

УДК 617.51:612.831-005.98-073.731: 577.32

ГОРОДНИК Г.А.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького  
Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання

## ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ НАБРЯКУ-НАБУХАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

**Резюме.** Стаття присвячена уточненню патогенезу набряку-набухання головного мозку в динаміці початкового етапу черепно-мозкової травми (ЧМТ). За допомогою комп'ютерної томографії обстежені 314 пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Виявлено морфологічні зміни в головному мозку за умов тяжкої ЧМТ, що зумовлюють розвиток посттравматичного набряку-набухання головного мозку, вираженість якого залежить від ступеня ушкодження мозкової тканини, проникності гематоенцефалічного бар'єра та порушень крово- та лікворобігу. Розроблений на підставі комп'ютерної томографії метод оцінки гідратації компонентів внутрішньочерепного вмісту дозволяє селективно оцінювати ступінь вираженості набряку-набухання білої та сірої речовин головного мозку за умов тяжкої ЧМТ. Отримані дані дозволяють обґрунтувати нові підходи до ефективної інтенсивної терапії потерпілих із тяжкою ЧМТ.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, набряк-набухання головного мозку, патогенез, інтенсивна терапія.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ), частота і тяжкість якої щороку збільшується, є однією з основних причин смертності й інвалідизації осіб молодого й середнього віку [1–3, 8]. Висока частота й летальність роблять ЧМТ однією з найбільш значущих медичних і соціальних проблем у світі.

Основні причинно-наслідкові зв'язки, що визначають розвиток, тяжкість і результати ЧМТ, закладаються в гострому періоді травматичної хвороби, що охоплює перші дві доби після травми. Саме цей період є патогенетично найбільш значущим [2, 6]. У зазначений термін до патологічного процесу залучаються всі системи життєзабезпечення організму, розвивається набряк-набухання мозку, вторинне ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), причинами якого є ішемія, гіпоксія й токсемія [2, 4–6]. Високий відсоток летальності й частоти ускладнень при ЧМТ зумовлений тим, що недостатньо вивчено патогенез набряку-набухання головного мозку й незадовільними є результати його лікування.

Для поліпшення результатів лікування необхідно вдосконалити методи ранньої діагностики набряку-набухання головного мозку й розробити критерії, що дозволяють швидко й точно прогнозувати

результат і перебіг ЧМТ, ефективність протоколів лікування пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Розроблення методів оцінки стану гідратації сірої і білої речовини головного мозку при тяжкій ЧМТ, прогнозування результатів хвороби, зокрема смерті мозку, роблять цю проблему особливо важливою для практичної охорони здоров'я. Терапія, побудована з урахуванням конкретних механізмів, що викликають набряк-набухання мозку, сприятиме вирішенню проблеми зниження високої летальності й частоти ускладнень у постраждалих із тяжкою ЧМТ.

### Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано дані, що стосуються 493 постраждалих із тяжкою ЧМТ. Із них 401 пацієнт становив основну групу, 92 — групу порівняння. До контрольної групи увійшли 80 донорів крові (група практично здорових осіб молодого віку). Усі постраждали із ЧМТ основної й групи порівняння перебували на лікуванні в нейрореанімаційному центрі Донецького обласного клінічного територіального медичного

© Городник Г.А., 2013

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

об'єднання (ДОКТМО). 98 % пацієнтів при надходженні були в коматозному стані, глибина якого оцінювалася за шкалою коми Глазго і коливалася в межах 3–8 балів. Вік постраждалих був від 16 до 74 років. Види ушкодження мозку при тяжкій і дуже тяжкій ЧМТ були представлені забитими місцями мозку тяжкого ступеня, що часто супроводжувалися переломами склепіння й основи черепа, масивними субарахноїдальними крововиливами з наявністю внутрішньомозкових гематом, епі- і субдуральних гематом. У пацієнтів основної групи, у яких був сприятливий результат ЧМТ ( $n = 230$ ), досліджено різні клінічні, функціональні й лабораторні показники, що характеризують стан функціональної активності головного мозку й гомеостазу. У пацієнтів із ЧМТ і несприятливим результатом ( $n = 171$ ) також було вивчено ці показники, але в окремій групі на трупному матеріалі ( $n = 22$ ) проводили морфологічні дослідження мозкової тканини. Методом КТ проведено оцінку стану гідратації білої й сірої речовини головного мозку ( $n = 222$ ). Після диференціювання хворих за ознакою домінування набряку-набухання білої або сірої речовини головного мозку проводили виявлення й оцінку значення основних патогенетичних факторів цього патологічного процесу ( $n = 133$ ). Розроблено методику прогнозування результату ЧМТ і смерті мозку ( $n = 36$ ). У групі порівняння вивчено ефективність трьох комплексів лікувальних засобів ( $n = 92$ ).

Оцінку морфологічних особливостей тяжкої черепно-мозкової травми здійснено за даними 22 досліджень летальних випадків. Використовували такі методики: оглядові — забарвлювання гематоксилін-еозином, гематоксилін-пікрофуксином, для вивчення змін нервових клітин — тіоніном; кровоносні судини вивчали на препаратах, імпрегнованих за Гоморі, астроцити — за допомогою золото-сулемового методу Кахала.

КТ-дослідження виконували на апараті СТ-9000 фірми «Дженерал Електрик» (США) із матрицею  $256 \times 256$  і спіральному комп'ютерному томографі Somatom Emotion Duo (Siemens) із матрицею  $512 \times 512$ . Для вимірювання щільності речовини мозку використовували систему відліку, у якій прийняті одиниці Hounsfield (од.Н.). Удосконалено методику КТ у постраждалих із тяжкою ЧМТ. Томоденситометричні показники, що характеризують кожен компонент внутрішньочерепного вмісту в нормі, поділені на зони із чітко визначеними межами. За отриманими еталонними значеннями меж зон речовини мозку за щільністю вперше в нормі визначено об'єми знайдених зон і їх відсоткове відношення до об'єму всього мозку. У постраждалих із ЧМТ і наявністю внутрішньочерепних гематом обробку комп'ютерогам із розрахунками об'ємів шести зон і їх відсоткових відношень до об'єму всього мозку проводили окремо в правій і лівій півкулях мозку.

Удосконалено методику кількісного визначення ступеня вираженості набряку-набухання білої й сірої речовин головного мозку за допомогою КТ [2, 4].

