

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ КРАЙНЕГО СЕВЕРА ОМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР СО РАМН ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

В.В.Семченко, А.Ю.Войнов, З.Ш.Голевцова, Н.В.Говорова, П.Н.Щербаков

**ГЕМОСТАЗ И СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ ПРИ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

Омск-Надым - 2003

УДК 616-005.1 -08-018.74:616.831 -001 ББК
54.563 + 54.581.4 + 56.138.7
С 30

Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербаков П.Н. **Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме.** - Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. - 168 с.

В книге представлены современные литературные и собственные данные о роли системы регуляции агрегатного состояния крови в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы. Особое внимание уделено структурно-функциональной характеристике эндотелия сосудов головного мозга в динамике острого посттравматического периода. На основании собственных исследований системы основных звеньев гемостаза разработаны оптимальные для практического применения алгоритмы диагностики, профилактики и лечения гемостазиологических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме.

Книга представляет интерес для анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов, невропатологов, патофизиологов, патологоанатомов, нейрогистологов и студентов медицинских вузов.

Библиография - 299 названий, таблиц - 7, рисунков - 54.

В.В.Семченко - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент СО АН ВШ, руководитель научно-исследовательской лаборатории гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского научно-исследовательского центра СО РАМН, научный руководитель центра экстренной неврологии Омской городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1, консультант отделения нейротравмареанимации Омской городской клинической больницы №1, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии.

А.Ю.Войнов - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института медицинских проблем Крайнего Севера РАМН.

З.Ш.Голевцова - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Омской государственной медицинской академии, руководитель научно-исследовательской лаборатории гемостаза.

Н.В.Говорова - кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Омской государственной медицинской академии.

П.П.Щербаков кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии Омской городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР:

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор *А.С.Зиновьев*.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор *В.Н. Семенов*, докт гор медицинских наук, профессор *Г.В.Лисаченко*, доктор медицинских наук, профессор *А. Т.Худяев*.

Рекомендовано к печати республиканской проблемной комиссией "Хирургия травмы центральной нервной системы и эпилепсии" при Российском научно-исследовательском институте нейрохирургии им. Л.А.Поленова РАМН.

ISBN 5-87-367-028-5

©В.В.Семченко, А.Ю.Войнов, З.Ш.Голевцова, Н.В.Говорова, П.П.Щербаков, 2003, ©Омская государственная медицинская академия, 2003 ©Омская областная типография, 2003, оформление
УДК 616-005.1-08-018.74:616.831-001 ББК
54.563 + 54.581.4 + 56.138.7 С 30

Semchenko V.V., Voinov A.Y., Golevzova Z.Sh., Govorova N.V., Sherbakov P.N. **Hemostasis and vascular endothelium under cranial trauma.** - Omsk-Nadim: Omsk regional printing house, 2003. - 168 p.

In the book the modern literary and our own data about the role of a blood modular status systems regulation in a pathogenesis of a serious craniocerebral trauma are submitted. Special attention is given to the structurally functional characteristic of brain vessels endothelium in dynamics of the acute posttraumatic

period. On the basis of our own researches of all systems of hemostasis the algorithms of diagnostics, prophylaxis and treatment of hemostasis infringements are developed which are optimal for practical application at a serious craniocerebral trauma.

The book is intended for reanimatologists, neuropathologists, pathophysiologists, neurohistologists and medical students.

Bibl. - 299, tabl. - 7, fig. - 54.

V.V.Semchenko — doctor of medical sciences, professor, associate fellow SB AS HS, head of research laboratory of hypoxic damages of brain and neurorehabilitation of the Omsk research centre of SB RAMS, scientific chief of neurology centre of Omsk city clinical emergency medical service, head of the department of histology, cytology and embryology of the Omsk state medical academy.

A.G.Voinov - candidate of medical sciences, chief scientific researcher of research the institute of medical problems of far north RAMS.

Z.Sh.Golevzova - doctor of medical sciences, professor, head of the department of propaedeutics of the Omsk state medical academy, chief of research laboratory of hemostasis.

N.V.Govorova - candidate of medical sciences, docent of the department of anesthesiology and reanimatology of the Omsk state medical academy.

P.N.Sherbakov - candidate of medical sciences, manager of neurosurgery division of (irnsk urban hospital of the first aid №1.

MANAGING EDITOR: associate fellow RAMS, doctor of medical sciences, professor A.S.Zinoviev

REVIEWERS:

associate fellow RAMS, doctor of medical sciences, professor V.N.Semenov; doctor of medical sciences, professor G.V.Lisachenko, doctor of medical sciences, professor A.T.Hudiaev.

ISBN 5-87-367-028-5

) V.V.Semchenko, A.Y.Voinov, Z.Sh.Golevzova, N.V.Govorova, P.N.Sherbakov, 2003
© Omsk state medical academy, 2003 © Omsk regional printing house, 2003, design

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день травма, как причина смерти населения в мире, занимает третье место, уступая в этом лидерство лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. При этом в 50% случаев причиной смерти вследствие травматизма является повреждение головного мозга [Коновалов А.Н., 1998; Олешкевич В.Ф., 1999]. В России ежегодно получают повреждения головного мозга свыше 1200000 человек, из которых 50000 погибают и почти треть остается инвалидами [Бадалян Л.О., 1990]. Общее количество инвалидов с различной степенью утраты трудоспособности достигает 57,8-85,5% больных [Кариев М.Х., 1990; Умарова Х.С., 1991; Боева Е.М., Гришина Л.П., 1991; Акшулаков С.К., Непомнящий В.П. 1993; Могучая О.В., 1993; Ярцев В.В. и др., 1995]. Летальность при черепно-мозговой травме в общем составляет 4,1-12,6%, а при тяжелых формах достигает 30-70% [Лебедев Э.Д. и др., 1991]. Высокие показатели летальности и инвалидизации, в сочетании с преимущественно молодым возрастом пострадавших, определяют тот суммарный экономический и медикосоциальный ущерб, который наносит тяжелая черепно-мозговая травма, опережая в этом сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [Гайдар Б.В., 1998; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Молчанов И.В. и др. 2001; Word J.L., Becker D.R., 1996;].

Расстройства физиологических функций организма при травме головного мозга носят чрезвычайно разнообразный характер и протекают в рамках динамического стереотипа, названного болезнью поврежденного мозга. Воздействие механической энергии приводит к первичным, как обратимым, так и необратимым структурно-функциональным повреждениям мозга, которые, в свою очередь, запускают целый каскад вторичных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях. Эти реакции вовлекают в патогенез травматической болезни не только первично поврежденные, но и изначально интактные структуры, отмечается дисфункция основных функциональных систем, участвующих в поддержании гомеостаза. Таким образом, тяжелую черепно-мозговую травму следует рассматривать как патологическое состояние, при котором, наряду с прямым эффектом повреждающего агента, большую роль играет результат реакции организма на воздействие [Старченко А.А., Хлуновский А.А., 1996; Чурляев Ю. А., 1997; Семченко В.В. и др., 1999; Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001; Семченко В.В., Щербаков П.Н., 2002;].

Синтезируемые активированными макрофагами провоспалительные цитокины, в сочетании с грубыми нарушениями гомеостаза, приводят к

системному повреждению сосудистого эндотелия, что в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы реализуется в виде синдрома системного воспалительного ответа [Шляпников С.А., 1994; Черний В.И., Городник Г.А., 1998], лежащего в основе развития ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [Зубаиров Д.М., 2000; Долгих В.Т., 2002; Макацария А.Д. и др., 2002].

Основными задачами интенсивной терапии у лиц с тяжелой черепно-мозговой травмой является предотвращение процессов вторичного ишемического повреждения мозга и создание максимально благоприятных условий для восстановления функций уже поврежденного мозга. Реализация этой задачи напрямую зависит от состояния церебральной микроциркуляции, определяющей уровень перфузии головного мозга [Семенов В.Н., Гурвич А.М., 1994; Adams J.H., 1995]. Дисфункция сосудистого эндотелия, церебральный ангиоспазм и, прежде всего, локальное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, сопровождающиеся блокадой микроциркуляторного русла микротромбами, клеточными агрегатами и десквамированным эндотелием, а также ухудшением реологических свойств крови, приводя к нарушениям церебральной микроциркуляции и, как следствие, к снижению перфузии мозга, что и лежит в основе либо I о ишемического повреждения мозга [Неговский В.А., Мороз В.И., 1999; Семченко В.В. и др., 1999, 2002, 2003; Biegelsen E.S., I nscalzo J., 1999; Simon B.C., Noll B., 1999].

Несмотря на столь значительную роль состояния сосудистой стенки и особенно эндотелия микрососудов в патогенезе травматической болезни мозга, до настоящего времени не показан их вклад в дисфункцию и недостаточность сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и системы фибринолиза в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

В связи с вышеизложенным в настоящей работе даны характеристика антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, его взаимосвязи с другими звеньями системы регуляции агрегатного состояния крови, выделены основные прогностические критерии течения и исхода гемостазиопатии, определен характер повреждения интрацеребрального микроциркуляторного русла у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Нами показано, что для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно сочетание активации свертывающей системы крови и снижения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, что является основным патогенетическим механизмом нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами

крови с активацией первой, истощением и депрессией второй.

У 98,9% пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы был диагностирован ДВС-синдром, проявляющийся тем или иным сочетанием следующих лабораторных синдромов: снижения тромборезистентности сосудистой стенки, повышения агрегационной активности тромбоцитов, активации коагуляционного звена гемостаза, повышения вязкости крови, низкой фибринолитической активности крови. Все это свидетельствует о том, что при тяжелой черепно-мозговой травме развитие ДВС-синдрома является типичным проявлением нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови.

При этом повреждения сосудистого эндотелия после тяжелой черепно-мозговой травмы носят неспецифический характер и проявляются в виде реактивных, дистрофических и некробиотических изменений эндотелиоцитов. Подобные изменения, как правило, сопровождаются изменением формы эндотелиоцитов, усилением степени неровности поверхности, очаговой или тотальной деструкцией клеток, что значительно затрудняет микроциркуляцию и способствует агрегации форменных элементов крови.

Степень выраженности вышеназванных изменений определяет неблагоприятный исход течения посттравматического периода.

Полученные в ходе исследования системы регуляции агрегатного состояния крови данные позволили выделить ведущие патогенетические механизмы формирования гемостазиопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, на основе которых были определены лабораторные гемостазиологические синдромы, разработаны прогностические критерии и синдромальный подход к диагностике и коррекции гемостазиопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Разработанные нами алгоритмы диагностики и лечения гемостазиологических нарушений широко используются в практической деятельности отделений реанимации-интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 (главный врач профессор В.В. Мамонтов) и городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска (главный врач П.Г. Пилипенко). На наш взгляд, они доступны, информативны, позволяют оценить резервные возможности системы регуляции агрегатного состояния крови и прогноз гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, дифференцированно подойти к назначению гемостазкорректирующих препаратов и мероприятий.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Структура факторов, определяющих посттравматическую патологию мозга, складывается из церебральных и экстрацеребральных компонентов. Наиболее важными из церебральных факторов являются:

- 1) прямой результат повреждения мозга при черепномозговой травме;
- 2) развитие первичной ишемии мозга в результате механического повреждения мозга;
- 3) посттравматический дисбаланс восстановления различных форм метаболизма;
- 4) действие ацидоза;
- 5) повреждающее действие кислорода на метаболизм и структуру ткани в условиях нарушенного энергетического обмена и большого количества потребителей кислорода — потенциальных доноров свободных радикалов и биологически активных веществ;
- 6) изменение действия некоторых нейромедиаторов на нейроны избирательно чувствительных образований мозга;
- 7) патология межцентральных отношений, патогенные нейрофизиологические механизмы, формирующиеся в результате посттравматических изменений межнейронных взаимоотношений как следствие активации механизмов пластической реорганизации сохранившихся нейронов.

