

МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ ОЧАГОВ УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА**Ю.В. Пурас, А.Ю. Кордонский, А.Э. Талыпов**

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

Одним из наиболее тяжелых видов черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является ушиб головного мозга, представляющий собой очаг морфологического разрушения мозговой ткани и сопровождающийся развитием кровоизлияний, отека и ишемии окружающего вещества мозга. Важной особенностью очагов ушиба головного мозга является изменение их величины и структуры с течением времени. Возможно два вида таких изменений: обратное развитие очага ушиба или его прогрессирование (эволюция). В статье подробно рассмотрены две современные концепции, объясняющие развитие очагов ушиба при ЧМТ, а также описаны факторы риска, способствующие прогрессированию очагов ушиба.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, эволюция очагов ушиба головного мозга, прогрессирование очагов ушиба головного мозга.

One of the most severe types of head injury (HI) is brain contusion, representing itself as focus of morphologically destroyed brain tissue accompanied by hemorrhages, perifocal edema and cerebral ischemia. The important features of brain contusion foci are the changing of their sizes and structure over time. There are two possible types of such changes: regression of contusion focus or its progression (evolution). This article presents in details two current concepts, explaining the evolution of traumatic brain contusion foci as well as describes the risk factors for progression of brain contusion foci.

Key words: severe head injury, brain contusion, evolution of brain contusion foci, progression of brain contusion foci.

Введение. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из актуальных социальных и экономических проблем современной медицины вследствие постоянного роста транспортного, производственного и бытового травматизма, сохраняющейся высокой летальности и инвалидизации, преобладания среди пациентов лиц трудоспособного возраста и высоких затрат на лечение и реабилитацию пострадавших [3, 4, 9, 21].

Одним из наиболее тяжелых видов ЧМТ является ушиб головного мозга, представляющий собой очаг морфологического разрушения мозговой ткани и сопровождающийся развитием кровоизлияний, отека и ишемии окружающего вещества мозга [2–4, 6, 9, 21, 23]. Ежегодно в России пострадавшие с диагнозом ушиб головного мозга составляют приблизительно 15–18% от всех госпитализированных пациентов с ЧМТ. Чаще ушибы головного мозга выявляют у пациентов с травмой высокой интенсивности приложения силы: криминальной травмой (удар по голове), травмой в результате дорожно-транспортного происшествия или падения с высоты. Доля лиц с ушибами тяжелой степени составляет 7–18%. Хирургическая активность при ушибах головного мозга варьирует от 10 до 15%, а летальность среди оперированных пациентов колеблется от 24 до 68% [2–4, 7, 9, 21, 23, 28]. Высокая частота неудовлетворительных исходов и отсутствие стандартов лечения делают изучение ушибов головного мозга важной проблемой современной нейрохирургии.

Ушиб головного мозга является первичным очагом повреждения, возникающим непосредственно

в момент травмы. По механизму образования выделяют ушибы, возникшие в месте приложения силы, и ушибы, образовавшиеся на противоположной от места приложения силы стороне — в области противоудара. Очаги ушиба мозга, образовавшиеся по противоударному механизму, возникают, как правило, при травме высокой интенсивности, когда сила удара бывает достаточной, чтобы сообщить мозгу кинетическую энергию — вещество мозга травмируется на противоположной от места приложения силы стороне вследствие удара о внутреннюю пластинку костей свода черепа. Количество, локализация и объем очагов ушиба зависят от места приложения травмирующей силы, ее интенсивности и длительности воздействия [2–4, 6].

В структуре очага ушиба головного мозга выделяют две зоны: зону первичной деструкции, представляющую собой первичный очаг тканевого разрушения, и окружающую первичный очаг зону перифокального торможения (пенумбры) [2–4, 6, 9, 21, 29].