Інвазивний моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) здійснювали за допомогою універсального сітьового моніторинго-діагностичного комплексу для керованої терапії в постраждалих із тяжкою й дуже тяжкою ЧМТ. Нами також використано систему моніторингу ВЧТ Кодман (Codman ICP Express). Моніторинг центрального перфузійного тиску (ЦПТ) проводили за допомогою моніторинго-діагностичного комплексу й системи стеження «ЮТАС», що дозволяє здійснювати вимірювання середнього артеріального тиску (САТ). Різниця між САТ і ВЧТ визначалася як ЦПТ [2, 6].

Реєстрація біопотенціалів мозку здійснювалася за допомогою 8-канального електроенцефалографа фірми Medicoг. Вивчалися показники абсолютної потужності ( $\text{мкВ}/\sqrt{\text{Гц}}$ ), міжпівкульної когерентності (ум.од.) [7]. Визначали частку нормально функціонуючих нейронів і частку функціонуючих нейронів. Застосовували логарифмічні індекси (ЛІ) абсолютної спектральної потужності (АП) і міжпівкульної когерентності (КГ) [7].

Проводилося дослідження церебральної гемодинаміки методом ультразвукової доплерографії інтракраніальних відділів магістральних артерій голови за допомогою апарата DWL EZ-Dop V2.1 (Німеччина) з датчиком, що генерує ультразвукові коливання високої потужності (до  $100 \text{ Вт/см}$ ) частотою  $2 \text{ МГц}$  в імпульсному режимі.

Кислотно-лужний стан крові розраховувався на аналізаторі газів крові Easy Blood Gas (Medica Corporation, США), абсолютна похибка при вимірюванні  $\text{pH} \pm 0,05$ , відносна похибка при вимірюванні —  $\text{pO}_2 \pm 1,0 \%$  та  $\text{pCO}_2 \pm 1,0 \%$ .

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC/AT із застосуванням ліцензійних пакетів Statistica 5.5 (Stat Soft Rus) і Stadia 6.1. Якщо дані підкорялися нормальному закону розподілу, то розраховували такі статистичні показники: середню арифметичну, стандартну помилку й середньоквадратичне відхилення. Для оцінки відмінностей середніх величин при нормальному розподілі вибірових сукупностей застосовували параметричні критерії відмінності — статистику Фішера, Стюдента, критерій Стюдента для парних даних, множинного порівняння Шеффе.

## Результати досліджень та їх обговорення

На початковому етапі дослідження було вивчено морфологічні зміни головного мозку в померлих постраждалих. Було встановлено, що ЧМТ супроводжується різноманітними морфологічними змінами мозку у вигляді первинних і вторинних дистрофій

і некрозів, розладу крово- і лікворообігу, а також організації тканинного дефекту. Патологічний процес у травмованому мозку торкається нейроцитів, клітин кровонесних судин і міжклітинних просторів. Розлади крово- і лікворообігу свідчать про порушення бар'єрної і транспортної функції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), спричиняють розвиток того або іншого ступеня набряку-набухання головного мозку.

Для успішного виконання подальших етапів дослідження і комплексного вивчення механізмів ушкодження головного мозку при розвитку посттравматичного набряку-набухання мозку при тяжкій ЧМТ нами було вдосконалено методи КТ, інвазивного моніторингу ВЧТ й ЕЕГ. Зокрема, при КТ й удосконаленні обробки комп'ютерогам чітко встановлено межі п'яти зон мозку (зони ліквору, зони набряку, зони білої речовини, зони сірої речовини і зони гіперемії), що характеризують усі компоненти внутрішньочерепного вмісту. Визначено об'єми знайдених зон і їх відсоткові відношення до об'єму мозку, що дозволило діагностувати зміни функціонального стану головного мозку в пацієнтів із тяжкою і дуже тяжкою ЧМТ.

Проведення КТ мозку в контрольній групі дало можливість визначити нижню й верхню межу щільності зон речовини мозку й виділити дві нові, надзвичайно важливі для визначення набряку-набухання й функціонального стану головного мозку зони — зону набряку, що відбиває стан позаклітинного простору мозку, і зону гіперемії, що відображає стан кровонаповнення мозку.

Визначення відсоткового відношення об'єму зон мозку до об'єму всього мозку в пацієнтів із ЧМТ дало абсолютно чіткі кількісні і якісні характеристики змін стану компонентів внутрішньочерепного вмісту. Так, установлена чітка кількісна оцінка стану шлуночкової системи мозку — її розширення або звуження. Описано кількісну і якісну оцінку гідратації білої й сірої речовин мозку, кровонаповнення мозку шляхом розгляду різних варіантів перерозподілу рідини між зонами речовини мозку, що дозволило визначити поширеність набряку-набухання головного мозку, динамічність процесів, що відбуваються з різними компонентами внутрішньочерепного вмісту. Зменшення або збільшення об'єму зони і її відсоткового відношення до об'єму мозку не означає, що й морфологічно ця зона змінила свій об'єм. Збільшення або зменшення об'ємів і відсоткових відношень у зонах мозку пояснюються тільки тим, що в інтервалі щільності, що характеризує визначені зони, у зв'язку з розвитком набряку-набухання мозку або змінами мозкового кровотоку збільшувалася або зменшувалася щільність речовини, що і вплинуло на зміну об'єму зон і їх відсоткових відношень до об'єму мозку (рис. 1).

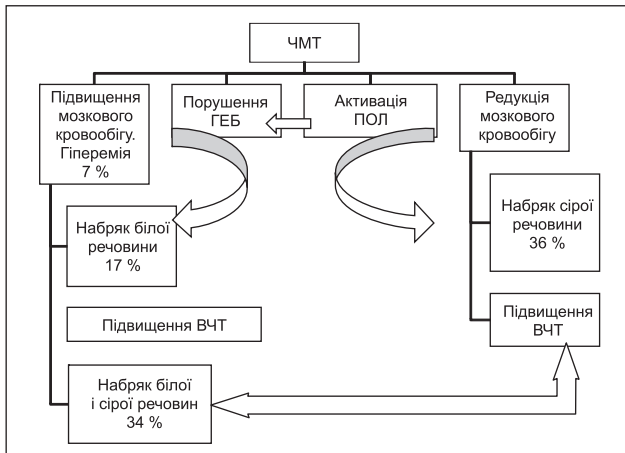


**Рисунок 1. Схема еталонних значень меж зон мозку за щільністю. Напрямок зміни щільності залежно від збільшення кровонаповнення або гідратації мозку: ЗЛ — зона ліквору; ЗН — зона набряку; ЗБ — зона білої речовини; ЗС — зона сірої речовини; ЗГ — зона гіперемії; Г — гіперемія; од.Н. — одиниці Hounsfield**

Загалом запропонований нами методичний підхід до оброблення комп'ютерогам у постраждалих із тяжкою і дуже тяжкою ЧМТ дозволив дати якісну оцінку всім компонентам внутрішньочерепного вмісту (лікворній системі, тканині мозку, кровонаповненню мозку), що в подальшому сприяло діагностиці змін функціонального стану головного мозку у вигляді гіпергідратації білої речовини, сірої речовини або білої й сірої речовини мозку одночасно.

