного исхода УС $> 2,8$ ед., трансформация парасимпатического тонуса в симпатический к 3-м суткам наблюдения или нарастание ИК > 10 ед.

При поступлении в реанимацию выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение интенсивности ХЛ (I max. и коэффициент А) в эритроцитах и плазме (таблица 2) крови больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствовало об интенсификации процессов СРО. К 5-м суткам интенсивность ХЛ (I max. и коэффициент А) у пациентов 1-й группы незначительно повышалась ($p > 0,05$) по сравнению с 1-ми сутками и достоверно снижалась к 9-м суткам ($p < 0,05$). Таким образом, компенсаторное повышение АОС (снижение коэффициента А) после 5-х суток на фоне интенсификации процессов ПОЛ с постепенным их снижением является предиктором благоприятного исхода пациентов с ВЧГ.

ТАБЛИЦА 2.
Динамика показателей хемилюминесценции эритроцитов и плазмы крови больных с травматическими внутричерепными

I max плазма				
Контроль	207±12,9	1 сутки	5 сутки	9 сутки
Группа I		349,5±26,6*	370,7±29,1*	312,1±32,8*
Группа II		390,5±28,3**	467,3±18,7**	
I max эритроциты				
		1 сутки	5 сутки	9 сутки
Контроль	51,84±5,3			
Группа I		77,5±4,6*	65,31±3,8*	59,44±4,7*
Группа II		81,18±6,1*	89,71±4,1**	
Коэффициент А плазма				
		1 сутки	5 сутки	9 сутки
Контроль	0,276±0,013			
Группа I		0,32±0,012*	0,336±0,028*	0,312±0,018*
Группа II		0,339±0,046*	0,406±0,031**	
Коэффициент А эритроциты				
		1 сутки	5 сутки	9 сутки
Контроль	0,177±0,012			
Группа I		0,198±0,032*	0,217±0,019*	0,204±0,021*
Группа II		0,209±0,028*	0,267±0,025**	

гематомами ($M \pm m$)

Примечание: * – различие достоверно между группой и контролем ($p < 0,05$). ** – различие достоверно между группами ($p < 0,05$).

На протяжении всего посттравматического периода достоверно ($p < 0,05$) повышался уровень ХЛ эритроцитов и плаз-

мы крови больных второй группы по сравнению с контролем и пациентами с благоприятным исходом. Имела место выраженная интенсификация процессов СРО (повышение I max.) более 5 суток с дальнейшей депрессией компенсаторных возможностей АОС (нарастание коэффициента А) вплоть до летального исхода. Выявлена прямая средняя корреляционная связь показателей ХЛ с ИК и УС ($r = 0,61$, $p < 0,05$) и обратная сильная связь со ШКГ ($r = -0,82$, $p < 0,05$). Активация СРО мембран нейронов, как в месте первичного повреждения, так и особенно в зоне полутени, приводила к нарушению энергетического обмена клетки, анаэробному гликолизу в условиях гипоперфузии и вторичной гипоксии, запуску программы апоптоза, несостоятельности мембранных насосов и дальнейшей интрацеллюлярной гипергидратации [3, 6, 7]. В дальнейшем присоединялся вазогенный отек, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера, отек головного мозга, нарастала стволовая симптоматики на фоне аксиального сдавления, сознание понижалось до атонической комы. Для купирования данного механизма вторичного повреждения головного мозга принципиальное значение играло повышение резервов АОС, увеличение пула биоантиоксидантов, являющихся ловушками для свободных радикалов, что в конечном счете будет определять течение и исход тяжелой ЧМТ.

Выводы

Тяжелое состояние и выраженные расстройства сознания с превалированием стволовой симптоматики – характерные признаки в клинической картине ВЧГ. Адекватная активация АОС в структуре адаптационно-компенсаторных реакций организма на окислительный стресс имеет достоверное прогностическое значение для благоприятного исхода ВЧГ и перехода стресса в эустресс. Истощение эрготропных механизмов и компенсаторных возможностей АОС на фоне интенсификации СРО, переход стресса в дистресс являлись достоверными предикторами неблагоприятного исхода ВЧГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология и нейрохирургия - клинические рекомендации. Москва. 2007. 353 с.
2. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. М.: Медицина. 2000. 567 с.
3. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.: Медицина. 2005. 352 с.
4. Кравцов Ю.И., Мудрова О.А. Особенности вегетативной регуляции в послеоперационном периоде травматических внутричерепных гематом при алкогольной интоксикации. Советская медицина. 1991. № 11. С. 53-56.
5. Фраерман А.П. Хитрин Л.Х., Кравец Л.Я. Диагностика и хирургия травматического сдавления мозга. Нижний Новгород. 1994. 371 с.
6. Гайтур Э.И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме (диагностика, тактика лечения и прогноз): автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Москва. 1999. 46 с.
7. Ерин А.К., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. № 10. С. 343-348.
8. Коновалов А.Н. Классификация нарушений сознания при ЧМТ. Вопросы нейрохирургии. 1982. № 4. С. 11-16.
9. Marino L.P. Интенсивная терапия. /Под ред. А.И. Мартынова. М.: ГЭОТАР Медицина. 1998. 639 с.
10. Шейх-Заде Ю.Р., Скибицкий В.В., Катханов А.М. и др. Альтернативный подход к оценке вариабельности сердечного ритма. Вестник аритмологии. 2001. № 22. С. 49-55.
11. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство. 2003. С. 57.
12. Терехина Н.А., Ненашева О.Ю. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом. Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 11. С. 38-39.