

Оригинальные исследования

О КОВАЛЕВ В.В., ГОРБАЧЕВ В.И., ПЕТРОВА И.Л. -

НАРУШЕНИЯ В ЗВЕНЕ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В.В. Ковалев, В.И. Горбачев, И.Л. Петрова.

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор - д.м.н., проф. А.А. Дзинский, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. - д.м.н., проф. В.И. Горбачев)

Резюме. Проведено исследование нитрита крови, показателей системной гемодинамики и транскапиллярного обмена при тяжелой черепно-мозговой травме. Показано, что нарушения в звене нитроксидергической регуляции наблюдаются практически у всех больных, зависят от обширности поражения мозговой ткани, степени угнетения сознания, а также сроков посттравматического периода и определяют течение и исход лечения травматической патологии головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, системная гемодинамика, нитрит крови, нитроксидергическая регуляция.

Состояние системной гемодинамики, мозгового кровотока и транскапиллярного обмена при черепно-мозговой травме (ЧМТ) определяется уровнем внутрисосудистого давления, показателями кислотно-щелочного равновесия и напряжением газов крови, содержанием метаболитов и биологически активных веществ, а также нейрогенными влияниями [1,2,8,10]. Являясь одним из основных эндотелий зависимых факторов, оксид азота принимает участие в регуляции местного сосудистого тонуса, системных гемодинамических реакций и определяет баланс вазоактивных метаболитов [3, 4,6,7]. В основе церебрального вазоспазма при ЧМТ лежит недостаточность нитроксидергической вазорелаксации и преобладание на этом фоне констрикторного влияния. Снижение продукции оксида азота и последующее изменение регуляции кровотока приводят к ухудшению течения и прогноза острой нейрохирургической патологии [3,4, 9]. Благодаря сложной системе ауторегуляции, мозговой кровоток в определенной мере независим от системной гемодинамики, страдая только при значительных колебаниях артериального давления, однако общность механизмов на клеточном и медиаторном уровне определяет единые патогенетические аспекты их нарушений.

Целью исследования явилась оценка состояния нитроксидергической системы, показателей системной гемодинамики и транскапиллярного обмена при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, которые были разделены на группы в соответствии с типом повреждения (ушиб или компрессия головного мозга), уровнем сознания при поступлении, интенсивностью субарахноидальной геморрагии, а также в зависимости от исходов травмы. Контрольную группу для исследования нитрита крови составили здоровые доноры.

Все больные получали стандартную терапию, включавшую нормализацию газообмена, гемодинамики и водно-электролитного обмена (инфузионно-корректирующая терапия), улучшающую микроциркуляцию (трентал, гепарин), а также антиоксиданты, антибактериальные средства, по показаниям (с 5-7 суток) - ноотропные и метаболические препараты.

Для уточнения характера и тяжести травмы, а также диагностики отека мозга использовали компьютерную томографию головного мозга.

Оценку состояния нитроксидергической системы проводили путем определения уровня ближайшего метаболита оксида азота - нитрита в крови больных на протяжении 14 суток посттравматического периода. Забор крови производили натощак из центральной вены, уровень нитрита определяли фотоэлектроколориметрическим методом [3].

Всем больным рассчитывали показатели системной гемодинамики (сердечный и ударный индексы, индекс общего периферического сосудистого сопротивления) и транскапиллярного обмена (коллоидно-онкотическое и среднее капиллярное давление). Уровень сознания оценивали по шкале ком Глазго (Teasdale G., Jennet B., 1974), неврологический статус - по очаговой симптоматике, при этом учитывали стволовые (зрачковые и корнеальные рефлексы, нистагм, патологические знаки) и полушарные (двигательные, речевые, краниобазальные) симптомы [12].

При статистической обработке применяли непараметрические критерии, данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни (U). Для анализа данных использовали пакет программ "Statistica for Windows v.6.0".