Для вивчення частоти локалізації посттравматичного набряку-набухання в зонах мозку було обстежено 146 потерпілих із тяжкою ЧМТ. Нами показано, що при тяжкій ЧМТ у 92 % постраждалих розвивається виражений набряк і набухання головного мозку. У 8 % постраждалих такий набряк і набухання не виражені, але розвивається гіперемія мозку. Набряк і набухання тільки сірої речовини мозку діагностуються у 37 % випадків. Набряк і набухання тільки білої речовини мозку діагностуються у 13 %. Набряк і набухання сірої і білої речовини мозку виявляються в 40 %. Останні зміни можуть бути рівномірно (30 %) і нерівномірно (13 %) вираженими з переважним набряком сірої (7 %) або білої (4 %) речовини мозку. Частота випадків набряку-набухання білої і сірої, переважно сірої і переважно білої речовини головного мозку співвідносяться між собою (у відсотках) відповідно як 34 : 32 : 34. Набряк-набухання мозку при цьому виді травми завжди супроводжують тяжкі порушення крово- і лікворообігу.

На підставі отриманих даних діагностовано збільшення кровонаповнення мозку (гіперемія мозку). Діагностовано також три провідні напрямки перебігу набряку-набухання головного мозку (набряк-набухання білої речовини; набряк-набухання білої і сірої речовин; набряк-набухання сірої речовини) і сім додаткових (набряк-набухання білої речовини з редукцією мозкового кровотоку; набряк-набухання сірої речовини з підвищенням кровонаповнення мозку; набряк-набухання сірої речовини, підвищення його кровонаповнення з явищами вазопарезу і стазу і загальною редукцією кровотоку; набряк-набухання



**Рисунок 2. Патогенетичні фактори, що визначають локалізацію набряку-набухання головного мозку при ЧМТ**

білої і сірої речовин без редукції кровотоку і з підвищенням кровонаповнення мозку; набряк-набухання білої і сірої речовин з переважним набряком сірої речовини, редукцією мозкового кровотоку, розширенням або звуженням лікворної системи; набряк-набухання білої і сірої речовин з переважним набряком білої речовини і підвищенням кровонаповнення мозку; розширення або звуження лікворної системи мозку). Патогенетична значущість визначення локалізації набряку-набухання мозку полягає в тому, що нами вперше при тяжкій ЧМТ проведено неінвазивну прижиттєву оцінку стану мозкового кровотоку і ліквородинаміки з визначенням переважної гідратації білої або сірої речовини, що дозволило визначити вибір лікарських засобів у комплексі інтенсивної терапії (ІТ) залежно від переваги одного з процесів.

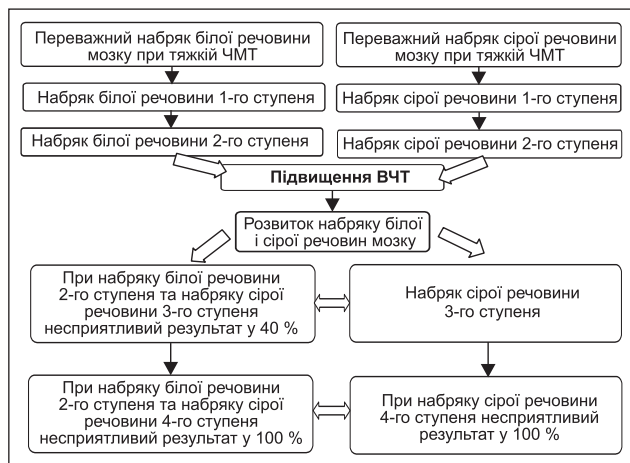
При морфологічному дослідженні тканини мозку нами виявлено, що мікроциркуляторне русло характеризується нерівномірністю структурних змін — наявністю спазму дрібних артеріол, звуженням і запустінням капілярів, що поєднувалися з ділянками гіперемії і дистонії судин, тобто відзначалися явища гіперемії й ішемії. При КТ-дослідженні у 8 % хворих нами діагностовано підвищення мозкового кровотоку. При цьому підвищення гідростатичного тиску в капілярах на фоні порушення цілісності ГЕБ спричиняло набряк білої речовини у 13 % постраждалих при збереженні гіперемії. Зростання ВЧТ сприяло розвитку набряку-набухання білої й сірої речовини з переважним набряком білої речовини і підвищенням кровонаповнення мозку в 4 % хворих. Надалі у 27 % випадків розвивалася поєднана форма процесу набряку-набухання білої і сірої речовин з редукцією мозкового кровотоку.

Редукція мозкового кровотоку, що діагностується при КТ у 32 % постраждалих, зумовлювала розвиток набряку-набухання сірої речовини. У 4 % постраждалих при КТ нами виявлений набряк-набухання сірої речовини з явищами вазопарезу і стазу та загальною

редукцією кровотоку. Надалі зростання ВЧТ сприяло розвитку набряку-набухання білої і сірої речовин з переважним набряком сірої речовини і редукцією мозкового кровотоку в 7 % хворих. Потім зафіксовано поєднану форму перебігу процесу (рис. 2).