Зона первичной деструкции представляет собой очаг некроза вещества мозга и характеризуется необратимым повреждением сосудов и клеток. В момент травмы в очаге первичного повреждения нарушается структура нейронов и глиальных клеток, образуются синаптические разрывы, нарушается целостность сосудистой стенки и происходит выход форменных элементов в периваскулярные пространства. Резкое снижение перфузии вследствие разрыва сосудов приводит к формированию ишемии в прилежащих участках мозга [3, 5, 6, 21]. При патоморфологическом исследовании зона первичной деструкции харак-

теризуется полным разрушением клеток (осмолизис) с множественными геморрагиями и утратой связи с мягкой мозговой оболочкой [3, 4, 6].

Зона пенумбры (зона перифокального торможения) окружает очаг первичной деструкции и характеризуется резким снижением перфузии ткани мозга вследствие локальных нарушений ауторегуляции мозгового кровотока. В зоне пенумбры клетки мозга морфологически не повреждены и сохраняют свою жизнеспособность, но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ [1, 3, 5, 21].

Помимо очага первичной деструкции и зоны пенумбры, в структуре ушиба мозга некоторые авторы дополнительно выделяют **зону обратимых изменений** (пограничную зону или область парепенумбры), расположенную по периферии от зоны пенумбры. Главной особенностью этой зоны является увеличенная способность морфологически неповрежденных и нормально функционирующих нейронов к апоптозу в отсроченном периоде. Ауторегуляция тонуса церебральных сосудов не нарушается, и клеточная гипоксия предотвращается благодаря реактивной вазодилатации [1, 21, 25, 29].

Важной особенностью очагов ушиба головного мозга является изменение их величины и структуры с течением времени. Возможно два вида таких изменений: обратное развитие очага ушиба или его прогрессирование.

Обратное развитие очага ушиба (инволюция) заключается в постепенном уменьшении плотной части очага ушиба с течением времени и зоны перифокального отека, что сопровождается регрессом неврологической симптоматики. При обратном развитии очага ушиба поврежденные нейроны лизируются к концу первых суток, позднее разрушается крупноклеточная глия. В течение первых трех суток в зоне деструкции очага ушиба происходит кариорексис, плазмолиз, наблюдаются очаговые скопления лейкоцитов. Через 6—7 суток начинается активное врастание в зону некроза новообразованных сосудов. Полностью организация очага ушиба завершается в течение 3—5 мес формирования участка клеточного глиоза или кисты [3, 6].

Прогрессирование очага ушиба (эволюция) заключается в увеличении плотной части очага ушиба с одновременным расширением зоны отека и/или образовании новых геморрагических очагов на отдалении от первичного. Прогрессирующие очаги ушиба наблюдают у 30—51% пострадавших с ЧМТ, как правило, в первые 24-72 часа после травмы [3, 4, 9, 13, 23, 24, 31]. Следствием эволюции очагов ушиба является развитие неконтролируемой внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома, что способствует увеличению количества неблагоприятных исходов лечения пострадавших с ЧМТ [2—4, 9, 13, 21, 24, 31].

Впервые прогрессирующие очаги ушиба мозга были описаны по данным компьютерной томографии (КТ) в 1979 г. S.K. Gudeman и соавт. Авторы

наблюдали увеличение объема очагов ушиба у 12 пострадавших с ЧМТ и угнетением уровня бодрствования до комы. Очаги ушиба у 11 больных из 12 развились в первые 48 ч после травмы. У 6 из 12 (50%) пациентов отметили эволюцию очагов ушиба мозга после проведения декомпрессивной трепанации черепа (ДТЧ), причем у 4 больных очаги ушиба развивались на контралатеральной от ДТЧ стороне, а у двух — на стороне декомпрессии [17].

A. Fukamachi и соавт. (1985) выделили два вида прогрессирующих очагов ушиба мозга: одиночные очаги ушиба малого объема, которые впоследствии увеличиваются в размерах, и множественные, рядом расположенные, маленькие очаги ушиба разной плотности (по типу «соли и перца» — «salt and pepper»), которые затем сливаются, превращаясь в один большой очаг высокой плотности (внутричерепную гематому). Авторы также отметили, что если ушиб сочетается с оболочечной гематомой, то удаление гематомы способствует прогрессированию очага ушиба [16].