В качестве вторичных факторов в систему патогенетических церебральных компонентов включаются вторичные нарушения микроциркуляции и гидратации мозга. Из экстрацеребральных факторов важнейшими являются системная интоксикация, нарушения гемореологии и нейроэндокринной регуляции. При этом мозг после травмы является не только объектом патогенных воздействий, но и активным участником патологического процесса. Посттравматический процесс в центральной нервной системе имеет закономерный стадийный характер, что позволяет определить время оптимальных лечебных воздействий и прогнозировать конечный результат [Неговский В.А. и др., 1987; Старченко А.А., Хлуновский А.А., 1996; Немченко Н.С., 1997; Никифоров Б.М., 1999; Семченко В.В. и др., 1999; Астахов А.А., Бубнова И.Д., 2001; Siesjo B.K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B.K., 1993; Szatkowski M., Attwell D., 1994; Bazan N.G. et al., 1995; Siesjo B.K. et al., 1995; Siesjo B.K., Siesjo P., 1996; White

увеличивается проницаемость для макромолекул и клеток крови (нейтрофилы, моноциты) [Moreno-Flores M.T. et al., 1993; Adelson P.D. et al., 1998; Holmin S. et al., 1998; Vaz R. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998; Hausmann R., Betz P., 2000].

Необходимо отметить, что в развитии посттравматических повреждений ГЭБ имеет место локальный и системный воспалительный ответ организма [Лукач В.Н., 2000; Moreno-Flores M.T. et al., 1993; Adelson P.D. et al., 1998; Holmin S. et al., 1998; Whalen M.J. et al., 1998]. Адгезивные молекулы, цитокины и лейкоцитарные хемоаттрактанты, выделяющиеся в зоне ГЭБ, стимулируют мобилизацию периферийных воспалительных клеток и их инфильтрацию в мозг. Посредством производства множества провоспалительных медиаторов эндотелиальные клетки мозга активно участвуют в процессах капиллярного стаза и инфильтрации лейкоцитов. Внешние стимулы (цитокины, гипоксия) активируют эндотелиальные клетки, и они начинают продуцировать различные биологически активные вещества с вазоактивными и провоспалительными свойствами (продукты арахидоновой кислоты, в частности простагландины, лейкотриены; фактор активации тромбоцитов). Эти метаболиты активируют тромбоциты и нейтрофилы, усиливают их адгезию к эндотелию, снижают уровень локального мозгового кровотока, ухудшают реологические свойства крови и увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Ишемизированные эндотелиальные клетки экспрессируют и выделяют биологически активные провоспалительные цитокины и хемокины, что облегчает адгезию к ним лейкоцитов и инфильтрацию ткани мозга [Иванов Е.П., 1991; Люсов В.А. и др., 1993; Новиков В.С., 1996; Зубаиров Д.М., 2000; Faraci F.M., 1993; Pousset F., 1994; Biegelsen E.S., Loscalzo J., 1999; Trembovler V. et al., 1999; Mesenge C. et al., 2000; Gahm C. et al., 2002].

С повреждением ГЭБ связаны явления отека-набухания головного мозга, который представляет собой состояние нервной ткани, характеризующееся повышенной гидратацией, выраженным перераспределением свободной и связанной воды между водными секторами мозга [Черний В.И. и др., 1997; Schwab M. e.a., 1997; Shapira Y. et al., 1998; Кос R.K. et al., 1999; Rosenberg G.A., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A.H., 2002]. В патогенезе отека-набухания мозга ведущим звеном является повышение проницаемости сосудистых и клеточных мембран за счет увеличения содержания эндогенных катехоламинов, серотонина, гистамина, активации калликреинкининовой системы, простагландин-тромбоксановой системы, перекисного окисления липидов, реализации аутоиммунных процессов. Эти изменения во многом определяют степень полноценности постишемического восстановления

микроциркуляции мозга и возможность эффективного лечения больных, перенесших травму мозга | Ивтушенко А.Я., Лисаченко Г.В., 1994; Долгих В.Т. и др., 1999; Vaz R. et al., 1998; Shapira Y. et al., 1998; Rosenberg G.A., 1999; Koc R.K. et al., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A II., 2002].

Обычно умеренная гипоксия не нарушает проницаемость ГЭБ для макромолекул и не вызывает значительной гипергидратации ткани мозга, а тяжелая приводит к явным нарушениям проницаемости ГЭБ для макромолекул и клеток крови. Особенно это характерно для повреждения мозга по типу инсульта, травмы. Сывороточные белки экстравазата, образующегося в результате вазогенного отека мозга, накапливаются в окружающих клетках мозга. Причем это характерно для некротически и апоптозно измененных нейронов [Zhang J. et al., 1995; Ayata C., Ropper A.H., 2002].

Отек трактуется как скопление жидкости в межклеточных пространствах мозга. Набухание считается самостоятельным, хотя и родственным отеку, процессом, имеющим в своей основе не столько накопление, сколько прочное связывание интраструктуральной воды с внутриклеточными биокolloидами. То есть, отек — это внеклеточная гипергидратация, а набухание — внутриклеточная гипергидратация. При этом набухание подразделяется на состояние, когда внутриклеточная вода нейронов и глиоцитов является свободной (в виде вакуолей) и связанной (структурированной). Отек и набухание являются следствием нарушений водно-электролитного гомеостаза и тесно связаны друг с другом. Поэтому часто используется термин "отек-набухание" [Квитницкий-Рыжов Ю.Н., 1988; Черный В.И. и др., 1997; Rosenberg G.A., 1999].

В настоящее время общепризнано деление отека мозга на два основных вида. При цитотоксическом отеке отечные изменения затрагивают преимущественно астроглию и элементы нейронов (внутриклеточная гипергидратация, или набухание) и в меньшей мере - внеклеточное пространство, но не затрагивают элементы гематоэнцефалического барьера. При вазогенном отеке прежде всего повышается проницаемость ГЭБ, резко возрастает объем внеклеточного пространства (внеклеточная гипергидратация), и лишь позднее в процесс вовлекается астроглия.

Цитотоксический отек мозга характеризуется перераспределением воды из межклеточного во внутриклеточный сектор ткани мозга, относительной сохранностью гематоэнцефалического барьера для белка. Основными факторами развития цитотоксического отека мозга является нарушение транспортной функции клеточных мембран и вызванный

нарушениями метаболизма рост внутриклеточной осмолярности. При развитии цитотоксического отека-набухания набухают прежде всего глиальные клетки (преимущественно астроциты) и некоторые нейроны, а остальные нейроны сморщиваются (дегидратация). Избыточное накопление воды во внеклеточном и внутриклеточном пространстве является вначале защитным, компенсаторно-приспособительным механизмом, направленным на снижение концентрации активных молекул. Превращение компенсаторного процесса в патологический происходит в результате гидропического перерождения клеток (гидропическая дистрофия) [Shapira Y. et al., 1998; Talmor D. et al., 1998; Vaz R. et al., 1998].

Вазогенный отек мозга первично связан с прорывом ГЭБ для компонентов плазмы крови, которые составляют отечную жидкость мозга и вызывают нарушения осмотического равновесия и вторично развивающиеся повреждения ГЭБ. Увеличение проницаемости ГЭБ для белков наступает преимущественно в сером веществе мозга. Возможность существования вазогенного отека в чистом виде маловероятна, более вероятным является присоединение к нему в ходе формирования отека цитотоксических механизмов, обуславливающих вторичные, более поздние, нарушения функций мембран и осмолярности ткани [Неговский В.А. и др., 1987; Черный В.И. и др., 1997; Talmor D. et al., 1998, 1999; Vaz R. et al., 1998; Rosenberg G.A., 1999].

По данным G.A.Rosenberg [1999], цитотоксический и вазогенный отек мозга максимально проявляется в период от 24 до 72 часов после острой ишемии мозга. В ходе формирования отека мозга отечная жидкость распространяется по внеклеточному пространству ткани мозга, подчиняясь гидромеханическим законам. Кроме того, в отечной ткани возникают биохимические триггеры, которые последовательно вызывают отечные изменения с нарушениями мембранной проницаемости и внутриклеточной осмолярности в смежных областях ткани. (соответственно резорбция отека мозга, согласно гидромеханическим законам, осуществляется путем трансэндимального дренажа отечной жидкости в желудочки мозга, а также в результате активности астроглии и, возможно, обратного пиноцитозного транспорта воды из ткани в сосуды мозга [Хэм А., КормакД., 1983; Шмидт Р., Теве Г., 1985].

Важность развития отека мозга в посттравматическом периоде определяется тем, что отек приводит к повышению внутричерепного давления до уровня, при котором нарушается микроциркуляция крови в мозге, к увеличению объема больших полушарий и, как следствие, явлениям вклинения мозга. Кроме того, с отеком подкоркового белого вещества связывают возникновение его демиелинизации, а развивающиеся

грубые нарушения нейроглиальных отношений оказывают патогенное влияние на трофику и функцию нейронов, синапсов [Koc R.K. et al., 1999; Marmarou A. et al., 2000; Ayata C., Ropper A.H., 2002].

Необратимые повреждения белого вещества головного мозга имеют серьезные последствия для осуществления его последующей полноценной функции [Christman C.W. et al., 1994; Kanayama G. et al., 1997; Chen X.H. et al., 1999; Niess C. et al., 2002].

Весьма значительную роль в патогенезе посттравматических нарушений микроциркуляции играет состояние связанной с капиллярами нейроглии. Это обусловлено тем, что глия регулирует содержание K^+ , Na^+ , HCO_3^- , Cl^- во внеклеточном пространстве, электрическую возбудимость мозга, поддерживает объем клеток и проницаемость клеточных мембран [Неговский

В.А. и др., 1987; Захарова М.Н., Завалишин И.А., 1997; Moreno- Flores M.T. et al., 1993; Dunn-Meynell A.A., Levin B.E., 1997; Rollins S. et al., 2002].

При ишемии мозга имеют место нарушения ионного гомеостаза нейронов и глиальных клеток, которые структурно проявляются на фоне ультраструктурных нарушений микроциркуляторного русла отеком-набуханием нейронов, периваскулярных и перинейрональных отростков астроцитов [Burger R. et al., 1998; Shapira Y. et al., 1998; Hausmann R., Betz P., 2000; Frontczak- Baniewicz M. et al., 2000; Nagata K. et al., 2000].

Функция микроглии в головном мозге определяется ее выраженной подвижностью и исключительной способностью поглощать и перерабатывать метаболиты. Микроглия способна фагоцитировать значительные объемы некротически измененных клеток, волокон, патологических включений. Уровень активности микроглии определяется объемом поврежденных участков мозга. При значительных повреждениях микроглиоциты пролиферируют и, кроме того, их популяция дополняется фагоцитами из крови. При взаимодействии микроглии с разрушающимися нейронами, продуктами их распада, патологическими включениями мозга посредством определенных рецепторов стимулируется процесс адгезии микроглиоцитов. Микроглиоциты активируются, начинают вырабатывать низкомолекулярные пептиды (антигены, цитотоксины, иммуномодуляторы, цитокины и монооксид азота). Микроглиальные цитокины активируют астроциты и Т-лимфоциты, принимая активное участие в первичном иммунном ответе центральной нервной системы [Захарова М.Н., Завалишин И.А., 1997]. Поэтому эти клетки играют значительную роль при травматическом повреждении мозга (рис. 1).