На наступному етапі дослідження нами здійснено спробу кількісного аналізу набряку-набухання білої й сірої речовин з визначенням ступеня вираженості їх гідратації. У результаті проведених досліджень отримано такі результати. У 37 % ( $n = 25$ ) пацієнтів при установці курсору в білій речовині виявлено, що досліджуваний об'єм щільності білої речовини зрушився в інтервал щільності від 22 до 33 од.Н., тобто половина об'єму щільності білої речовини залишилася в межах білої речовини, а половина перемістилася в межі зони набряку. Діагностовано набряк-набухання білої речовини 1-го ступеня. При цьому в усіх постраждалих на фоні проведення цілеспрямованої інтенсивної терапії результат ЧМТ був сприятливим. При установці курсору в білій речовині мозку встановлено, що в 63 % ( $n = 43$ ) пацієнтів весь досліджуваний об'єм щільності білої речовини перемістився в межі щільності зони набряку (15–27 од.Н.). Діагностовано набряк-набухання білої речовини 2-го ступеня. У 7 % ( $n = 8$ ) постраждалих при встановленні курсору в сірій речовині з'ясовано, що досліджуваний об'єм щільності сірої речовини зрушився в інтервал щільності від 33 до 42 од.Н., тобто половина об'єму щільності сірої речовини залишилася в межах сірої речовини, а половина об'єму перемістилася в межі білої речовини. Установлено діагноз набряку-набухання сірої речовини 1-го ступеня. У всіх постраждалих із тяжкою ЧМТ і набряком сірої речовини 1-го ступеня на фоні проведення цілеспрямованої інтенсивної терапії результат ЧМТ був сприятливим. При цьому поєднання набряку сірої речовини 1-го ступеня і набряку білої речовини 1-го ступеня не погіршило результат. У 23 % ( $n = 25$ ) постраждалих увесь досліджуваний об'єм щільності сірої речовини перемістився в межі щільності білої речовини (28–37 од.Н.). Діагностовано набряк-набухання сірої речовини 2-го ступеня. У 95 % постраждалих із тяжкою ЧМТ, набряком сірої речовини 2-го ступеня і набряком білої речовини 1-го ступеня на фоні проведення цілеспрямованої інтенсивної терапії результат був сприятливим. При поєднанні набряку сірої речовини 2-го ступеня і набряку білої речовини 2-го ступеня успішний результат був у 90 % випадків. У 45 % ( $n = 48$ ) постраждалих із дуже тяжкою ЧМТ виявлено, що досліджуваний об'єм щільності сірої речовини перемістився в інтервал щільності від 21 до 32 од.Н., тобто половина об'єму щільності сірої речовини знаходилася в межах щільності білої речовини, а половина — у межах зони набряку. Діагностовано набряк-набухання сірої речовини 3-го ступеня. При поєднанні набряку сірої





**Рисунок 3. Визначення зв'язку ступеня вираженості набряку-набухання білої і сірої речовини мозку з результатом тяжкої ЧМТ**

речовини 3-го ступеня й набряку білої речовини 2-го ступеня сприятливий прогноз був тільки в 60 % ( $n = 54$ ) випадків. У 25 % ( $n = 27$ ) постраждалих із дуже тяжкою ЧМТ встановлено, що весь досліджуваний об'єм щільності сірої речовини перемістився в межі щільності зони набряку (15–27 од.Н.). Діагностовано набряк-набухання сірої речовини 4-го ступеня. В усіх випадках діагностики набряку сірої речовини 4-го ступеня результат був несприятливим. Отже, розвиток набряку-набухання білої і сірої речовин 1-го ступеня був прогностично сприятливим, прогресування набряку-набухання білої і сірої речовин до 2-го ступеня спричиняло зростання ВЧТ, розвиток поєднаної форми перебігу процесу, розвиток набряку-набухання сірої речовини до 3–4-го ступенів і збільшення ймовірності несприятливого результату (рис. 3). Нами показано, що на підставі оцінки ступеня вираженості набряку-набухання сірої речовини, зокрема хвостатого ядра, що є донатором дофаміну в мозку (2/3 загальної кількості), можна зробити припущення про ступінь порушення катехоламінового обміну. Дані про ступінь вираженості набряку-набухання білої і сірої речовин можуть служити критеріями для прогнозування результату дуже тяжкої ЧМТ. Отримані результати також підтверджують феномен невідновлення кровотоку (no-reflow) у різних ділянках мозку і дають підстави говорити про мозаїчне ураження мозку при ЧМТ.

Основою морфологічної диференціальної діагностики набряку й набухання головного мозку є макроскопічна картина. При набряку головний мозок збільшений в об'ємі, обводнений, відзначається розширення шлуночків і субарахноїдальних просторів. При набряканні збільшення об'єму мозку супроводжується в'язкістю його речовини, шлуночки зімкнуті, субарахноїдальні простори не диференціюються. Нами встановлено, що в усіх випадках діагностики набряку-набухання білої

речовини й переважного набряку-набухання білої речовини відзначалося розширення шлуночкової системи і субарахноїдальних просторів (збільшення ЗЛ), тобто переважав набряк головного мозку. В усіх випадках діагностики набряку-набухання сірої речовини і/або переважного набряку-набухання сірої речовини зафіксовано звуження шлуночкової системи й субарахноїдальних просторів (зменшення ЗЛ), тобто переважало набухання головного мозку. У випадках діагностики набряку-набухання білої й сірої речовини відзначалося розширення лікворної системи. Спостерігалася сумісна форма перебігу процесу.

З метою поліпшення результатів діагностики постраждалих, у яких при КТ-дослідженні було виявлено внутрішньочерепні гематоми (ВЧГ) та забите місце, методика оброблення комп'ютерогам була трохи змінена й доповнена. Зокрема, крім визначених раніше 5 зон мозку з установленими для них межами було виділено шосту зону (зону гематоми). Нижня межа цієї зони склала  $60,010 \pm 0,112$  од.Н., верхня межа —  $72,140 \pm 0,118$  од.Н. Виділення шостої зони (зони гематоми з межами 61–72 од.Н.) зумовлено винятково клінічною необхідністю за наявності в постраждалих внутрішньомозкових гематом.

Для уточнення патогенезу ЧМТ, що має перебіг з утворенням внутрішньочерепних гематом і забитого місця мозку, було обстежено 76 пацієнтів. Із внутрішньомозковими гематомами обстежені 30 пацієнтів, з осередками забитого місця-розтрощення мозкової тканини — 25 постраждалих, із субдуральними й епідуральними гематомами — 21 хворий. Нами показано, що в постраждалих із тяжкою і дуже тяжкою ЧМТ, що супроводжується гематомами і/або забитим місцем мозку, частота розподілу набряку-набухання сірої, білої або білої і сірої речовини головного мозку підкоряється закону розподілу випадкових величин і представлена в рівних пропорціях. Набряк-набухання мозку завжди спричиняє розлади мозкової гемато- і ліквородинаміки, що підсилюються як компенсаторними, так і дислокаційними процесами. Зниження частки ліквору в усіх випадках супроводжується вираженою редукцією мозкового кровотоку. У протилежній ушкодженню половині мозку завжди розвивається компенсаторна гідроцефалія, що стосується однаковою мірою сірої, білої, сірої і білої речовини головного мозку. Невеликі за об'ємом осередки забитого місця мозку й гематоми в ушкодженій півкулі спричиняють підвищення кровонаповнення мозку й подальший набряк-набухання.