Подтверждение того факта, что оперативное вмешательство с целью удаления субдуральной или эпидуральной гематомы является одним из пусковых механизмов развития очагов ушиба мозга, прослеживается в работах и других авторов [8, 9, 13, 16, 24, 28]. Большинство исследователей считают, что именно проведение декомпрессивной, а не костно-пластической трепанации, является фактором риска эволюции ушибов. Развитие очагов ушиба после выполнения ДТЧ, вероятнее всего, можно объяснить резким снижением уровня внутричерепного давления (ВЧД) с одновременным увеличением мозгового кровотока в компримированных и ишемизированных участках вещества мозга. На фоне нарушенной сосудистой ауторегуляции в зоне пенумбры гиперперфузия, вызванная ДТЧ, может приводить к переполнению спазмированных сосудов и их разрыву. В результате множественных диапедезных кровоизлияний формируются очаги геморрагического пропитывания, и увеличивается объем ушиба [8, 15, 16, 24, 28, 32].

Еще одним условием, способствующим развитию ушибов, является изначально большой объем очага первичного повреждения мозга. Так, в проспективном исследовании Narayan и соавт. (2008) показали, что, несмотря на то, что ушибы малого объема тоже могут прогрессировать, ушибы большого объема имеют повышенную тенденцию к эволюции в первые 24 часа после травмы [23].

Согласно исследованию H. Alahmadi и соавт. (2010), увеличение плотной части ушиба на 30% и более от своего первоначального объема было отмечено только у пациентов с исходно большими очагами ушиба и угнетением уровня бодрствования до сопора и комы. Авторы также отметили, что ни у одного больного с уровнем бодрствования 15 баллов по Шкале комы Глазго (ШКГ) и исходным объемом повреждений мозга менее 14 мл, очаги ушиба не развивались и подвергались обратному развитию на фоне консервативного лечения [9].

Е.Ф. Chang и соавт. (2006) провели ретроспективный анализ данных КТ у 113 пострадавших с ушибами головного мозга, которым проводили консервативное лечение. В течение первых суток с момента травмы признаки эволюции очагов ушиба были выявлены у 38% больных. Исследователи обнаружили, что наиболее значимыми условиями, при которых отмечается прогрессирование ушибов, являются: сочетание очага ушиба с острой субдуральной гематомой, наличие массивного субарахноидального кровоизлияния (САК), а также изначально большой объем очага ушиба. Показаниями к проведению операции были: прогрессивное угнетение уровня бодрствования пациентов и увеличение диаметра очага ушиба вследствие его эволюции до 5 см. Авторы особо отметили, что, независимо от исходного объема очага повреждения, сдавление цистерн основания мозга является одним из факторов риска эволюции ушиба. У пациентов с ушибами мозга и аксиальной дислокацией отмечается постепенное ухудшение состояния, проявляющееся угнетением уровня бодрствования и увеличением отека мозга по данным КТ, что диктует необходимость проведения оперативного вмешательства [13].

Важное значение такого фактора риска эволюции ушибов мозга, как наличие сопутствующего травматического САК, описано в работе А. Chierigato и соавт. (2005) [14]. Исследователи установили, что чем больше крови содержится в субарахноидальных пространствах, тем более вероятно развитие очага ушиба мозга с течением времени. Из 141 пациента с диагностированным травматическим САК при поступлении у 24,1% на последующих компьютерных томограммах обнаружили прогрессирующие очаги ушиба мозга. Среди больных с эволюцией очагов ушиба у 80% отметили увеличение объема очага ушиба в два раза по сравнению с исходным, а у 20% — появление новых геморрагических очагов. Влияние массивного САК на эволюцию очагов ушиба авторы объяснили развитием реактивного ангиоспазма в ответ на САК и нарушением ауторегуляции мозгового кровотока. Исследователи предположили, что снижение перфузии зоны пенумбры вследствие ангиоспазма приводило к ее ишемии, некрозу и расширению размеров очага первичного повреждения.

Некоторые авторы считают, что эволюции очагов ушиба также способствует действие вторичных факторов повреждения мозга [8, 20, 21, 23, 24].