Рис. 1. Механизмы повреждения кровеносных сосудов.

Кроме того, гиперреактивность иммунокомпетентных компонентов глии, каковой является микроглия, может привести к аутоиммунному повреждению нейронов мозга, их аксональных миелиновых оболочек [Горбунов В.И. и др., 1991; Горбунов В. И., 1992; Редькин Ю.В. и др., 1993; Melossi L. et al., 1991; Lin C. N. et al., 1992].

В литературе дана исчерпывающая структурно-функциональная характеристика головного мозга при черепно-мозговой травме [Ромаданов А.П., 1990; Xu B.N. et al., 1993; Christman C. W. et al, 1994; Chen Y. et al., 1996; Herczeg L. et al., 1996; Dunn-Meynell A.A., Levin B.E., 1997; Katoh H. et al., 1998; Engelborghs K. et al., 1998; Hannay H.J. et al., 1999; Frerichs K.U., 1999; Beaumont A. et al., 2000; Phillips L.L., Reeves T.M., 2001; Sanders M.J. et al., 2001; Bramlett H.M., Dietrich W.D., 2002; Niess C. et al., 2002; Tong W. et al., 2002]. Суммируя эту информацию и адаптируя ее к интересам данной монографии, механизмы повреждения сосудистого русла мозга при травме и последующей вторичной ишемии можно представить следующим образом (рис. 1).

Начальными проявлениями реакции эндотелиоцитов на полную ишемию является их отек-набухание, изменения тинкториальных свойств (примерно через 30 минут). Через 1 час ишемии значительно усиливается проницаемость их мембран, а через 6 часов появляются признаки некроза отдельных клеток. Через 2-3 суток после ишемии активируются процессы пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ангиогенеза и неоваскуляризации. Через 5-7 суток после ишемии в перифокальных зонах образуются новые капилляры. Стимуляция этого процесса позволяет улучшить восстановление ткани мозга и обеспечить оптимальные условия для выживания нейронов [IadecolaC., 1999].

Анализ литературного материала показал, что несмотря на значительное количество исследований, направленных на выяснение механизмов повреждения мозга при ишемии и черепномозговой травме, роль сосудистой стенки как одного из ведущих компонентов системы регуляции агрегатного состояния крови при этом изучена недостаточно полно.

ГЛАВА 2

СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ И СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ

Система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) обеспечивает реализацию комплекса биохимических и физиологических реакций, направленных на остановку кровотечений, сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови, регуляцию транскапиллярного обмена, резистентности и проницаемости сосудистой стенки, а также течения репаративных процессов. Система РАСК объединяет три звена:

1) свертывающую, 2) противосвертывающую и 3) фибринолитическую системы. Именно нарушение соотношения между этими звеньями приводит к формированию гемостазиопатий. Гемостаз осуществляется с вовлечением в процесс трех основных компонентов: клеток крови, плазменных ферментативных систем и эндотелия сосудистой стенки. Поддержание физиологического равновесия между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови в рамках функциональной системы РАСК осуществляется нейрогуморальными механизмами [Андреев Г.В., 1979; Гаврилов О.К., 1981; Калишевская Т.М., 1982; Шмидт Р.Ф., Теве Г., 1985].

Многообразие физиологических функций, присущих сосудистой стенке, определяет ее ведущую роль в поддержании гемостазиологического гомеостаза и взаимосвязей системы РАСК с другими функциональными системами организма. Все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в этих процессах, однако сосудистый эндотелий заслуживает особого внимания.

Сосудистый эндотелий - это ткань эпителиоморфного типа, формирующая непрерывный одноклеточный пласт из полигональных уплощенных клеток, обладающих выраженным гетероморфизмом в различных органах. В эндотелиоцитах выделяют четыре структурно-функциональных зоны (ядерную, органелл, периферическую и контактную) и три стороны поверхности (люминальную, аблюминальную и контактную). Люминальная, обращенная в просвет сосуда поверхность эндотелиоцита включает три слоя: пара-плазмолеммальный (гликокаликс), плазмолемму и подмембранный (кортикальный). Люминальная поверхность обеспечивает рецепцию и селекцию переносимых соединений, регуляцию транспортных свойств поверхности эндотелиоцита и определяет изменение ее конфигурации. С этой поверхностью связано функциональное и реактивное

образование микровыростов, складок и микроворсинок, которые влияют на состояние гемодинамики [Гансбургский А.Н., Павлов А.В., 2001; Dos-Santos W.L. et al., 1995].

Роль эндотелиальной выстилки сосудов в процессах гемокоагуляции и микроциркуляции заключается в рецепции уровня тромбинемии, синтезе и экспрессии компонентов свертывающей и противосвертывающей систем, регуляции сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости (рис. 2).

Монослой эндотелиальных клеток выстилает базальную мембрану и составляет первый защитный барьер, предотвращающий кровотечение и тромбообразование. В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предотвращении тромбозов. Это свойство эндотелия реализуется в первую очередь контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхностью клеток, обладающей одноименным по отношению к тромбоцитам отрицательным зарядом, обусловленным слоем гликозаминогликанов [Баркаган З.С., 2000].

2.1. Антиагрегационная функция сосудистого эндотелия

К основным факторам, определяющим антиагрегационный потенциал сосудистой стенки, относят: простациклин, эндотелиальный фактор релаксации, эндотелины. Синтез эндотелиоцитами простациклина (Pgb), наиболее мощного из известных в настоящее время ингибиторов агрегации тромбоцитов, обладающего и вазодилатирующим эффектом, активируется тромбином, продуктами паракоагуляции, брадикинином, гистамином, адреналином, калликреином, ангиотензином II, вазопрессином и полипептидным фактором роста. Также его синтез активируется в условиях ацидоза и гипоксии [Gordon Y.L., et al., 1987; Faraci F.M., 1993; Luscher T.F., Bapton M., 1997; Biegelsen E.S., et al., 1999].

1982; Вашкинель В.К., Петров Н.М., 1983; Поль Робертсон Р., 1993].

Эндотелиальный фактор релаксации (NO), постоянно синтезируемый клетками эндотелия, кроме антиагрегационного и антиадгезивного эффекта, участвует в регуляции сосудистого тонуса, нейротрансмиссии, иммунном ответе. Основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови, определяемая вязкостью крови, скоростью кровотока и выраженностью вазоконстрикции [Monkada S., 1997]. Антиагрегационное и антиадгезивное действия эндотелиального фактора обусловлены активацией гуанилатциклазы, способствующей образованию ц-ГМФ [Бусыгина О.Г., 1990; Северина И.С., 1994]. Последняя, уменьшая концентрацию ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов, уменьшает и их функциональную активность, являясь синергистом Pgl_2 [Coher R.A. et. al., 1995].

Эндотелины - полипептиды, синтезируемые сосудистым эндотелием. В настоящее время известно три изоцептида (эндотелины 1, 2, 3). Все они способны стимулировать синтез и выделение эндотелиоцитами Pgl_2 , NO и вместе с тем обладают выраженным вазоконстрикторным эффектом [Haynes W.G., et. al., 1998; Goonasekera C.D., Dillon M.I., 1998].

2.2. Антикоагуляционная функция сосудистого эндотелия

Антикоагулянтная функция сосудистой стенки реализуется посредством комплексов антитромбин III-гепарин, протеин С-тромбомодулин-протеин S, α_2 -макроглобулином, ингибитором внешнего пути свертывания крови (TFPI), комплексом протеогликанов и гепариновым кофактором II.

Наиболее существенный вклад в антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки вносит антитромбин-III (АТ-III) — первичный антикоагулянт из группы серпинов, синтезируемый клетками печени и эндотелием сосудов без участия витамина К и являющийся кофактором гепарина. Комплекс АТ-III-гепарин, фиксированный на поверхности эндотелия, обладает высокой антикоагулянтной активностью, в основе которой лежит инактивация тромбина и факторов IXa, Xa, XIa и XIIa посредством образования с ними прочных ковалентных связей. На его долю приходится около 80% антикоагулянтной активности плазмы [Петрищев Н.Н., 1993; Баркаган З.С., 2000].

Еще одним фактором, составляющим антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки, является способность эндотелиальных клеток синтезировать и экспрессировать на своей поверхности гликопротеид тромбомодулин, связывающий тромбин, благодаря чему последний

утрачивает способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XIII, но сохраняет активирующее действие на систему протеинов C и S, первичных витамин K-зависимых антикоагулянтов, синтезируемых гепатоцитами [Kishida A. et al., 1995]. Активация протеина C тромбином возможна по медленному пути на поверхности эндотелия в присутствии Ca^{2+} и по быстрому пути - с образованием комплекса протеин C-тромбомодулин-протеин S. Данный комплекс инактивирует факторы свертывания крови Va и VIII и стимулирует фибринолиз через инактивацию ингибиторов плазминогена и увеличение синтеза сосудистого активатора плазминогена [Петрищев Н.Н., 1993; Garmeliet P., Collen D., 1995]. Активация системы протеинов C и S рассматривается как первичный антикоагулянтный механизм.

Ингибитор внешнего пути свертывания крови (TFPI) - гликопротеид, синтезируемый в основном эндотелиальными клетками и относящийся к группе кининов. Его антикоагулянтный эффект реализуется в два этапа. Сначала TFPI связывается с Xa и инактивирует его, затем комплекс TFPI-Xa связывается с комплексом III-VIIa и также инактивирует его, образуя кальций зависимый четвертичный ингибиторный комплекс [Шиффман Ф. Дж., 2000].

В эндотелиоцитах синтезируются и протеогликаны, гепаран-сульфат и дерматан-сульфат. Первый из них проявляет свои антикоагулянтные свойства через повышение активности АТ-III, а второй через кофактор II гепарина. Их антикоагулянтный эффект заключается в том, что они ингибируют образование тромбина, ускоряют его инактивацию и ингибируют фактор Xa [Петрищев Н.Н., 1993].

Гепариновый кофактор II - серпин, проявляющий свои ингибирующие свойства в отношении тромбина на поверхности эндотелия, в присутствии гепарина или дерматан-сульфата. Синтезируется гепариновый кофактор II гепатоцитами [Шиффман Ф. Дж., 2000].

Слабым антикоагулянтным эффектом обладает α_2 - макроглобулин, локализующийся на поверхности эндотелиальной выстилки. Его действие проявляется лишь при депрессии АТ-III. α_2 -макроглобулин является прямым ингибитором тромбина и предотвращает активацию фактора XII [Кузник Б.И. и др. 1989].

2.3. Фибринолитическая функция сосудистого эндотелия

Участие сосудистой стенки в процессах фибринолиза может реализоваться по внутреннему и внешнему пути. Внутренний путь включает в себя контактную активацию XII фактора, происходящую при повреждении эндотелиальной выстилки сосуда и обнажении коллагена. XIIa через системы кининогена и высокомолекулярного кининогена инициирует процессы активации проактиватора плазминогена [Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986]. Внешний путь активации фибринолиза обусловлен синтезом эндотелиоцитами сосудистого активатора плазминогена, переводящего плазминоген в плазмин путем расщепления одной Arg-Val связи в пептидной цепи молекулы плазминогена [Баркаган З.С., 2000; Шиффман Ф.Дж., 2000]. Помимо участия в процессах фибринолиза, сосудистый активатор плазминогена потенцирует дезагрегационный эффект NO и PgI₂ [Шиффман Ф.Дж., 2000].

Еще одним из механизмов влияния сосудистой стенки на фибринолиз является связывание плазминогена с тромбоспондином, который синтезируется в эндотелиальных клетках. В этом комплексе плазминоген более устойчив к действию антиплазминов и быстрее активируется сосудистым активатором плазминогена [Петрищев Н.Н., 1993].