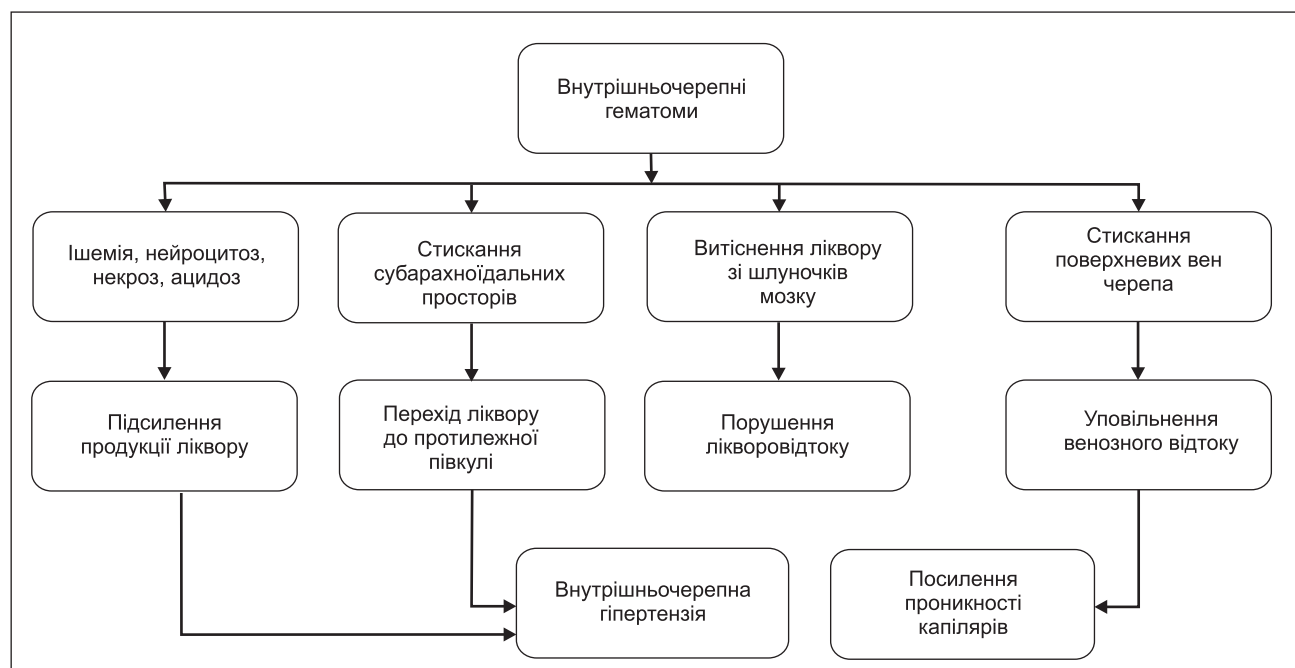
На підставі отриманих даних нами встановлено, що при ВЧГ відбувається стискання субарахноїдальних просторів і переміщення цереброспінальної рідини в лікворні простори іншої півкулі та спинного мозку, завдяки чому досягається тимчасова компенсація підвищеного внутрішньочерепного

тиску. Далі внутрішньочерепна гематома викликає стискання поверхневих вен, при цьому виникає уповільнення венозного відтоку з порожнини черепа, що спричиняє збільшення проникності капілярів, яке зумовлює розвиток місцевого набряку мозку зі збільшенням об'єму півкулі на боці гематоми. Збільшення внутрішньочерепного тиску викликає витиснення цереброспінальної рідини із шлуночків мозку, змінюється ліквороциркуляція, порушується лікворовідтік. Ішемія й ацидоз сприяють збільшенню продукції цереброспінальної рідини, що в умовах зміщення серединних структур мозку зумовлює розвиток дислокаційної гідроцефалії і тим самим збільшення внутрішньочерепної гіпертензії. Підвищення внутрішньочерепного тиску спричиняє погіршення не тільки венозного відтоку з порожнини черепа, але й значну ішемію (зниження ЦПТ). Остання зумовлює вторинне ушкодження нервової тканини і сприяє поширенню набряку й набухання мозку з наступним розвитком різних видів вклинень (звивини гіпокампа — в отвір намету мозочка, мигдалин мозочка — у потилично-шийну дуральну ліжку, поясної звивини — під великий серпоподібний відросток та ін.). Розвиток дислокації і вклинення стовбурних утворень спричиняє нові порушення гемо- і ліквороциркуляції і подальші необоротні зміни у мозкових структурах (рис. 4).

Для прогнозування результату критичного стану в пацієнтів із дуже тяжкою ЧМТ використовувалися різноманітні підходи: від візуальної оцінки комп'ютерогам до застосування спеціальних методів оброблення з болюсним введенням контрастної

речовини. При візуальній оцінці комп'ютерогам із пошаровою томоденситометрією речовини мозку несприятливий результат прогнозували у випадках різкого посилення контрастності між білою і сірою речовинами і зниження щільності речовини мозку до 16–19 од.Н. (точність такої оцінки не перевищувала 65 %). Несприятливий результат прогнозували також у тих випадках, коли межа між білою і сірою речовинами мозку не диференціювалася. Вивчення стану шлуночкової системи показувало значний ступінь її звуження з переважною локалізацією в базальних структурах мозку (точність становила 75 %). Однак така візуальна оцінка комп'ютерогам у прогнозуванні результату ЧМТ була попередньою. Важливою причиною несприятливого результату в постраждалих із дуже тяжкою ЧМТ було наростання ННМ зі збільшенням зони набряку в 4–6 разів порівняно з еталонними показниками і зниження зони ліквору менше від еталонних показників ( $p < 0,05$ ).

Для підвищення точності визначення несприятливого результату критичного стану, зумовленого дуже тяжкою ЧМТ, запропоновано спосіб його прогнозування шляхом оцінки стану мозкового кровотоку за рахунок проведення серії комп'ютерних томограм, вимірювання щільності речовини мозку до і після внутрішньовенного введення контрасту і розрахунку різниці зміни цієї щільності в часі. Негативні значення проведеного тесту — відсутність заповнення контрастом мозкових судин — служили одним із критеріїв у постановці діагнозу смерті мозку.