В момент травмы при разрушении клеток высвобождается большое количество токсичных субстанций («возбуждающих» аминокислот, гликопротеинов), которые инициируют целый ряд каскадных деструктивных биохимических процессов (реакций вторичного повреждения мозга), среди которых наиболее значимыми являются: нарушение внутриклеточного метаболизма, эксайтотоксичность, образование реактивных свободных радикалов кислорода, активация перекисного окисления липидов, реакций аутоиммунного воспаления и процессов апоптоза и

некроза клеток. Следствием реакций вторичного повреждения является необратимое ишемическое поражение клеток зоны пенумбры и вовлечение в патологический процесс интактных клеток мозга. Таким образом, происходит увеличение очага ушиба за счет расширения зон ишемии и отека, расположенных в непосредственной близости от первичного повреждения [5, 21].

Так, изучая влияние уровня церебрального перфузионного давления (ЦПД) на размер очагов ушиба мозга у крыс, S.N. Kroppenstedt и соавт. (1999) показали, что снижение ЦПД до 70 мм рт. ст. и ниже приводит к развитию необратимых ишемических повреждений и некроза в зоне пенумбры, тем самым способствуя увеличению объема очага ушиба [20].

М. Oertel и соавт. (2002) получили противоположные данные. Авторы сообщили, что у пациентов, перенесших эпизоды артериальной гипотензии, очаги ушиба мозга, как правило, не увеличивались в размерах, тогда как развитие очагов ушиба отмечали преимущественно у больных с повышенным артериальным давлением. Исследователи также заметили, что факторами, способствующими эволюции очагов ушиба, также являлись пожилой возраст больных (старше 60 лет) и принадлежность к мужскому полу. Взаимосвязь прогрессирования очага ушиба с возрастом авторы объяснили инволютивными изменениями сосудистой стенки, вследствие чего церебральные сосуды становятся менее эластичными и более хрупкими. Возрастные изменения стенок сосудов в совокупности с часто встречающимися у пациентов пожилого возраста соматическими заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и амилоидоз), вероятно, приводили не только к формированию очагов ушиба большего размера, чем у молодых пациентов, но и к прогрессированию очагов. Тот факт, что мужской пол является фактором риска развития очагов ушиба, исследователи попытались объяснить нейропротективным эффектом женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона), опираясь на данные экспериментальных исследований [24]. Так, в лабораторных условиях при изучении моделей ЧМТ на крысах было показано, что при введении подопытным животным эстрогена и прогестерона с течением времени уменьшается зона первичного повреждения и перифокального отека, восстанавливается функция гематоэнцефалического барьера и улучшаются исходы лечения. Механизмы действия этих гормонов при ЧМТ до сих пор точно неизвестны. Предполагают, что эстроген обладает антиоксидантным эффектом, способствует увеличению экспрессии антиапоптотических факторов, опосредованно снижает агрегацию тромбоцитов и участвует в активации протеинкиназ, ответственных за митоз. Прогестерон обладает мембраностабилизирующим эффектом, тем самым уменьшая повреждение клеточных мембран, вызванных перекисным окислением липидов и воздействием свободных радикалов, а также обеспечивает нейропротективный эффект путем супрессии рецепторов к глутамату [26].

Прогрессирование очагов ушиба ведет к необратимому повреждению интактного вещества мозга, расположенного в непосредственной близости от первичного очага. Следствием увеличения зоны деструкции ткани мозга и расширения зоны перифокального отека является нарастание внутричерепной гипертензии и развитие дислокационного синдрома, что сопровождается ухудшением клинической картины и увеличением количества неблагоприятных исходов лечения пострадавших с ЧМТ [2—4, 9, 10, 13, 14, 21, 24, 27, 28, 31]. Так, по данным S.C. Stein и соавт. (1993), прогрессирование очагов ушиба мозга приводило к более медленному восстановлению у пострадавших с ЧМТ и достоверному увеличению летальности [31].