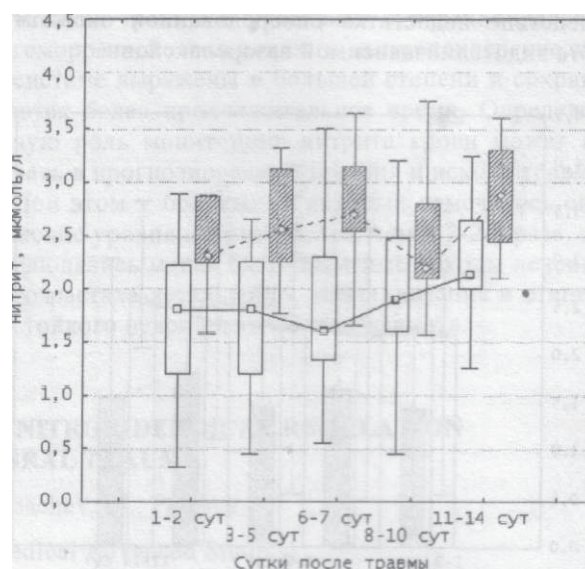
Результаты и обсуждение

Исследования показали, что изменения в звене нитроксидергической регуляции при тяжелой черепно-мозговой травме наблюдаются практически у всех больных и зависят от обширности поражения мозговой ткани, глубины угнетения сознания, интенсивности субарахноидальной геморрагии, а также сроков и течения посттравматического периода.

Так, у больных с исходным уровнем сознания по ШКГ менее 8 баллов отмечено снижение нитрита крови в 1-2-е сутки после травмы до 1,9 (1,2-2,25) мкМоль/л, что было ниже в 2,1 раза показателей контрольной группы - 4,02 (3,8-4,4) мкМоль/л. В процессе лечения нормализации уровня нитрита не происходило даже к концу второй недели. Более того, на 3-5-е сутки посттравматического периода отмечалось дальнейшее снижение уровня нитрита крови до 1,65 (1,45-2,56) мкМоль/л, что совпадало с нарастанием явлений отека головного мозга и дальнейшим угнетением сознания. На 11-14 сутки уровень нитрита увеличивался до 2,2 (2,1-2,8) мкМоль/л, но так и не достигал нормальных показателей. У больных с исходной оценкой по Глазго 8-11 баллов (сопор - глубокое оглушение) наблюдались менее выраженные сдвиги в нитроксидергической системе: в 1-2-е сутки после травмы уровень нитрита крови составил 2,3 (1,9-2,4) мкМоль/л, к концу второй недели постепенно повышаясь в ходе проводимого лечения до 2,67 (2,2-2,84) мкМоль/л, но все-таки оставался низким по сравнению с показателями контрольной группы. При этом не происходило снижения этого показателя на 3-5 сутки, в отличие от больных с угнетением сознания до комы и выраженным отеком головного мозга ($p_n=0,0298$).

При наличии интенсивной субарахноидальной геморрагии (САГ) по данным компьютерной томографии и лабораторного исследования ликвора сдвиги в нитроксидергической системе были более выражены и продолжительны (рис.1). У больных с массивной САГ при поступлении и в первые сутки наблюдения отмечался достоверно более низкий уровень нитрита - 1,8 (1,2-2,22) мкМоль/л, чем у больных с отсутствием таковой - 2,31 (2,24-2,87) мкМоль/л ($p_n=0,004$). Наибольшее снижение наблюдалось на 6-7-е сутки после ЧМТ в группе больных с массивной субарахноидальной геморрагией - 1,6 (1,33-2,3) мкМоль/л, тогда как у больных с отсутствием признаков субарахноидального кровоизлияния по данным компьютерной томографии и лабораторного анализа ликвора уровень нитрита составил 2,7 (2,1-2,8) мкМоль/л ($p_n=0,0002$). К концу второй недели лечения происходила постепенная нормализация показателей, характеризующих состояние эндотелиального звена регуляции местного сосудистого тонуса, однако у больных с САГ уровень нитрита крови оставался существенно более низким - 2,13 (2-2,64) мкМоль/л, чем в группе без кровоизлияния - 2,88 (2,44-3,3) мкМоль/л ($p_n=0,001$). Снижение уровня нитрита, отмеченное с 3-5-х суток, проис-

ходит параллельно с углублением комы и нарастанием очаговой неврологической симптоматики, обусловленными развитием посттравматического вазоспазма или отека головного мозга, и соответствует высокому индексу общего периферического сосудистого сопротивления. Это отражает недостаточность в звене эндотелийзависимой регуляции не только церебрального сосудистого тонуса, но и системных гемодинамических реакций и свидетельствует о периферическом сосудистом спазме и микроциркуляторных нарушениях, развивающихся в организме в ответ на воздействие травматического фактора.