**Рисунок 4. Основні ланки патогенезу внутрішньочерепної гіпертензії при розвитку внутрішньочерепних гематом**

Для контролю функціонального стану ЦНС і діагностики смерті мозку нами удосконалено методику, що ґрунтується на використанні ЕЕГ. Вона включала дані, які ми отримали при обстеженні 23 хворих із дуже тяжкою черепно-мозковою травмою. Глибина порушення свідомості за шкалою коми Глазго в них становила 3–4 бали, що відповідало позамежній комі — смерті мозку. Усі хворі померли. Вивчення рівня фонові активності ЕЕГ до констатації смерті показало надзвичайно низькі величини, що свідчать про формування смерті мозку. Так, частка функціонуючих нейронів і частка нормально функціонуючих нейронів у всіх спостереженнях коливалася від 0 до 3,9 %, що візуально відповідало ізолінії. При проведенні ЕЕГ-дослідження протягом 24 годин до несприятливого результату в пацієнтів виявлено значні зміни значень логарифмічних індексів абсолютної спектральної потужності всіх досліджуваних діапазонів. Значне зростання показників логарифмічних індексів абсолютної спектральної потужності дельта- і бета-діапазонів відбивало пригнічення даних ЕЕГ-ритмів ( $p < 0,05$ ). Так звана електроенцефалографічна альфа-кома, що спостерігалася в 10 пацієнтів за 24 години до несприятливого результату, характеризувалася такими параметрами: сума  $\log AP < 0$ ,  $\log_{AP\alpha\kappa\Gamma} AP\alpha\P < 0$ . Таким чином, було встановлено, що при тяжкій ЧМТ зниження параметрів суми логарифмічних індексів АР до від'ємних значень було ознакою формування ЕЕГ-коми. У зв'язку з цим було виявлено, що за 24 години до летального кінця смерть мозку визначають, якщо сума  $\log AP < 0$ ,  $\log_{AP\alpha\kappa\Gamma} AP\alpha\P < 0$ .

При оцінці показників мозкового кровотоку за допомогою транскраніальної доплерографії в постраждалих із дуже тяжкою ЧМТ було виявлено такі зміни. Для пацієнтів із несприятливим результатом найбільш показовими були зниження систолічної швидкості кровотоку в басейнах внутрішньої сонної артерії (середньомозкової артерії — на 47,4 %, передньомозкової артерії — на 41,2 %;  $p < 0,05$ ) і у вертебробазиллярному відділі (хребтової артерії — на 16,7 %, основної артерії — на 30,6 %;  $p < 0,05$ ). Максимальне уповільнення кровонаповнення було типовим для хребтових артерій. Виразене зростання рівня систолічного співвідношення було зафіксовано білатерально в середньомозковій, передньомозковій і основній артеріях у 2,7 раза, 3,2 раза і 4 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), що свідчило про значне зниження діастолічного компонента кровотоку в цих артеріях.

Із метою підвищення якості надання медичної допомоги постраждалим із тяжкою ЧМТ вивчали ефективність ряду фармакологічних препаратів. Для обґрунтування принципів оптимізації інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ з урахуванням особливостей патогенезу набряку-набухання сірої і білої речовини головного мозку, динаміки патологічного процесу і

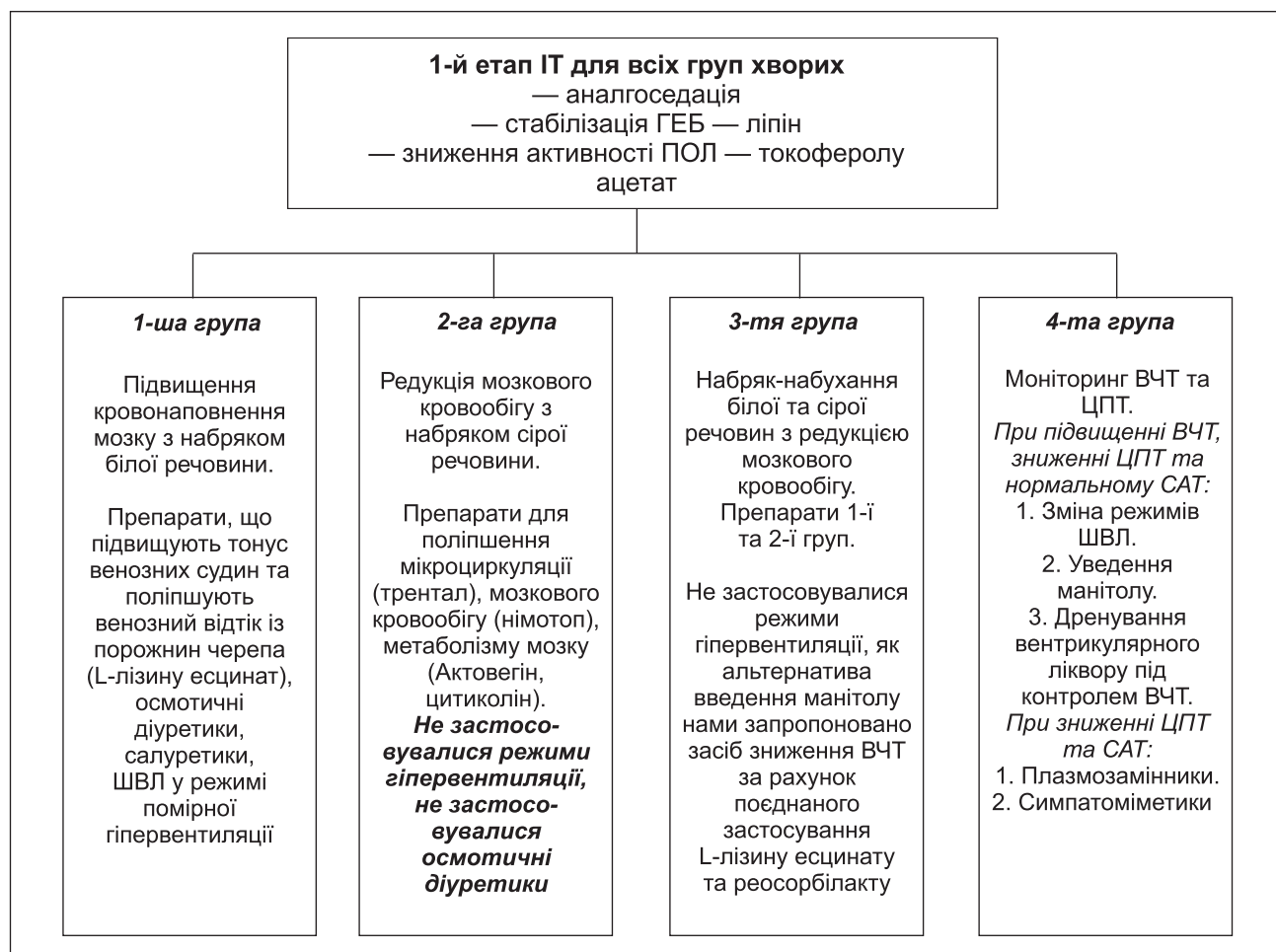
складу фармакологічних препаратів проведено аналіз якості надання медичної допомоги на етапах медичної евакуації: на місці події і при транспортуванні (догоспітальний етап), у санпропускнику лікарні, в операційній, у відділенні реанімації й інтенсивної терапії (госпітальний етап).