F. Servadei и соавт. (2000) проанализировали данные КТ при поступлении и в динамике у 476 пациентов с диффузным аксональным повреждением. Исследователи обнаружили, что в группе пострадавших, у которых впоследствии диагностировали развитие очагов ушиба мозга, летальность составила 62%, а в группе больных с обратным развитием очагов ушиба — только 38% [27].

A. Chieragato и соавт. (2005) и С.В. Allard и соавт. (2009) независимо друг от друга получили похожие данные. Авторы доложили, что риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с эволюцией очагов ушиба мозга возрастает приблизительно в 3 раза, по сравнению с больными с обратным развитием очагов повреждения, и составляет 32% [10, 14].

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе эволюции ушибов мозга, поможет предотвратить прогрессирование очагов повреждения и добиться улучшения результатов лечения пострадавших. В настоящее время существует две основные концепции, объясняющие развитие очагов ушиба при ЧМТ:

— наличие у пациентов коагулопатии, вследствие которой в очаге первичного повреждения продолжается или возобновляется с течением времени кровотечение из поврежденных сосудов;

— отсроченное повреждение эндотелия морфологически интактных сосудов вокруг зоны первичного очага в результате действия молекулярных механизмов повреждения сосудистой стенки, запускаемых кинетической энергией в момент травмы (теория микрососудистой дисфункции — от англ. microvascular failure).

Патофизиологические различия между двумя механизмами эволюции очагов ушиба мозга имеют принципиально важное значение. В случае если очаги ушиба развиваются вследствие гипокоагуляции, лечение должно быть направлено на устранение нарушений свертывающей системы крови. Если же очаги ушиба прогрессируют по механизму микрососудистой дисфункции, то в этом случае необходимо применять лечебные средства, блокирующие разрушающий каскад биохимических реакций, приводящих к повреждению эндотелиальных клеток [21].

В течение длительного времени единственной общепринятой концепцией эволюции очагов

ушиба считалась теория явной или скрытой коагулопатии, приводящей к развитию отсроченного кровотечения из поврежденных в момент травмы мелких сосудов. И до сих пор эта гипотеза не утратила своей актуальности.

В понятие «коагулопатия» при ЧМТ сторонники этой теории включают широкий спектр изменений показателей свертывания: увеличение протромбинового времени (ПТВ) и его производных (протромбинового индекса — ПТИ и международного нормализованного отношения — МНО), увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и снижение количества тромбоцитов в сыворотке крови [18, 19, 30, 33]. В связи с отсутствием четких критериев определения коагулопатии, частота различных скрытых и явных нарушений свертывающей системы крови у пострадавших с ЧМТ варьирует в широких пределах — от 15 до 100%. Это зависит от многих факторов: тяжести травмы, наличия сочетанных внечерепных повреждений, времени забора крови для исследования, чувствительности тестов, предпринятых оперативных вмешательств, сопровождающихся кровопотерей и т.д. [30].

По данным литературы, при изолированной ЧМТ нарушения свертывающей системы крови диагностируют у 32,7—45,7% больных. Пик развития коагулопатии приходится на 5-е сутки с момента травмы. Более чем у 50% пострадавших с коагулопатией разные нарушения свертывания крови сохраняются более 3 суток, несмотря на проводимое лечение [18, 19].

Точные механизмы возникновения коагулопатии при ЧМТ до настоящего времени не изучены и остаются предметом дискуссии. Известно, что в веществе мозга содержится большое количество тканевого тромбопластина — одного из важнейших факторов активации внешнего пути свертывания крови [11]. Взаимодействие тканевого тромбопластина с активированным фактором свертывания крови VII приводит к образованию комплекса, активирующего фактор свертывания крови X, который в свою очередь вызывает образование тромбина из протромбина. Согласно одной из гипотез, при очаговом повреждении вещества мозга происходит высвобождение большого количества тканевого тромбопластина, что может приводить к диффузной активации внешнего пути свертывания крови и синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрому). Следствием повышенного потребления факторов свертывания крови является развитие с течением времени геморрагических кровоизлияний в веществе мозга, что приводит к прогрессированию первичных очагов повреждения [18, 21].