Кроме всего вышеизложенного, к антитромбогенным свойствам эндотелия относится его способность элиминировать из крови некоторые активированные факторы свертывания крови и продукты паракоагуляции, поддерживающие активацию коагуляционного каскада [Баркаган З.С., 1998].

Таким образом, антитромбогенные свойства сосудистой стенки определяются рядом факторов, одни из которых ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, другие инактивируют тромбин и факторы свертывающей системы, тем самым препятствуя тромбообразованию, третьи активируют фибринолиз, что ведет к лизису образуемого фибрина. Регуляция данных процессов осуществляется нейрогуморальным путем, где высшие нейрогенные центры системы РАСК, а также периферические эфферентные и афферентные образования, среди которых важную роль занимает рецепторное поле сосудистого эндотелия, по механизму обратной связи на уровень тромбинемии, регулируют синтез и выброс сосудистой стенкой в кровоток вышеперечисленных антитромбогенных субстанций.

2.4. Тромбогенные свойства сосудистого эндотелия и механизмы их реализации

Вместе с тем, эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромбогенный потенциал на тромбогенный. Такая трансформация может происходить при застое крови, гипоксемии, повреждении стенок сосудов физическими и химическими агентами, под влиянием эндо- и экзотоксинов, среди которых главенствующую роль играют бактериальные эндотоксины, иммунные комплексы, антиэндотелиальные и антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухолей альфа и др.), а также тромбин и некоторые другие активированные факторы свертывания крови. Но даже при повреждении эндотелия, для того, чтобы инициировалось тромбообразование, индукция тромбогенной активности сосудов должна сочетаться с депрессией антитромбогенных механизмов [Баркаган З.С., 1998].

При повреждении сосудистой стенки в эндотелиоцитах активируются процессы синтеза и выброса в сосудистое русло целого ряда субстанций, активирующих процессы гемокоагуляции. К ним относятся: тромбоксан A_2 (TxA_2), фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и АДФ - наиболее мощные из известных в настоящее время индукторов агрегации. Фактор Виллебранда (FW) - гликопротеид, играющий ведущую роль в процессе адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Коллаген, кроме активации процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, способен активировать XII фактор, запуская внутренний путь гемокоагуляции, и тканевой тромбопластин (III фактор), активирующий коагуляционный каскад по внешнему пути. При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий большое количество коллагена, в контакте с которым происходит адгезия и агрегация тромбоцитов. В процессе адгезии основную роль играет FW, образующий своеобразный мост между коллагеном и тромбоцитарными рецепторами GPIIb и GPIIb/IIIa в присутствии ионов Ca^{2+} [Алмазов В.А. и др., 1990; Вржец П.В. и др., 1990; Мазуров А.В., Васильев С.А., 1994; Lip G.Y., Blann A., 1997].

Кроме того, неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия сопровождается синтезом и экспрессией эндотелиоцитами основных индукторов агрегации тромбоцитов: TxA_2 , ФАТ и АДФ. К другим факторам, повышающим агрегационную активность тромбоцитов, относятся тромбин, адреналин, норадреналин, серотонин, вазопрессин, компоненты комплемента и иммунные комплексы. Активация тромбоцитов включает в себя три фазы:

- индукцию, сопровождающуюся стимуляцией процессов, протекающих на мембране в результате встречи индуктора с рецептором;
- трансмиссию - передачу возбуждения с мембраны на структуры, ответственные за специфические реакции тромбоцитов;
- развертывание специфических реакций тромбоцитов (изменение формы, адгезия, агрегация, секреция и реакция высвобождения, синтез простагландиновых эндоперекисей и тромбоксанов, консолидация и ретракция тромбоцитарной пробки, а также включение тромбоцитов в процессы свертывания крови) [Кузник Б.И. и др., 1989].

В норме тромбоциты имеют дискоидную форму, а в результате первых двух фаз активации приобретают форму сферических телец с множеством псевдоподий [Шитикова А.С., 1991]. Характер агрегации зависит от природы агрегирующего агента и его концентрации. Процесс агрегации может быть первичным - обратимым и вторичным - необратимым, хотя деление это весьма условно, и при значительных концентрациях агонистов процесс агрегации изначально носит необратимый характер. При малых концентрациях слабых индукторов вслед за агрегацией наступает дезагрегация тромбоцитов, их возвращение из шаровидной формы к первоначальной дискоидной, что обусловлено снижением концентрации свободного Ca^{2+} в цитоплазме вследствие активации аденилатциклазы PgI_2 и перехода попов Ca^{2+} в электронноплотные гранулы тромбоцитов [Шитикова А.С., 1991].

Процесс агрегации тромбоцитов начинается с экспрессии фибриноспецифических рецепторов и тромбоспондина на мембране тромбоцитов, что способствует взаимосвязи между ГП Пб/Ша тромбоцитов и СООН-концом V цепи фибриногена. В дальнейшем происходит стабилизация образовавшегося комплекса фибриноген-тромбоциты, он связывается с тромбоспондином, который в свою очередь сцеплен с другими тромбоцитами за счет взаимодействия с V-цепями фибриногена [Вржец П.В. и др., 1990; Позднякова Т.М., 1990; Белицер Н.В. и др., 1991; Мазуров А.В., Васильев С.А., 1994].

К числу специфических реакций относят также реакции синтеза и высвобождения. При действии агонистов в тромбоцитах активируется синтез целого ряда соединений, главенствующую роль среди которых занимают метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины G_2 и H_2 , тромбоксаны A_2 и B_2 . Высвобождение тромбоцитарных факторов - это целый комплекс биохимических реакций, тесно связанный с активацией контрактильных белков, в результате которого происходит выделение в сосудистое русло целого ряда факторов, депонированных в плотных гранулах, а-гранулах и лизосомах. Основные из них: АДФ, ФАТ, серотонин,

гистамин, адреналин, норадреналин, FW, фибронектин, тромбоспондин и целый ряд протеаз [Светлов С.И. и др., 1989; Самаль А.Б. и др., 1990; Лемешенко В.А. и др., 1990; Схоль-Эйгбертс А.Д., 1992; Bloom A.L., 1990; Lip G.Y., Blann A., 1997].

Заключительный этап образования тромбоцитарного тромба - это ретракция. Сократительные элементы тромбоцитов обеспечивают сближение тромбоцитов друг с другом, благодаря чему гемостатическая пробка становится абсолютно непроницаемой для крови [Bloom A.L., 1990].

Помимо выполнения тромбоцитами адгезивноагрегационной функции, они играют важную роль в процессах свертывания крови. Одни факторы, участвующие в свертывании крови, концентрируются на поверхности тромбоцитов, другие накапливаются внутри клеток в гранулах и выделяются в процессе реакции высвобождения [Кузник Б.И. и др., 1989; Goldsmith H.L., et.al., 1986]. Из собственно тромбоцитарных факторов для свертывания крови наибольшее значение имеет фосфолипидный компонент (P_3) и антигепариновый фактор (P_4). P_3 представляет собой организованные в микромембраны липидно-белковые комплексы, на которых, как на матрицах, организуется и ускоряется взаимодействие плазменных факторов свертывания крови [Пикалов И.В., 1995; Момот А.П., 1997; Бар-каган З.С., 1998]. Роль P_4 заключается в инактивации как изолированного гепарина, так и его комплекса с АТ-III [Ферстрате М., Фермилен Ж., 1984].

Свертывание крови - это каскадный ферментативный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок фибриноген [Кузник Б.И. и др., 1989]. Важной особенностью гемокоагуляционного каскада является то, что активация и взаимодействие факторов свертывания крови почти на всех этапах процесса происходят на свободных плазменных фосфолипидных мембранах (P_3) [Момот А.П., 1997; Баркаган З.С., 1998]. Как и другие плазменные протеолитические системы, свертывание крови может функционировать по двум механизмам: внутреннему и внешнему. Процесс свертывания крови, согласно современным представлениям, условно делится на три стадии. Первая стадия наиболее сложная и продолжительная, представляет собой комплекс реакций, приводящих к образованию протромбиназы. Вторая стадия гемокоагуляции завершается образованием тромбина, а в третью происходит превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина (рис. 2).

Системное повреждение сосудистого эндотелия, приобретение им тромбогенных свойств запускает коагуляционный каскад по внешнему и внутреннему пути. Повреждение эндотелиоцитов приводит к поступлению в кровотоки фактора III с последующим образованием активного комплекса

$\text{IIIa} + \text{VIIa} + \text{Ca}^{2+}$, приводящего к активации фактора X и формированию протромбиназного комплекса $\text{Xa} + \text{Va} + \text{P}_3 + \text{Ca}^{2+}$ [Иванов Е.П., 1991; Байкеев Р.Ф., 1994; Баркаган З.С., 1998]. Наряду с этим, в поврежденных эндотелиоцитах тормозится синтез TFPI, блокирующего активацию внешнего пути гемокоагуляции [Баркаган З.С., 2000].

Обнажение субэндотелия, богатого коллагеном, запускает внутренний путь коагуляционного каскада, который начинается с активации фактора XII, являющегося универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем: свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой, комплемента. Затем происходит последовательная активация факторов XI, IX, VIII и X, также с формированием протромбиназного комплекса [Байкеев Р.Ф., 1994; Баркаган З.С., 1998].

Таким образом, оба пути гемокоагуляции замыкаются на факторе X с последующим образованием протромбиназного комплекса. Кроме того, они взаимодействуют между собой путем взаимной активации факторов XII и VII, VII и IX [Иванов Е.П., 1991; Баркаган З.С., 1998].

Во вторую стадию коагуляционного каскада под влиянием протромбиназы происходит протеолиз тромбина с образованием A, B и V тромбина [Баркаган З.С., 1998].

В третью фазу процесса свертывания крови тромбин, обладающий эстеразной активностью, отщепляет от A и B цепей фибриногена два пептида A и два пептида B, в результате чего образуются фибрин-мономеры с четырьмя свободными связями. Далее начинается процесс полимеризации фибрин-мономеров вначале в димеры, затем в тетрамеры и олигомеры. По мере дальнейшего укрупнения они трансформируются в нити фибрина. Образованный сгусток фибрина стабилизируется фактором XIIIa. Активация фактора XIII также осуществляется тромбином в присутствии Ca^{2+} [Кузник Б.И. и др., 1989; Баркаган З.С., 1998].

Отличительной чертой гемокоагуляционного каскада является способность саморегуляции, когда активированные факторы свертывания крови инициируют не только активацию как предыдущих, так и последующих компонентов каскада, но и, кроме того, по механизму обратной связи запускают целый ряд механизмов, ограничивающих свертывание крови.

Кроме того, эндотелиоцита выделяют в сосудистое русло две группы веществ, обладающих противоположными вазоактивными эффектами. Первую составляют вазодилататоры EDRF (endothelium-derived relaxing factors) - NO и Pgl_2 . Наиболее важным фактором, участвующим в регуляции мозгового кровотока, является NO. Наряду с антиагрегационными свойствами он обладает непосредственным вазодилатирующим эффектом,

и, кроме того, релаксирующий эффект большинства биологически активных веществ и лекарственных препаратов опосредован через NO. Синтезируемый эндотелиоцитами Pgl₂ также обладает сочетанным антиагрегационным и вазодилатирующим эффектом. К группе вазоконстрикторов EDCF (endotelium-derived contracting factors) относят эндотелины 1, 2, 3 и TxA₂ [Lampf Y. et al., 1997; Goonasekera C.D., Dillon M.I., 1998; Haynes W.G., Webb D.J., 1998].