- о — медиана с квартилями больных субарахноидальной геморрагией
- без субарахноидальной геморрагии

Рис.1. Уровень нитрита крови в зависимости от интенсивности субарахноидальной геморрагии (по данным компьютерной томографии) у больных с черепно-мозговой травмой

Изменения в нитроксидергической системе отмечались и в зависимости от характера полученной травмы. У больных со сдавлением головного мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ) различных локализаций (эпи- и субдуральные, внутримозговые) уже при поступлении наблюдались более низкие показатели нитрита крови - 1,89 (1,29-2,25) мкМоль/л, чем с ушибами головного мозга тяжелой степени (УГМ) без внутричерепных объемных образований - 2,23 (1,5-2,47) мкМоль/л. В дальнейшем уровень нитрита у больных с УГМ восстанавливался быстрее, достигая к 8-10-м суткам 2,4 (2,15-2,6) мкМоль/л, в то время как у больных с ВЧГ он составил 1,85 (1,6-2,48) мкМоль/л ($p_n=0,034$). Вполне возможно, что подобные различия объясняются более тяжелой травмой в группе больных с внутричерепными гематомами и сдавлением головного мозга, а также фактом оперативного вмешательства и интенсивным субарахноидальным кровоизлиянием. Таким образом, может иметь место механизм активного связывания оксида азота, обладающего сво-

боднорадикальными свойствами с молекулами гемоглобина, что подтверждается рядом авторов при субарахноидальных нетравматических кровоизлияниях аневризматической этиологии [3,4]. Отличие состоит в том, что при нетравматических САГ источником кровотечения чаще служат более или менее крупные артериальные сосуды, в то время как при травматических чаще повреждаются венозные коллекторы. Как известно, артериальная кровь содержит большее количество окисленного железа, активно связывающего NO, чем объясняется большая частота возникновения и продолжительность церебрального сосудистого спазма при разрыве аневризмы, возникающего вследствие недостатка опосредованной оксидом азота эндотелийзависимой вазорелаксации,

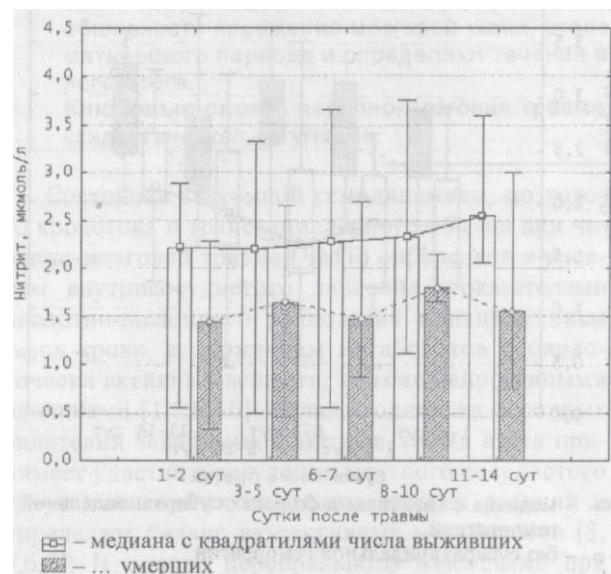


Рис.2. Уровень нитрита крови в зависимости от исхода лечения больных с черепно-мозговой травмой