Сторонники другой теории, объясняющей активацию антикоагулянтного механизма у пациентов с ЧМТ, утверждают, что коагулопатия возникает только при наличии у пострадавших тканевой гипоперфузии, маркером которой могут служить увеличение уровня лактата и повышенный дефицит оснований в сыворотке крови.

В условиях недостаточной перфузии возникает дисфункция эндотелия церебральных сосудов, что приводит к повышенной активации тромбоцита — интегрального белка, расположенного на мембране эндотелия. Тромбоциты связываются с молекулами тромбина из крови, образуя большое количество комплексов, приводящих к повышенной активации протеина С — основного физиологического антикоагулянта, который обеспечивает антитромботическую активность крови. Повышенная антикоагулянтная активность крови способствует возникновению диапедезных кровоизлияний вокруг очага первичного повреждения и расширению зоны ушиба [12, 21].

Несмотря на то что наличие нарушений свертывающей системы крови давно признано фактором риска развития неблагоприятного исхода у пострадавших с ЧМТ, данные литературы о связи коагулопатии с эволюцией очагов ушиба противоречивы. Большинство исследователей не считают коагулопатию основной причиной прогрессирования очагов ушиба мозга. Авторы объясняют это тем, что далеко не у всех пациентов с нарушениями свертывающей системы крови наблюдают эволюцию ушибов, в то же время развитие очагов ушиба отмечают и при нормальных показателях системы гемостаза [10, 22, 24, 28, 30].

О слабой вероятности гипотезы развития ушибов мозга вследствие нарушений системы гемостаза также свидетельствует пример неуспешного применения одного из факторов активации внешнего пути свертывания крови (рекомбинантного фактора VIIa — РФVIIa) в лечении ушибов мозга. Так, R.K. Narayan и соавт. (2008) провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное применению РФVIIa у пациентов с ушибами головного мозга. Авторы отметили слабую тенденцию к ограничению прогрессирования очагов ушиба в группе пациентов, которые получали большие дозы РФVIIa (80–200 мкг/кг), однако различия между группами, получавшими плацебо и РФVIIa, были статистически незначимы. Кроме того, в группе пациентов с РФVIIa исследователи отметили увеличение количества асимптомных тромбозов глубоких вен голени и тромбоэмболических осложнений [22].

В последнее время получила распространение новая концепция, объясняющая феномен эволюции очагов ушиба мозга, основанная на теории отсроченного молекулярного повреждения эндотелия церебральных капилляров (теория микрососудистой дисфункции).

J.M. Simard и соавт. (2009), изучая модель очагов ушиба мозга на крысах, отметили, что в капиллярах зоны пенумбры непосредственно в момент травмы возникла резкая активация регуляторной субъединицы АТФ-зависимых кальциевых каналов, представляющая собой механочувствительный рецептор-1 к сульфаниламочевине (СМР-1). Вследствие этого, ионы кальция из внеклеточного пространства начинали интенсивно поступать в эндотелиальные клетки,

запуская каскадные биохимические процессы вторичного повреждения, приводящие в итоге к осмотическому лизису клеток и их апоптозу. При последующем наблюдении за подопытными животными исследователи отметили, что с течением времени в зоне пенумбры возникали необратимые деструктивные изменения стенок капилляров и диапедезные кровоизлияния. Введение крысам специфического ингибитора сульфаниламочевины — глибенкламида — способствовало замедлению процессов разрушения капилляров и ограничению эволюции очагов ушиба мозга. Исследователи предположили, что в момент травмы кинетическая энергия от удара распространяется по принципу трехмерного гауссова распределения, оказывая максимальное воздействие в центре (очаг первичного повреждения, некроз) и постепенно снижая свою интенсивность к периферии. При этом в зоне пенумбры с течением времени возникает повреждение эндотелия церебральных капилляров, а в зоне парапенумбры — отсроченная гибель нейронов в результате инициации механизмов апоптоза [29].