В результате повреждения сосудистого эндотелия и стимуляции неповрежденных эндотелиоцитов тромбином, гистамином, лейкотриеном C₄, фибриногеном и некоторыми другими биологически активными веществами эндотелиоциты продуцируют вазоконстрикторные субстанции при снижении синтеза NO и Pgl₂. Таким образом, в развитии церебрального ангиоспазма при повреждении головного мозга участвует ряд механизмов, важная роль среди которых принадлежит нарушению физиологического равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными субстанциями, в пользу последней [Katayama Y., et.al., 1997].

В совокупности, все вышеизложенное свидетельствует о том, что повреждение головного мозга любой этиологии неизбежно приводит к значительным изменениям антитромбогенной, антикоагуляционной и фибринолитической активности эндотелиоцитов, которые сопровождаются еще и дисфункцией системы регуляции сосудистого тонуса.

2.5. Синдром внутрисосудистого свертывания крови

Тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается грубыми нарушениями деятельности всех основных функциональных систем организма. Поэтому в ответ на травму мозга, как и при любых других критических состояниях, в результате активации механизмов системного воспалительного ответа (СВО) происходят определенные сдвиги в системе РАСК, укладывающиеся в клинико-лабораторную картину ДВС-синдрома [Бокарев И.Н. и др., 1989; Александров В.Н. и др., 1992; Грицюк А.И. и др., 1994; Шляпников С.А., 1994; Лейдерман И.Н. и др., 1997; Воробьев А.И. и др., 2001].

ДВС-синдром представляет собой неспецифический общепатологический процесс, основными механизмами развития которого являются:

- 1) рассеянное внутрисосудистое свертывание крови с активацией и последующим истощением плазменных протеолитических систем - свертывающей, первичных антикоагулянтов, фибринолитической,

калликреин-кининовой, комплемента;

2) снижение тромборезистентности эндотелия и приобретение им тромбогенных свойств, в том числе за счет продукции тканевого тромбопластина и снижения образования простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена и гиперпродукции ингибитора тканевого активатора плазминогена;

3) активация клеточного звена системы гемостаза с агрегацией, адгезией и деструкцией в зоне микроциркуляторного русла клеток крови, механическим гемолизом и фрагментацией эритроцитов, высвобождением из тромбоцитов и лейкоцитов активаторов свертывания крови, а также медиаторов острой фазы воспаления (интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др.), шокогенных субстанций, вызывающих дезорганизацию стенок микрососудов и развитие периваскулярного отека в шоковых органах;

4) микротромбообразование и блокада микроциркуляторного русла с глубокой дистрофией и дисфункцией органов- мишеней (легких, почек, головного мозга, слизистой оболочки желудка и кишечника, надпочечников), с развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН);

5) развитие полилопного геморрагического и/или геморрагически-некротического синдрома с анемизацией и углублением циркуляторных и метаболических нарушений, а также явлений эндогенной интоксикации [Баркаган З.С., 1991].

Несмотря на множество причинных факторов и механизмов развития, реализация каждого из них в ДВС-синдром возможна лишь при наличии особых условий. Главным из них является интенсивная и/или длительная активация механизмов коагуляции крови, происходящая на фоне системного повреждения сосудистого эндотелия, что приводит к срыву физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови [Баркаган З.С., 1988; Воробьев П.А., 1994; Лычев

В. Г., 1995; Макацария А.Д. и др., 2002]. Следствием этих процессов является блокада микроциркуляторного русла клеточными агрегатами, нитями фибрина и микротромбами, что при условии системного повреждения сосудистого эндотелия и снижения его антитромбогенных свойств лежит в основе нарушений микроциркуляции и формирования синдрома ПОН [Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л., 1989; Рябов Г.А., 1994; Marino P.L, 1998].

Наряду с блокадой микроциркуляторного русла, обусловленной коагулопатическими нарушениями, уровень перфузии органов и тканей

определяется реологическими свойствами крови, напрямую зависящими от ее вязкости. В свою очередь, вязкость крови зависит от гематокритного числа, концентрации фибриногена и продуктов деградации фибрина-фибриногена, гибкости эритроцитов. Увеличение первых трех показателей и снижение степени гибкости эритроцитов создают условия для стаза крови, повышая степень повреждения сосудистого эндотелия и углубляя нарушения гемокоагуляции на микроциркуляторном уровне [Чернух А.М., 1984; Селезнев

С. А., 1985; Мчедишвили Г.И., 1989; Макацария А.Д. и др., 2002].

По имеющимся литературным данным, ДВС-синдром развивается практически у всех пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. При этом имеют место следующие клиникопатогенетические варианты ДВС-синдрома:

1- й - угнетение фибринолиза на фоне выраженной активации свертывания крови с развитием клинической симптоматики тромбозов и умеренно выраженных геморрагий (69,4% обследованных);

2- й - активация фибринолиза, преобладание его над процессами свертывания крови, клинически - манифестация геморрагического синдрома (16,5% обследованных);

3- й - истощение противосвертывающих систем при выраженной активации свертывания крови с развитием острых дисфункций внутренних органов (14,1% пострадавших) [Чурляев Ю.А. и др., 1997].

К наиболее характерным органным проявлениям ДВС- синдрома при травме головного мозга относятся тромбоэмболические процессы различной локализации с развитием органной дисфункции и синдрома ПОН, определяющего клиническую картину травматической болезни, что характерно для первого и третьего вариантов течения ДВС-синдрома. Основными компонентами полиорганной недостаточности являются: посттравматическая энцефалопатия, различные патогенетические варианты ОДН и ОССН, острая почечная и печеночная недостаточность [Зильбер А.П., 1995; Чурляев Ю.А. и др., 1995, 1999; Чурляев Ю.А., 1997; Сизов Д.Н. др., 1998]. Летальность при синдроме ПОН зависит от числа органов и систем, вовлеченных в патологический процесс. При поражении двух органов она составляет 30-40%, а четырех органов - 90-100% [Zimmerman J.E., Knaus W.A. et al., 1996].

Таким образом, при тяжелой черепно-мозговой травме системная реакция организма на травму проявляется крайней степенью дисфункции системы РАСК - развитием ДВС-синдрома. Цереброваскулярный ангиоспазм, сужение просвета церебральных гемокапилляров за счет отека эндотелия, образования цитоплазматических выростов и варикозных

образований, блокада микроциркуляторного русла микротромбами, нитями фибрина, клеточными агрегатами, которые образуются в результате локального и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, гипоксия, шок и эндотоксикоз приводят к микроциркуляторным нарушениям, лежащим в основе процессов вторичного ишемического повреждения мозга, и становятся причиной развития ПОН у данной категории нейрохирургических больных [Garsia Y., et.al., 1992].

**СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-
МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

**3.1. Методы оценки системы регуляции
агрегатного состояния крови**

При составлении плана гемостазкорректирующей терапии у пациентов с травматическими повреждениями головного мозга перед врачом-интенсивистом неизбежно встают следующие вопросы:

- есть ли у данного пациента гемостазиопатия, и, если есть, то каковы ее особенности и основные механизмы формирования;
- каковы резервные возможности системы гемостаза и, исходя из этого, каков возможный прогноз;
- каковы возможности дифференцированной гемостазкорректирующей терапии с учетом конкретной клинической ситуации и механизмов формирования гемостазиопатии.

Для ответа на эти вопросы необходима комплексная оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и системы фибринолиза. При этом лабораторные методы должны быть относительно просты, доступны и достаточно информативны для определения резервных возможностей основных звеньев системы гемостаза [Балуда В.П. и др., 1980]. С этой целью мы предлагаем следующие лабораторные методики, отвечающие вышеперечисленным требованиям.

Забор крови на исследование осуществляется по стандартной методике: из кубитальной вены утром, натощак, силиконированной иглой с просветом 1,5-3,8 мм самотеком в пластиковую пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. В качестве объекта исследования используется обогащенная

и бедная тромбоцитами плазма. Богатую тромбоцитами плазму получают центрифугированием цитратной крови в режиме 1000 об/мин в течение 7 минут. Затем она отбирается дозатором в сухую чистую пластиковую пробирку и в дальнейшем используется для определения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Бедную тромбоцитами плазму получают путем дальнейшего центрифугирования богатой тромбоцитами плазмы при 4000 об/мин в течение 15 минут. Эту плазму используют для исследования коагуляционного звена гемостаза, первичных антикоагулянтов, системы фибринолиза, маркеров внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза, активности FW [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998].

Для исследования необходимы стандартизированные реактивы, например, фирмы “Технология-стандарт”. Показатели коагуляционного гемостаза и уровень АТ-III определяют с помощью коагулометра (например, “Amelung-KC4A”, Германия), а спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов и активность FW - лазерного агрегометра (например, “Viola-230LA”, Россия).

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

- а) количество тромбоцитов [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998];
- б) спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов [Габассов З.А., 1989];
- в) активность фактора Виллебранда (FW) [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998];
- г) тромбоцитарный фактор (P₄) [Лычев В.Г., 1995];
- д) антитромбогенный потенциал сосудистой стенки, по результатам функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией, с вычислением основных индексов по методике И.И.Тютрина [1987].

Сущность методики И.И.Тютрина состоит в следующем: забор крови из локтевой вены осуществляется по стандартной методике. В данном образце крови определяются показатели индуцированной агрегации тромбоцитов, АТ-III и ЭГФ (эуглобулиновый фибринолиз). На плечо противоположной руки накладывается манжета сфигмоманометра, в которой нагнетается давление, на 20 мм рт. ст. превышающее систолическое АД пациента. Время экспозиции - дважды по 5 минут с 20-минутным интервалом между первым и вторым наложением манжеты. После повторного наложения манжеты производится забор крови из локтевой вены по стандартной методике. В данном образце крови также определяются показатели индуцированной агрегации тромбоцитов, активности АТ-III и ЭГФ. На основании полученных результатов

вычисляют индексы, отражающие анти- агрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую функции сосудистой стенки [Балуда М.В., 1993].

Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИАААСС) в норме соответствует 0,71±0,10 отн.ед., увеличение этого показателя свидетельствует о снижении антиагрегационной активности эндотелия.

Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки (ИАКАСС) в норме соответствует 1,39±0,10 отн.ед., уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении антикоагулянтной активности эндотелия.

Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС) в норме соответствует 0,51±0,07 отн.ед., увеличение этого показателя свидетельствует о снижении фибринолитической активности эндотелия.

Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИАААСС)	=	Инд.агр. п/п (LT max; R max) Инд.агр. д/п (LTmax; R max)
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки (ИАКАСС)	=	Активность АТ-III п/п Активность АТ-III д/п
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки(ИФАСС)	'	ЭГФ п/п ЭГФ д/п

Примечание. ЭГФ - эуглобулиновый фибринолиз, д/п - до проведения функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией, п/п - после проведения функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией, R - средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении степени агрегации тромбоцитов, LT max - процент прироста светопропускания плазмы при определении степени агрегации тромбоцитов.

Оценка коагуляционного звена гемостаза

а) тесты, отражающие состояние прокоагулянтного звена гемостаза:

- активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ);
- протромбиновое время (ПВ),
- тромбиновое время (ТВ),
- концентрация фибриногена (ФГ);

б) система первичных антикоагулянтов:

- активность антитромбина III плазмы (АТ-III) [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998].

Оценка системы фибринолиза

а) эуглобулиновый фибринолиз (ЭГФ);

- б) ХИа-зависимый фибринолиз (ХЗФ) [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998].

Маркеры внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза

- ортофенантролиновый тест [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998].

Показатели, характеризующие вязкость крови

- а) концентрация фибриногена (ФГ);
- б) растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК);
- в) гематокритное число [Баркаган З.С., Момот А.П., 1998].