Установлено, що на догоспітальному етапі тяжка ЧМТ із глибиною коматозного стану за шкалою коми Глазго менше 8 балів вимагає інтубації трахеї і переведення на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) із подачею  $O_2$ , забезпечення венозного доступу і при нестабільному АТ застосування плазмозамінників і симпатоміметиків. Із медикаментозних препаратів на догоспітальному етапі доцільно використовувати лазикс і L-лізину есцинат. Комплекс лікувально-діагностичних заходів, проведений на госпітальному етапі постраждалим із тяжкою ЧМТ, вимагає виконання цієї допомоги в повному обсязі. При цьому основним є хірургічне втручання з приводу розв'язання наростаючої внутрішньочерепної гіпертензії за наявності внутрішньочерепних гематом (епі-, субдуральних, внутрішньомозкових) з інвазивним моніторингом внутрішньочерепного тиску і церебрального перфузійного тиску.

Обґрунтування призначення засобів медикаментозної терапії здійснювалося з урахуванням уточнених у цьому дослідженні ланок патогенезу набряку-набухання мозку. Усім постраждалим на першому етапі інтенсивної терапії виконувалася аналгоседація (для створення охоронного гальмування мозку, зниження його енергетичних потреб і захисту від вторинної гіпоксії, нейровегетативної стабілізації). Для стабілізації функції ГЕБ застосовували ліпін. Для зменшення активності ПОЛ використовували антиоксиданти (токоферолу ацетат). Усім постраждалим проводилася профілактика підвищення ВЧТ: 1) створювалося підвищене положення головного кінця ліжка ( $15\text{--}30^\circ$ ); 2) контролювалися проведення ШВЛ (прагнули досягти повної синхронізації дихання пацієнта з респіратором),  $SO_2$ , газу крові; 3) нормалізували температуру тіла; 4) оцінювали адекватність обсягу циркулюючої крові шляхом інтерпретації показників центральної гемодинаміки, вимірювання центрального венозного тиску і середнього артеріального тиску; 5) у хворих з інвазивним моніторингом ВЧТ за формою кривої на дисплеї проводили постійний контроль показників ВЧТ і ЦПТ.

Для оцінки ефективності комплексної терапії, побудованої на удосконаленій нами діагностичній базі й моніторингу основних життєво важливих показників діяльності мозку, виділено 4 групи постраждалих із тяжкою ЧМТ. Усього було задіяно 175 пацієнтів.

У 1-й групі постраждалих (24 %), у яких при КТ-дослідженні діагностовано підвищення мозкового кровотоку (гіперемія), у випадках, коли гіперемія



**Рисунок 5. Алгоритм інтенсивної терапії в постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою**

спричиняла переважний набряк-набухання білої речовини 1–2-го ступеня, застосовували комплекс лікарських засобів, що включав препарати, які підвищували тонус венозних судин і поліпшували венозний відтік із порожнини черепа, осмотичні діуретики, салуретики, а також ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції (рис. 5).

У 2-й групі постраждалих (36 %), у яких при КТ-дослідженні було діагностовано редукцію мозкового кровотоку, що викликала переважний набряк-набухання сірої речовини 1–2-го ступеня, застосовували додатково до препаратів першого комплексу лікарські засоби для поліпшення мікроциркуляції, мозкового кровотоку й метаболізму мозку. Для відновлення аеробного енергообміну мозку й усунення енергетичного дефіциту нервової тканини нами використовувався Актовегін. Актовегін вводили внутрішньовенно краплинно в дозі 8–16 мг/кг на добу. Для активації біосинтезу фосфатидилхоліну, запобігання його катаболізму з мембран і підтримки нормальних рівнів кардіоліпіну (основний компонент мітохондріальних мембран) і сфінгомієліну, необхідних для синтезу ацетилхоліну, ми застосовували цитиколін (Цераксон). Цей пре-

парат, як відомо, також стимулює синтез глутатіону й послаблює пероксидацію ліпідів (антиоксидантний ефект), послаблює активність фосфоліпази A2 й активує енергетичні процеси в нейронах. У пацієнтів із ЧМТ ми застосовуємо Цераксон внутрішньовенно по 500–1000 мг 2 рази на день залежно від тяжкості стану. Максимальна добова доза при парентеральному призначенні була 2000 мг. У цій групі пацієнтів режими гіпервентиляції не застосовували й осмотичні діуретики не використовували.

У 3-й групі постраждалих (34 %), у яких прогресування набряку-набухання білої, сірої речовини 1–2-го ступеня зумовлювало підвищення ВЧТ, при КТ-дослідженні діагностована поєднана форма перебігу процесу набряку-набухання білої і сірої речовини з редукцією мозкового кровотоку. Комплекс інтенсивної терапії включав препарати, що підвищували тонус венозних судин і поліпшували венозний відтік із порожнини черепа, препарати для поліпшення мікроциркуляції, мозкового кровотоку й метаболізму мозку (Актовегін, цитиколін (Цераксон)). У зв'язку з редукцією мозкового кровотоку при проведенні ШВЛ не використовувалися режими гіпервентиляції.



У 4-й групі постраждалих (29 пацієнтів), у яких проводили інвазивний моніторинг ВЧТ і ЦПТ після видалення внутрішньочерепних гематом, для зниження ВЧТ і стабілізації ЦПТ застосовували більш агресивний алгоритм дій щодо зниження ВЧТ. Змінювали режими ШВЛ (у 13 постраждалих застосовувалася помірна гіпервентиляція з підтримкою показників  $\text{PaCO}_2$  32–35 мм рт.ст.). У 8 пацієнтів зміна режимів ШВЛ не викликала зниження ВЧТ, їм вводили манітол. У 6 пацієнтів введення осмотичних діуретиків не спричинило зниження ВЧТ, їм було застосовано дозоване дренування вентрикулярного ліквору.

Після нормалізації ВЧТ, САТ і ЦПТ у всіх групах постраждалих для подальшого контролю за зміною функціонального стану ЦНС і запобігання рецидиву внутрішньочерепних гематом проводили КТ. Летальність у кожній групі постраждалих становила 20, 25, 32 і 30 % відповідно. Найбільша летальність була в 3-й групі з набряком-набуханням білої і сірої речовини і редукцією мозкового кровотоку.

Нами проведено апробацію комплексів фармакологічних препаратів, що оптимізують лікування набряку-набухання білої і сірої речовини мозку з редукцією мозкового кровотоку в 92 постраждалих із тяжкою ЧМТ. Їх поділили на три групи.