Группа авторов во главе с A.D. Patel (2010) предположили, что гладкомышечные и эндотелиальные клетки церебральных сосудов обладают повышенной чувствительностью к механическим воздействиям. Этому способствуют встроенные в эти клетки многочисленные сигнальные пути, состоящие из белков-интегринов, ионных каналов и факторов транскрипции. Поэтому кинетическая энергия, недостаточная для создания морфологического повреждения клеток и сосудов в зоне пенумбры, может привести к дезорганизации сигнальных путей на молекулярном уровне — нарушению транскрипции регуляторных молекул, гиперактивации транспортных ионных каналов, инициации процессов апоптоза и др. Изучая модель ЧМТ на крысах, на отдалении от первичного очага ушиба исследователи зарегистрировали активацию факторов транскрипции СМР-1 и каспазы-3 (основного эффектора апоптоза) уже через 15 минут после травмы. А через 6 ч после повреждения была отмечена активация самих СМР-1, входящих в состав кальциевых каналов. Авторы особо подчеркивают, что такие молекулярные события, как транскрипция, транслокация, экспрессия и каскад биохимических реакций инициации апоптоза, требуют определенного времени (как правило, несколько часов), что может быть простым объяснением эволюции очагов ушиба в течение 12–24 ч после травмы [25].

Теория микрососудистой дисфункции в патогенезе эволюции очагов ушиба мозга представляется более правдоподобной, нежели концепция развития очагов ушиба вследствие коагулопатии. В этом случае существует необходимость детального изучения патофизиологических механизмов *in vivo*, приводящих к дисфункции и дезорганизации эндотелия церебральных сосудов, и разработки более эффективных стратегий лечения пациентов с ушибами головного мозга. В экспериментах на животных с успехом предпринимаются

попытки блокировать процессы, приводящие к микрососудистой дисфункции, путем введения подопытным животным мощного ингибитора сульфаниламочевины (глибенкламида), а также с помощью применения антисмысловых нуклеотидов, направленных против гена, кодирующего СМР-1 [25, 29].

Проведение дальнейших исследований, посвященных изучению механизмов прогрессирования очагов ушиба мозга, позволит выявить группу пациентов с повышенным риском эволюции и подобрать патогенетически направленную терапию, что будет способствовать улучшению исходов лечения больных данной категории.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Талыпов Александр Эрнестович — к.м.н., старший научный сотрудник клиники неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: dr.talypov@mail.ru

Пурас Юлия Владимировна — к.м.н., научный сотрудник клиники неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Кордонский Антон Юрьевич — врач-ординатор клиники неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бэр М.* Нейропротекция. Модели, механизмы, терапия. /Пер. с англ. Ю.В.Хоменко — М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2011 — 429 с.
2. *Зотов Ю.В., Касумов Р.Д., Исмаил Тауфик.* Очаги разможжения головного мозга. — С-Пб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1996 — 256 с.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. — М. «Антидор», 2001. — Том 2.- 675 с.
4. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие / Под ред. В.В. Крылова. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. — 320 с.
5. *Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С., Крылов В.В.* Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть I. Внутричерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2012. — № 1. — С. 56-65.
6. *Сингур Н.А.* Ушибы мозга. — М.: Медицина, 1970. — 224 с.
7. *Талыпов А.Э., Николаев А.Г., Пурас Ю.В.* Возраст как фактор риска хирургического лечения черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия — 2012. — № 1. — С. 24-31.
8. *Aarabi B., Hesdorffer D.C., Simard J.M.* et al. Comparative study of decompressive craniectomy after mass lesion evacuation in severe head injury // Neurosurgery. — 2009. — Vol. 64(5). — P. 927-939.
9. *Alahmadi H., Vachhrajani S., Cusimano M.D.* The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression // J Neurosurg — 2010 — Vol. 112 (5). — P. 1139-1145.
10. *Allard C.B., Scarpelini S., Rhind S.G.* et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage // J Trauma. — 2009. — Vol. 67(5). — P. 959-967.
11. *Astrup T.* Assay and content of tissue thromboplastin in different organs // Thromb Diath Haemorrh. — 1965. — Vol. 15;14(3-4). — P. 401-416.
12. *Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T.* et al. Acute Traumatic Coagulopathy: Initiated by Hypoperfusion // Ann Surg. 2007 May; 245(5): 812-818.