Исследование системы РАСК по вышеприведенным методикам нами проводилось на 1, 3, 5, 7 и 12-е сутки после тяжелой черепно-мозговой травмы.

3.2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Острый период тяжелой черепно-мозговой травмы характеризуется активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При этом максимально выраженные нарушения характерны для пациентов с наиболее тяжелым течением и неблагоприятным исходом травматической болезни (группа II). Группа I представлена пациентами с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

Уже в первые сутки посттравматического периода отмечена статистически достоверная тромбоцитопения у пациентов обеих групп, основной причиной которой является потребление тромбоцитов в ходе активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Роль кровопотери в развитии этого состояния невелика (рис. 3).



Рис. 3. Количество тромбоцитов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.



Рис. 4. Активность фактора Виллебранда у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$.

В дальнейшем в группе пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы тромбоцитопения достигает максимума на 3-5-е сутки после травмы, с последующим повышением количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем на 12-е сутки, но вместе с тем сохраняются статистически значимые различия с контролем. Что касается пациентов II группы, то для них характерно снижение количества тромбоцитов в периферической крови в динамике, максимально выраженное на 12-е сутки течения травматической болезни по отношению к контрольной группе. При этом статистически значимые различия между уровнем тромбоцитов у пациентов I и II групп появляются на 5-е сутки и сохраняются до 12-х суток периода исследования. Следует отметить, что с 7-х суток течения травматической болезни одной из возможных причин снижения уровня тромбоцитов может быть развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии преимущественно нефракционированными гепаринами [Тонконог В.Г., 1998].

Повышение активности FW, являющегося маркером эндотелиального повреждения, с первых суток посттравматического периода, статистически достоверное к 3-м суткам периода исследования по отношению к контролю в обеих группах, указывает на системное повреждение сосудистого эндотелия (рис. 4).

Для пациентов I группы активность FW к 12-м суткам приближается к показателям контрольной группы. У пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы степень эндотелиального повреждения сохраняется стабильно высокой, при этом к 12-м суткам после травмы

имеются достоверные различия с контролем и пациентами I группы. Группа пациентов с неблагоприятным исходом травматической болезни неоднородна. Для большинства пострадавших (около 77%) характерно прогрессирующее увеличение активности FW к 12-м суткам. Для остальных 23% обследованных - пациенты с реакцией декомпенсации на транзиторную ишемию - при проведении манжеточной пробы характерно незначительное снижение активности FW в динамике к 12-м суткам.

По данным литературы, системное повреждение эндотелия (нарушение процессов клеточного метаболизма, истощение биоэнергетики и ингибирование отдельных функциональных систем) приводит к развитию синдромов системного воспалительного ответа (СВО), эндогенной интоксикации, водно-электролитных нарушений, ПОН, гемостазиологических синдромов [Luscher T.F., Barton M., 1997]. Сопровождающие тяжелую черепно-мозговую травму ишемия и гипоксия приводят к некрозу одних, активации механизмов апоптоза в других, глубокой перестройки цитоскелета в третьих эндотелиальных клетках, значительно искажая все функции эндотелиальной выстилки сосудов [Giese H., 1995; Gateel M., 1995]. Именно о наличии подобных повреждений и свидетельствует выявленное нами увеличение активности фактора Виллебранда в течение 12 суток после травмы.

Таблица 1

Тип реакции сосудистой стенки на функциональную нагрузочную пробу с транзиторной ишемией у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (n=128) и в контрольной группе (n=32)

Тип реакции	Антиагрегационная функция	Антикоагулянтная функция	Фибринолитическая функция
Компенсаторная реакция	После н/пробы: -1,0 > ИАААСС (по LT шах) >0,75 -1,0 > ИАААСС (по R max) >0,66 -активация дезагрегации	-в плазме АТ-Ш в пределах нормы -после н/пробы ИАКАСС>1,5	-ЭГФ в пределах нормы -после н/пробы ИФАСС<0,5
(субкомпенсированная реакция	После н/пробы: -ИАААСС=1,0 - дезагрегация без динамики	-в плазме АТ-Ш в пределах нормы -после н/пробы 1,5> ИА- КАСС>1,0	-ЭГФ в пределах нормы - после н/пробы 0,5<ИФАСС<1,0
Г'еакция испарения	После н/пробы -ИАААСС>1,0 - дезагрегация без динамики	-в плазме АТ-Ш снижен -после н/пробы ИАКАСС=1,0	-ЭГФ угнетен - после н/пробы ИФАСС=1,0
Г'еакция декомпенсации	После н/пробы: -ИАААСС>1,25 - дезагрегация отсутствует	-в плазме АТ-Ш снижен -после н/пробы ИАКАСС<1,0	-ЭГФ угнетен - после н/пробы ИФАСС>1,0

По результатам определения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки выделено четыре типа ответа на эпизод ишемии - компенсированная, субкомпенсированная, реакция истощения и декомпенсированная реакции (таблица 1).

Патологические реакции истощения и декомпенсации характерны для процессов, сопровождающихся повреждением сосудистого эндотелия и снижением его тромборезистентности. Реакции компенсации и субкомпенсации относятся к числу физиологических и характерны для состояний, при которых антитромбогенный потенциал сосудистой стенки не нарушен [Тютрин И.И., 1987].

В группе пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы с первых суток посттравматического периода отмечены тенденции к снижению антитромбогенных свойств сосудистой стенки по основным индексам, отражающим его антитромбогенный потенциал (ИАААСС, ИАКАСС, ИФАСС), достигающие статистически значимых различий с контрольной группой на 3-и сутки после травмы. Через 12 суток посттравматического периода характерно восстановление антитромбогенных свойств сосудистой стенки у пациентов 1 группы. При этом в данной группе в течение первых 12 суток посттравматического периода преобладают физиологические реакции сосудистой стенки на транзиторную ишемию, максимальное число пациентов с реакциями истощения и декомпенсации приходится на 3-5-е сутки течения травматической болезни (рис. 5-7).

Для пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы характерно прогрессирующее в динамике снижение антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических свойств сосудистой стенки, максимально выраженное на 12-е сутки после травмы и статистически достоверное по отношению к контрольной группе. У обследованных II группы к 12-м суткам посттравматического периода преобладают патологические реакции (истощения и декомпенсации) по результатам функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией (рис. 8-10).

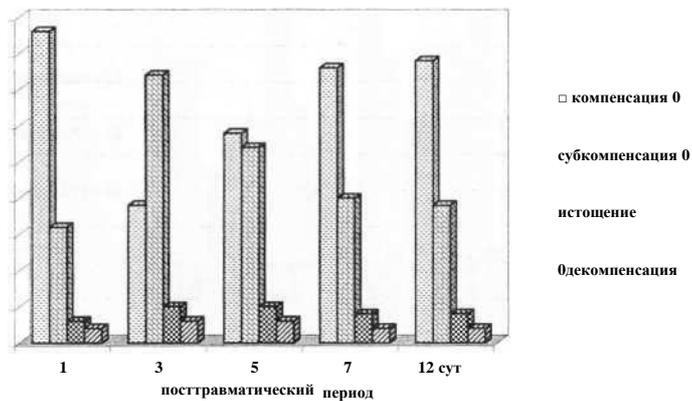


Рис. 5. Антиагрегационная активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

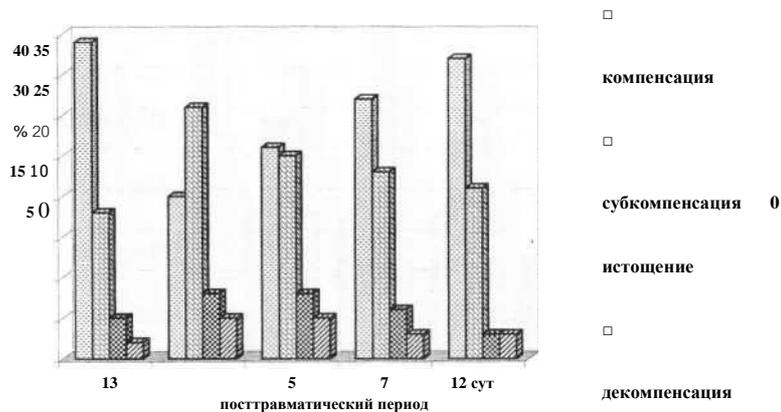


Рис. 6. Антикоагулянтная активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

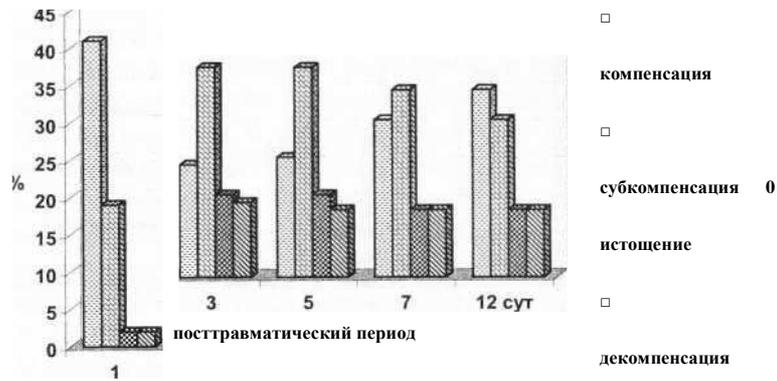


Рис. 7. Фибринолитическая активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

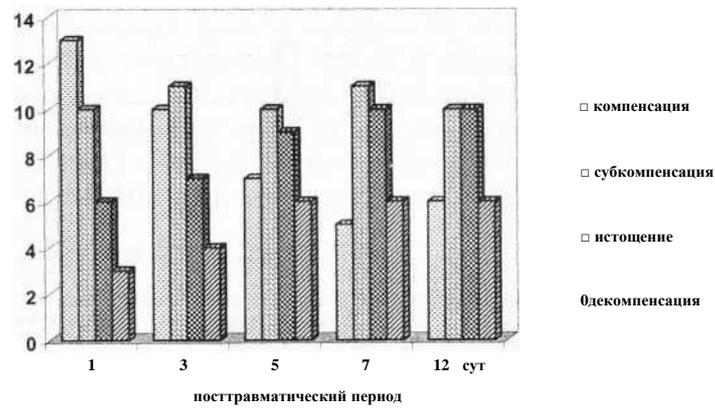
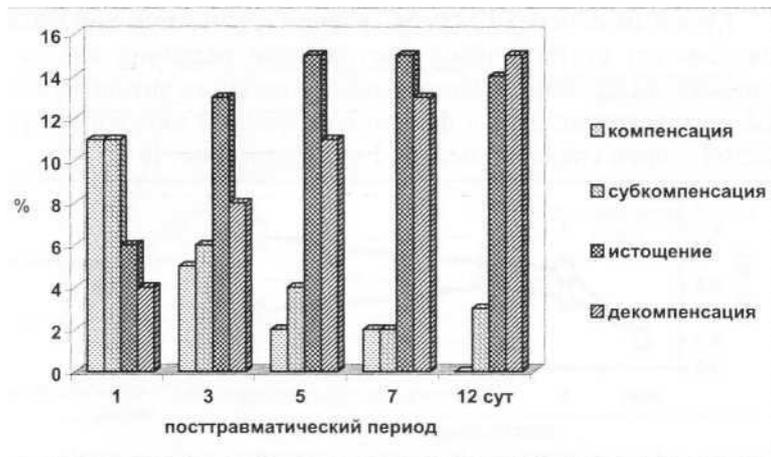
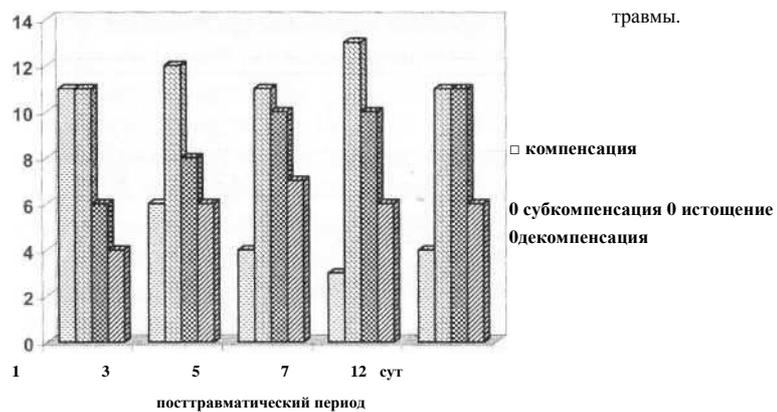


Рис. 8. Антиагрегационная активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.