— 1-ша група (30 хворих) одержувала терапію за протоколом: 1) зниження ВЧТ; 2) аналгоседація; 3) стабілізація показників гемодинаміки і дихання; 4) антибіотикотерапія (комплекс 1);

— 2-га група (30 хворих) — додатково до комплексу 1: 5) зниження інтенсивності ПОЛ; 6) стабілізація ГЕБ; 7) усунення церебрального вазоспазму; 8) відновлення енергетичного дефіциту нервової тканини (Актовегін) (комплекс 2);

— 3-тя група (32 хворі) — додатково до комплексу 2: 9) поліпшення венозного відтоку з порожнини черепа; 10) відновлення нейромедіаторного обміну (цитиколін (Цераксон)) (комплекс 3).

При використанні комплексу 1 зафіксовано 42% летальність. При використанні комплексу 2 вдалося знизити летальність на 12 %, а при використанні комплексу 3 — на 19 %. Отже, порівняно з групою постраждалих, у яких не застосовували комплекс розроблених нами лікувальних заходів, загальна летальність була зменшена на 19 % ( $p < 0,01$ ).

## Висновки

1. Розроблений нами на основі комп'ютерної томографії метод оцінки гідратації компонентів внутрішньочерепного вмісту дозволяє селективно оцінювати ступінь вираженості набряку-набухання білої й сірої речовин головного мозку, стан лікворовмісних просторів і кровонаповнення мозку при тяжкій ЧМТ. Удосконалені нами методики інвазивного моніторингу внутрішньочерепного тиску й ЕЕГ

підвищують точність діагностики функціональних порушень мозку і сприяють оптимізації лікування постраждалих.

2. У постраждалих із тяжкою і дуже тяжкою ЧМТ, у тому числі із супровідними гематомами і/або забитим місцем мозку, розвивається в рівних пропорціях між собою набряк-набухання сірої, білої, сірої і білої речовин головного мозку.

3. Відсутність заповнення контрастом мозкових судин при проведенні КТ із внутрішньовенним болюсним посиленням, що підтверджується відсутністю зміни щільності мозкової речовини в часі (відсутність піку збільшення щільності), визначає несприятливий результат у пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Зниження параметрів суми логарифмічних індексів АП до від'ємних значень є ознакою формування ЕЕГ-коми. За 24 години до летального кінця смерть мозку визначають, якщо сума  $\log \text{АП} < 0$ ,  $\log_{\text{АП} \times \text{КГ}} \text{АП} < 0$ . Прогностично несприятливими ознаками різкого порушення регуляції внутрішньочерепного кровотоку у хворих із тяжкою ЧМТ варто вважати також зниження рівня систолічної швидкості кровотоку в судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів, наростання циркуляторного опору, збільшення значень систолічного/діастолічного співвідношення за рахунок зниження показників діастолічної швидкості кровонаповнення, зниження швидкості венозного відтоку в прямому синусі.

4. При динамічному спостереженні за постраждалими з тяжкою ЧМТ і набряком-набуханням мозку, що включає селективне призначення лікування у випадках, коли переважає набряк білої речовини, набряк-набухання сірої речовини або коли набряк-набухання торкається і білої, і сірої речовини головного мозку, а також при використанні в комплексному лікуванні таких препаратів, як Актовегін, цитиколін (Цераксон), летальність постраждалих зменшується на 19 %.

## Список літератури

1. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. акад. РАМН А.Н. Коновалова. — М.: Антидор, 2002. — Т. 3. — 631 с.
2. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния. — Донецк, 2004. — 200 с.
3. Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: навчал. метод. посіб. — К.: Варта, 2007. — 311 с.
4. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А., Дроботько В.Ф. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга. — К.: Здоров'я, 1997. — 228 с.
5. Черний В.И., Ельський В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. — Донецк: Промінь, 2007. — 514 с.
6. Черний В.И., Шевченко А.И., Городник Г.А., Колесников А.Н. и др. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии

внутричерепной гипертензии при полиэтиологическом поражении центральной нервной системы методами искусственного интеллекта. — Донецк: Наука і освіта, 2009. — С. 208.

7. Черний В.И., Андропова И.А., Черний Т.В. Оценка эффективности терапии при тяжелой черепно-мозговой травме: метод логарифмических индексов параметров количественной ЭЭГ // Міжнародний неврологічний журнал. — 2008. — 4(26). — С. 61-70.

8. Шлапак И.П., Пилипенко М.Н. Вторичные системные нарушения при тяжелой черепно-мозговой травме, мониторинг внутричерепного давления, особенности анестезии и интенсивной терапии (Обзор литературы) // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2000. — № 1(10). — С. 52-68.

Отримано 18.02.13 □

Городник Г.А.

Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

Донецкое областное клиническое территориальное  
медицинское объединение

#### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

**Резюме.** Статья посвящена уточнению патогенеза отека-набухания головного мозга в динамике начального этапа тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Методом компьютерной томографии обследованы 314 пациентов с тяжелой ЧМТ. Выявлены морфологические изменения в головном мозге при тяжелой ЧМТ, которые обуславливают развитие посттравматического отека-набухания головного мозга, выраженность которого зависит от степени повреждения мозговой ткани, проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушений крово- и ликворообращения. Разработанный на основе компьютерной томографии метод оценки гидратации компонентов внутричерепного содержимого позволяет селективно оценивать степень выраженности отека-набухания белого и серого вещества головного мозга при тяжелой ЧМТ. Полученные данные позволяют обосновать новые подходы к эффективной интенсивной терапии пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, отек-набухание мозга, патогенез, интенсивная терапия.

Gorodnik G.A.

Donetsk National Medical University named  
after M. Gorky

Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association,  
Ukraine

#### SOME FEATURES OF PATHOGENESIS OF BRAIN OEDEMA AND SWELLING AND SUBSTANTIATION OF OPTIMAL PHARMACOTHERAPY AT THE SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

**Summary.** The article clarifies the pathogenesis of brain oedema and swelling in the dynamics in the initial period of the craniocerebral trauma (CCT). Three hundred and fourteen patients with severe CCT were undergone computer tomography research. Discovered morphological changes in the brain under the serious CCT determine the development of post-traumatic brain oedema and swelling the manifestation of which depends on the severity of brain tissue damage, blood-brain barrier permeability, blood and liquid circulation damage. The method for estimating the hydration of components of intracranial content is elaborated by means of computer tomography, that enables to estimate selectively the degree of manifestation of oedema and swelling of brain white and grey substance under the serious CCT. The obtained data allow prove some new approaches to the effective and intensive therapy for the sufferers with the serious CCT.

**Key words:** craniocerebral trauma, brain oedema and swelling, pathogenesis, intensive therapy.