13. *Chang E.F., Meeker M., Holland M.C.* Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period // Neurosurgery. — 2006. — Vol. 58(4). — P. 647-656.
14. *Chiaregato A., Fainardi E., Morselli-Labate A.M.* et al. Factors associated with neurological outcome and lesion progression in traumatic subarachnoid hemorrhage patients // Neurosurgery. — 2005. — Vol. 56(4). — P. 671-680.
15. *Daboussi A., Minville V., Leclerc-Foucras S.* et al. Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy // J Neurosurg Anesthesiol. — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 339-345.
16. *Fukamachi A., Nagaseki Y., Kohno K., Wakao T.* The incidence and developmental process of delayed traumatic intracerebral haematomas // Acta Neurochir (Wien). — 1985. — Vol. 74 (1-2). — P. 35-39.
17. *Gudeman S.K., Kishore P.R., Miller J.D.,* et al. The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma // Neurosurgery. — 1979. — Vol. 5(3). — P. 309-313.
18. *Harhangi B.S., Kompanje E.J., Leebeek F.W., Maas A.I.* Coagulation disorders after traumatic brain injury // Acta Neurochir (Wien). — 2008. — Vol. 150(2). — P. 165-175.
19. *Lustenberger T., Talving P., Kobayashi L.* et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury // Injury. — 2010. — Vol. 41(9). — P. 924-928.
20. *Kroppenstedt S.N., Kern M., Thomale U.W.* et al. Effect of cerebral perfusion pressure on contusion volume following impact injury // J Neurosurg. — 1999. — Vol. 90(3). — P. 520-526.
21. *Kurland D., Hong C., Aarabi B.* et al. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review // J Neurotrauma. — 2012 — № 29(1) — P. 19-31.
22. *Narayan R.K., Maas A.I., Marshall L.F.* et al. Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial // Neurosurgery. — 2008. — Vol. 62(4). — P. 776-786.
23. *Narayan R.K., Maas A.I., Servadei F.* et al. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study // J Neurotrauma. — 2008. — Vol. 25. — P. 629-639.
24. *Oertel M., Kelly D.F., McArthur D.* Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury // J Neurosurg — 2002. — Vol.96. — P. 109-116.
25. *Patel A.D., Gerzanich V., Geng Z., Simard J.M.* Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury // J Neuropathol Exp Neurol. — 2010. — Vol. 69(12). — P. 1177-1190.
26. *Roof R.L., Hall E.D.* Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone // J Neurotrauma. — 2000. — Vol. 17. — P. 367-388.
27. *Servadei F., Murray G.D., Penny K.* et al. The value of the “worst” computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 46(1). — P. 70-75.
28. *Servadei F., Nanni A., Nasi M.T.* et al. Evolving brain lesions in the first 12 hours after head injury: analysis of 37 comatose patients // Neurosurgery. — 1995. — Vol. 37(5). — P. 899-906.
29. *Simard J.M., Kilbourne M., Tsybalyuk O.* et al. Key role of sulfonylurea receptor 1 in progressive secondary hemorrhage after brain contusion // J Neurotrauma. — 2009. — Vol. 26(12). — P. 2257-2267.
30. *Stein S.C., Smith D.H.* Coagulopathy in traumatic brain injury // Neurocrit Care. — 2004. — Vol. 1(4). — P. 479-488.
31. *Stein S.C., Spettell C., Young G., Ross S.E.* Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration // J Neurosurgery — 1993. — Vol. 32. — P. 25-31.
32. *Tanaka T., Sakai T., Uemura K.* et al. MR imaging as predictor of delayed posttraumatic cerebral hemorrhage // J Neurosurg — 1988. — Vol. 69. — P. 203-209.
33. *Van Beek J.G., Mushkudiani N.A., Steyerberg E.W.* et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study // J Neurotrauma. — 2007. — Vol. 24(2). — P. 315-328.