*Рис. 9. Антикоагулянтная активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.



Нис. 10. Фибринолитическая активность сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

Кроме того, через 12 суток течения травматической болезни сохраняются статистически достоверные различия между основными индексами, отражающими состояние антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки среди пациентов I и II групп (рис. 11-13).



Рис. 11. Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. * - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

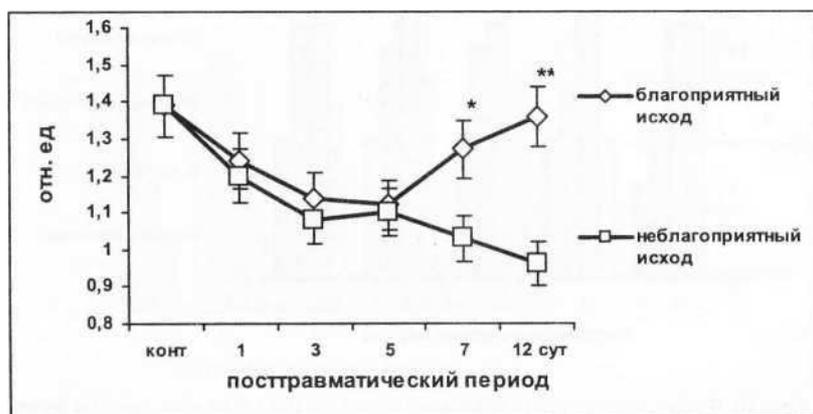
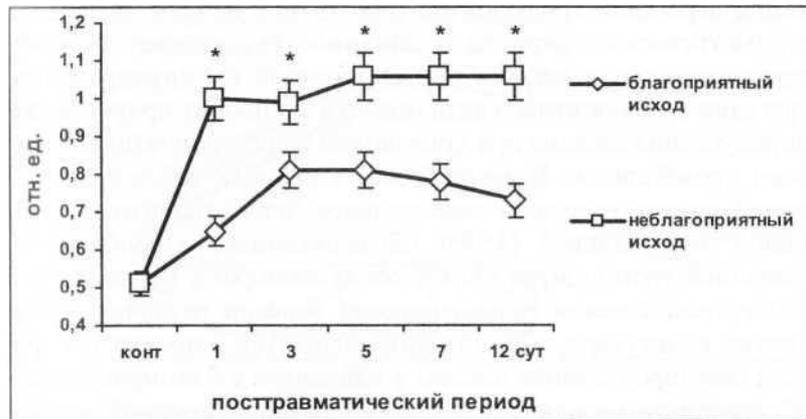


Рис. 12. Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. * - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.



Гис. 13. Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки по данным функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. * - различия между группами достоверны при $P < 0,01$.

При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов, и первые сутки после травмы отмечается тенденция к увеличению средних значений степени и скорости агрегации тромбоцитов. Максимально выражены эти процессы к третьим суткам пост-травматического периода. На 12-е сутки после травмы средним радиус тромбоцитарных агрегатов и процент прироста светопропускания плазмы приближаются к среднестатистическим показателям контрольной группы (рис. 15). Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов данной группы сопровождалась нарушениями процессов дезагрегации. Зарегистрированы случаи неполной дезагрегации и необратимой агрегации тромбоцитов у 12,5 и 4,7% обследованных соответственно, в отличие от контрольной группы.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом травматической болезни, начиная с первых суток, характерна тенденция к образованию крупных тромбоцитарных агрегатов при исследовании спонтанной агрегации и индуцированной агрегации тромбоцитов, что сопровождается повышением процента прироста светопропускания плазмы при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (рис 14-17). К 12-м суткам посттравматического периода в динамике увеличивается размер тромбоцитарных агрегатов при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Увеличивается и процент прироста светопропускания плазмы при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В течение всего периода исследования в данной группе отмечено значительное число пациентов с неполной дезагрегацией (46,9% обследованных) и необратимой агрегацией тромбоцитов (40,6%

обследованных). Кроме того, к 12-м суткам течения травматической болезни различия между средним радиусом тромбоцитарных агрегатов и процентом прироста светопропускания плазмы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы становятся статистически достоверными.



Рис. 14. Средний радиус тромбоцитарных агрегатов при исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

Рис. 15. Процент прироста светопропускания плазмы при исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

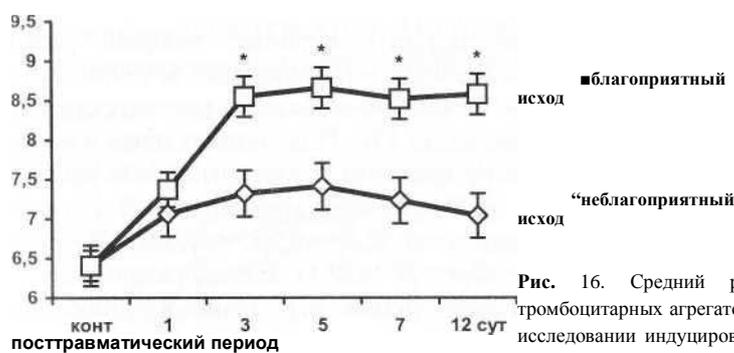


Рис. 16. Средний радиус тромбоцитарных агрегатов при исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы в посттравматическом

периоде.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

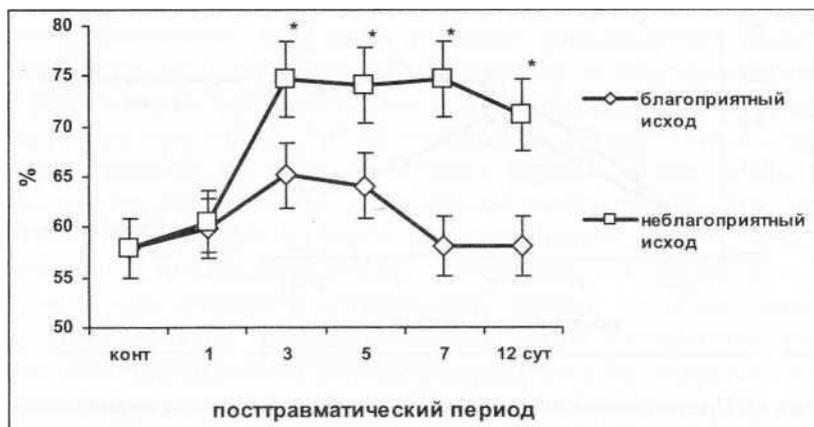


Рис. 17. Процент прироста светопропускания плазмы при исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. * - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

Характерная для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы повышенная агрегационная активность тромбоцитов сочетается со стабильно высокими показателями ИАААСС и высокой активностью FW. Полученные нами в ходе статистической обработки выраженные положительные корреляционные связи между показателями агрегационной активности тромбоцитов и активностью FW ($r = +0,96$; $P < 0,001$), ИАААСС и активностью FW ($r = +0,87$; $P < 0,001$) подтверждают ведущую роль эндотелиальной дисфункции, нарушения физиологического равновесия между системами первичных антиагрегантов и факторов, индуцирующих процессы агрегации тромбоцитов, в пользу вторых, в активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Повышение агрегационной активности тромбоцитов, ИАААСС и активности FW указывает на то, что, с одной стороны, нарушаются процессы синтеза и экспрессии поврежденными эндотелиоцитами основных первичных антиагрегантов NO и Pgl₂, а, с другой стороны, эндотелий приобретает тромбогенные свойства, инициируются процессы контактной активации тромбоцитов коллагеном, активируется синтез и выброс в сосудистое русло поврежденными эндотелиоцитами индукторов адгезии и агрегации тромбоцитов - TxA₂, ФАТ, АДФ и FW. Накопление в сосудистом русле недоокисленных продуктов метаболизма, медиаторов воспаления, гиперкатехоламинемия, высокий уровень тромбинемии и замедление кровотока, характерные для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы, также вносят свой вклад в активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

3.3. Коагуляционный гемостаз

По отношению к контрольной группе, для пациентов с благоприятным исходом травматической болезни характерны тенденции к активации коагуляционного каскада с первых суток по данным основных коагуляционных тестов (АПТВ, ПТИ, ТВ), достигающие статистически достоверных значений на 3-5-е сутки после травмы (АПТВ, ПТИ, ТВ) (рис. 18-20). Уже в первые сутки повышена концентрация РФМК (рис. 21).

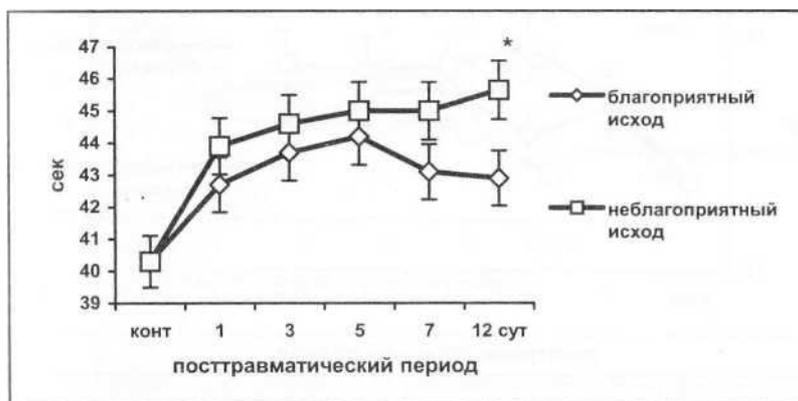
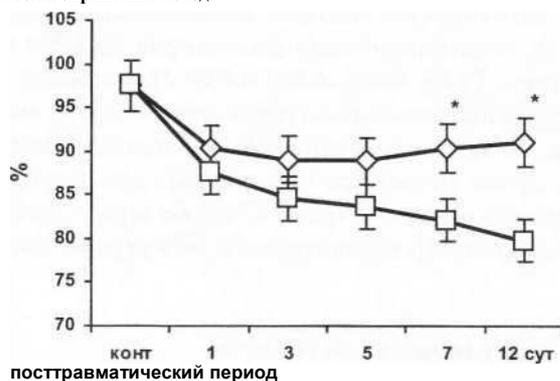


Рис. 18. Состояние коагуляционного звена гемостаза (АПТВ) у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы в посттравматическом периоде. * - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

-неблагоприятный исход



-благоприятный
исход

Рис. 19. Состояние коагуляционного звена гемостаза (ПТИ) у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы в посттравматическом периоде.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

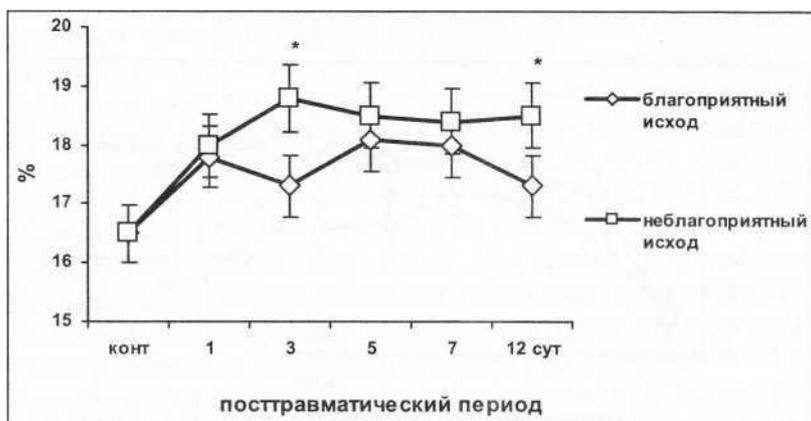


Рис. 20. Состояние коагуляционного звена гемостаза (ТВ) у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы в посттравматическом периоде.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.