У больных, находившихся при поступлении в коме, уровень нитрита крови зависел от ее глубины, при этом различия отмечались уже в первые сутки после травмы, а в дальнейшем становились еще более существенными. Так, при угнетении сознания до умеренной комы (6-7 баллов ШКГ) уровень нитрита при поступлении составил 2,22 (1,38-2,55) мкмоль/л, в то время как в группе с глубокой и запредельной комой (3-5 баллов ШКГ) наблюдалось его снижение до 1,75 (0,85-2,12) мкмоль/л. На 3-5-е сутки различия в показателях становились достоверными - 2,26 (1,7-2,56) и 1,76 (0,9-1,95) мкмоль/л ($p=0,04$), а на 6-7-е - в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение нитрита, совпадающее с нарастанием неврологического дефицита на фоне выраженного отека головного мозга, подтвержденного данными повторных КТ-исследований. После купирования симптомов отека мозга и частичного регресса очаговой неврологической симптоматики, у больных, поступивших в состоянии умеренной комы, появлялись элементы сознания, восстанавливалось адекватное самостоятельное дыхание и ста-

билизировались системные гемодинамические показатели, на 8-10-е сутки постепенно нормализовался уровень нитрита крови. У больных в глубокой коме концентрация нитрита была существенно ниже, лишь незначительно повышаясь к концу второй недели посттравматического периода, при этом наблюдались длительное коматозное состояние и выраженный очаговый неврологический дефицит, ухудшалось течение посттравматического периода.

На динамику показателей, характеризующих состояние нитроксидергической системы, влияет также обширность поражения мозговой ткани, что отражается на течение и исходах лечения ЧМТ у данной категории больных (рис.2). Отмечено, что в группе умерших больных уже при поступлении отмечался достоверно более низкий уровень нитрита крови - 1,44 (0,85-2,1) мкмоль/л, чем в группе выживших - 2,22 (1,67-2,44) мкмоль/л ($p=0,005$). На 3-5-е сутки эти показатели составляли соответственно 1,64 (0,65-2,16) и 2,2 (1,73-2,56) мкмоль/л ($p=0,009$). К 10-14-м суткам у умерших больных уровень нитрита крови оставался низким - 1,55 (1,33-2) мкмоль/л, в то время как у выживших, наблюдалось постепенное его повышение до 2,55 (2,13-2,84) мкмоль/л ($p<0,001$). Выявленные различия, вероятно, связаны с тяжестью полученной травмы и определяются гибелью большего количества нейронов, в том числе и продуцирующих NO, у больных с летальным исходом. Одним из возможных механизмов может являться также недостаток энергетического обеспечения клеток мозга, осуществляющих синтез оксида азота в условиях нарушенного церебрального кровообращения и системной гемодинамики [4,11]. Возникающий дефицит оксида азота в мозговой ткани и общем кровотоке может приводить к нарушению механизмов ауторегуляции и развитию посттравматического церебрального и периферического вазоспазма за счет избыточного влияния констрикторных субстанций. Низкие цифры нитрита крови отражают не только степень и глубину возникающих изменений в мозговой ткани, но и нарушения регулирующего влияния на системные гемодинамические показатели и периферический кровоток. Так, у больных с неблагоприятными исходами на фоне снижения нитрита крови отмечается повышение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) в 1,5-2 раза от нормальных показателей, сохраняющееся до 8-10-х суток посттравматического периода, в то время, как аналогичный показатель в группе с более благоприятными исходами лишь незначительно отличается от нормы. Сходная динамика уровня среднего капиллярного давления, отражающего транскапиллярный обмен, характеризует, наряду с ИОПСС, состояние микроциркуляторного русла и периферического кровотока. Эти изменения свидетельствуют об общности механизмов регуляции церебральной и системной гемодинамики на клеточном и медиаторном уровне, а также единых патофизиологических

нарушениях, развивающихся в ответ на эндотелиальную дисфункцию, вызванную травматическим фактором.

Таким образом, выявленная патология в звене нитроксидергической регуляции определяет не только течение тяжелой ЧМТ, но и отчасти прогноз для лечения данной категории больных. Возникающие нарушения ауторегуляции церебрального сосудистого тонуса и системной гемодинамики обуславливают вторичное ишемическое повреждение ткани головного мозга, которая становится более чувствительной к недостатку кислорода за счет активации процессов перекисного окисления, нейротоксичности и апоптоза, опосредованных действием свободных радикалов, возбуждающих аминокислот и дисбалансом в нитроксидергической системе. Хотя NO-продуцирующие клетки филогенетически являются более устойчивыми к гипоксическим воздействиям [1,7], однако одновременная гибель большого их количества приводит к недостатку оксида азота и развитию вазоспазма, росту периферического сосудистого сопротивления, нарушению агрегантного состояния крови и, как следствие, дальнейшему углублению гипоксии и ишемии мозговой ткани.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выяснено, что изменения в нитроксидерги-

ческой системе при черепно-мозговой травме сочетаются с нарушениями церебральной и системной гемодинамики, микроциркуляции и транскапиллярного обмена. С увеличением тяжести травмы эти нарушения усугубляются: происходит снижение уровня нитрита крови, возрастает общее сосудистое сопротивление и среднее капиллярное давление, что свидетельствует о периферическом вазоспазме и микроциркуляторных расстройствах в организме. Изменение уровня нитрита отмечается и в зависимости от характера полученной травмы: при сдавлении головного мозга внутричерепными гематомами регистрируются более низкие цифры, чем при его ушибах. При сочетании травмы с массивной субарахноидальной геморрагией изменения в нитроксидергической системе выражены в большей степени и сохраняются более продолжительное время. Определенную роль мониторинг нитрита крови может играть в прогнозировании течения и исхода травмы. При этом у больных, у которых отмечалось снижение уровня нитрита более, чем в 2-2,5 раза, наблюдались менее благоприятные исходы лечения, возрастала летальность, инвалидизация и степень стойкого неврологического дефицита.

THE DISTURBANCES IN THE LINK OF NITROXIDERGICAL REGULATION IN SEVERE CEREBRAL TRAUMA

V.V. Kovalev, V.I. Gorbachev, I.L. Petrova

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

It was conducted the research of blood nitrite, indices of systematic haemodynamic and transcapillary exchange in severe cerebral damage. It has been established that the disturbance in the link of nitroxidergical regulation is observed practically in all the patients, it depends on the spreading the brain tissue's damage, on degree of oppression of consciousness and also on the terms of post-traumatal period and determines the course and the results of therapy.

Литература

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2000. - №4. - С.3-10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии. - 1999. - №2. - С.65-70.
3. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - №5. - С. 16-18.
4. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Постгеморрагический церебральный вазоспазм в свете современных представлений о регуляции мозгового кровообращения // Вопросы нейрохирургии. - 2001. - №1. - С.30-33.
5. Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клаупик Л.Э. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме // Вопросы нейрохирургии. - 1998. - №2. - С.37-41.
6. Charbrier P.-E., Demerle-Paltardy C., Braquet P. Potential physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the brain // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1992. - N.4. - С.31-33.
7. Garthwaite J., Boulton C.L. Nitric oxide signalling in the central nervous system // Ann.Rev.Physiol. - 1995. - Vol.57.-P.683-706.
8. Kordestani R.K., Martin N.A., McBride D.Q. Cerebral hemodynamic disturbances following penetrating craniocerebral injury and their influence on outcome // Neurosurg. Clin. Am. - 1995. - Vol.6 - P.657-667.
9. Martin N.A., Doberstein C., Alexander M. et al. Post-traumatic cerebral arterial spasm // J. Neurotrauma. - 1995. - Vol.12. -P.897-901.
10. Taneda M., Kataoka K., Akai F. et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms // J. Neurosurg. - 1996. - Vol.84. -P.762-768.
11. Zhang J., Snyder S.H. Nitric oxide in the nervous system //Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol. - 1995. - Vol.35. - P.213-233.
12. Zubkov A.Y., Lewis A.I., Raila F.A. et al. Risk factors for the development of post-traumatic cerebral vasospasm // Surg. Neurol. - 2000. - Vol.53. - P. 126-130.