Рис. 21. Концентрация РФМК у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы в посттравматическом периоде.
 * - различия между группами достоверны при $P < 0,05$. ** - $P < 0,01$.

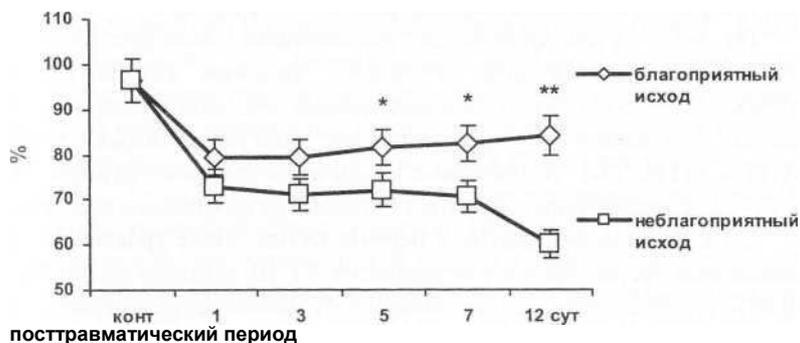


Рис. 22. Активность антитромбина III у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.



Рис. 23. Концентрация фибриногена у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

Это сопровождается снижением активности АТ-III плазмы (рис. 22) и повышением концентрации ФГ (рис. 23).

На 3-5-е сутки происходит дальнейшее снижение активности АТ-III плазмы при стабильно высоких концентрациях РФМК. К 7-12-м суткам течения травматической болезни отмечается тенденция к нормализации коагуляционных тестов (АПТВ, ПТИ, ТВ). В динамике увеличивается

концентрация ФГ и АТ-III. Концентрация РФМК сохраняется стабильно высокой.

Во II группе пациентов в первые сутки после травмы коагуляционные тесты, уровень активности АТ-III, концентрации ФГ и РФМК статистически не отличаются от показателей предыдущей группы (рис. 21-23). В динамике отмечается активация процессов гемокоагуляции, сопровождающаяся потреблением компонентов прокоагулянтного звена и развитием гипокоагуляции, что подтверждается коагуляционными тестами (АПТВ, ПТИ, ТВ), стабильно высокой концентрацией РФМК (рис. 18-20). Также в динамике снижается активность АТ-III. Максимально выражены эти процессы к 12-м суткам посттравматического периода. Кроме того, к этому времени среди пациентов составляющих I и II группы отмечаются статистически достоверные различия между показателями коагуляционных тестов (АПТВ, ПТИ, ТВ), концентрациями ФГ и РФМК, уровнем активности АТ-III.

Таким образом, острый период тяжелой черепно-мозговой травмы характеризуется активацией коагуляционного каскада по внешнему и внутреннему путям гемокоагуляции, высоким уровнем тромбинемии, снижением активности АТ-III. Выявленные нами в ходе исследования выраженные положительные корреляционные связи между ИАКАСС и активностью АТ-III плазмы ($r=+0,97$; $P<0,001$) подтверждают предположение о том, что наряду с потреблением АТ-III в ходе активации коагуляционного каскада, важное значение в снижении антикоагулянтного потенциала плазмы отводится нарушению процессов синтеза и экспрессии АТ-III эндотелиоцитами сосудистой стенки.

Наряду с этим средневыраженные положительные корреляционные связи между уровнем активности FW и показателями, отражающими состояние прокоагулянтного звена гемостаза ($r=+0,68$; $P<0,001$) и уровень тромбинемии ($r=+0,66$; $P<0,01$), указывают на то, что поврежденная сосудистая стенка сама выступает в качестве инициатора процессов гемокоагуляции.

При этом коагуляционный каскад запускается как по внутреннему пути, за счет активации фактора XII коллагеном, так и по внешнему пути, за счет выброса поврежденным эндотелием тканевого тромбопластина (фактор III). К другим факторам, активирующим коагуляционный каскад у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, следует отнести массивное

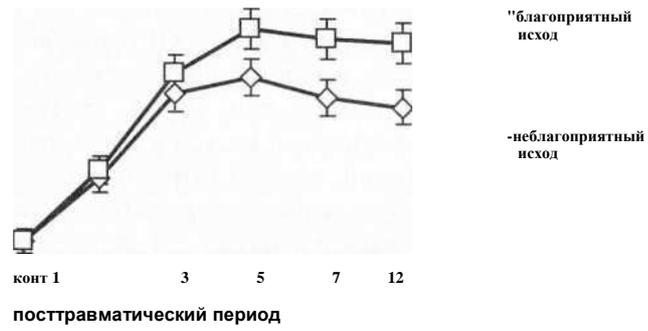
поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина из контузионного очага и активацию фактора XII катехоламинами, медиаторами воспаления, компонентами комплемента, эндотоксинами и иммунными комплексами [Кузник Б.И. и др., 1989; Александров В.Н. и др., 1992].

В этих условиях система первичных антикоагулянтов не способна ограничить активацию коагуляционного каскада, что обусловлено нарушением синтеза эндотелиоцитами сосудистой стенки АТ-III и TFPI, дисфункцией системы протеин С-тромбомодулин-протеин S, а также их интенсивным потреблением в ходе активации процессов гемокоагуляции. Характерно нарушение физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови, в пользу первой.

3.4. Система фибринолиза

Угнетение эуглобулинового (ЭГФ) и, в большей степени, ХПа-зависимого фибринолиза (ХЗФ) с первых суток посттравматического периода, достигающее максимума на 5-7-е сутки и в последующем сохраняющееся без значительной динамики до 12-х суток после травмы, характерно для пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы по отношению к контрольной группе (рис. 24-25).

Группа пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы более неоднородна. Для пострадавших, составляющих эту группу, характерно угнетение ЭГФ и ХЗФ с первых суток после травмы (рис. 24-25).



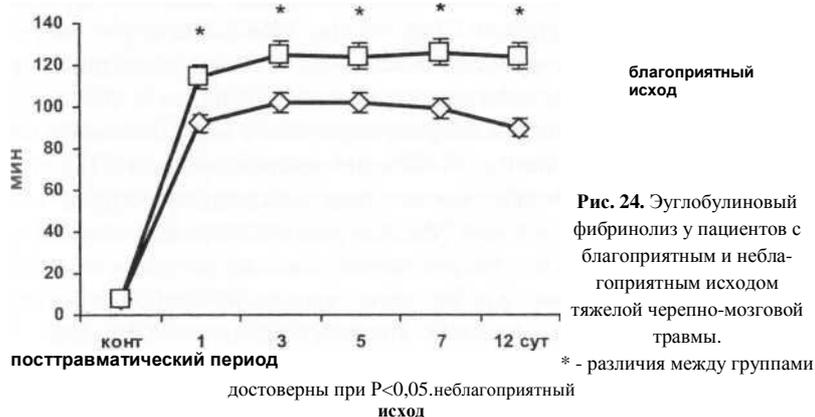


Рис. 25. ХШа-зависимый фибринолиз у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.
* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

В дальнейшем происходит либо их еще большее угнетение (88% обследованных), либо умеренная активация без достижения показателей контрольной группы, происходящая на фоне снижения фибринолитической активности сосудистой стенки. К 12-м суткам течения травматической болезни у пациентов II группы отмечается значительное угнетение ЭГФ и ХЗФ по отношению к контрольной группе. И, кроме того, имеются статистически значимые различия с пациентами I группы.

Низкая фибринолитическая активность крови подтверждена в нашем исследовании угнетением ХЗФ и ЭГФ. Полученные нами в ходе статистической обработки выраженные положительные корреляционные связи между ИФАСС и активностью FW ($r +0,874$; $P < 0,001$), активностью FW и ЭГФ ($r = +0,89$; $P < 0,001$), ИФАСС и ЭГФ ($r = +0,88$; $P < 0,001$) свидетельствуют о том, что в основе снижения фибринолитической активности крови лежит нарушение процессов синтеза и экспрессии эндотелиоцитами тканевого активатора плазминогена. Наше предположение подтверждается имеющимися литературными данными о нормальных концентрациях плазминогена и низкой антиплазминовой ак-

тивности крови у пациентов в остром периоде тяжелой черепно мозговой травмы [Чурляев Ю.А., и др., 1996]. Наряду с системным повреждением сосудистого эндотелия, к снижению синтеза и экспрессии эндотелиоцитами сосудистого активатора плазминогена приводит нарушение нейрогуморальных механизмов, ответственных за активацию противосвертывающих систем в ответ на тромбинемия. Это может быть обусловлено дисфункцией центральных структур системы РАСК в условиях их механического и/или ишемического повреждения и проведения нейровегетативной блокады. Кроме того, угнетение фибринолитических систем крови в условиях травматического повреждения в области прилежащей к структурам, ответственным за поддержание витальных функций, носит, безусловно, саногенный характер и призвано ограничить очаг травматического повреждения мозга. На более поздних этапах запуская патогенетические механизмы вторичного ишемического повреждения мозга. Кроме того, выраженное угнетение ХЗФ обусловлено истощением в ходе развития ДВС-синдрома калликреин-кининовой системы [Лычев В.Г., и потреблением фактора XII.]

3.5. Вязкость крови

Вязкость крови является одним из ведущих факторов, определяющих степень ее текучести, то есть способности преодолевать сопротивление сосудистой стенки [Воробьев А.И. и др., 1999] . Поэтому для более полного анализа состояния гемостаза при травме мозга необходимо определять и вязкость крови.

Статистически достоверное повышение вязкости крови по показателям ФГ и РФМК отмечено у пациентов обеих групп с первых суток посттравматического периода (рис. 21, 23). В группе пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно мозговой травмы максимальное повышение показателей вязкости крови отмечено на 3-5-е сутки после травмы по ФГ и РФМК, с последующей тенденцией к незначительному снижению этих показателей к 12-м суткам течения травматической болезни.

У пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы вышеуказанные показатели, характеризующие вязкость крови, нарастают к 12-м суткам посттравматического периода. При этом отмечаются статистически достоверные различия между концентрациями ФГ и РФМК у пациентов I и II групп.

Повышение концентрации РФМК у лиц с тяжелой черепно-мозговой травмой отражает уровень тромбинемии, обусловленный активацией диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что подтверждается низкой фибринолитической активностью крови в сочетании с другими лабораторными признаками активации коагуляционного каскада. Развитие синдрома системного воспалительного ответа приводит к закономерному увеличению концентрации ФГ как острофазового белка. Вместе с тем, присоединение вторичных респираторных осложнений в сочетании с нарушением нереспираторных функций легких у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой также вносят свой вклад в повышение концентраций ФГ. Кроме того, возможна стимуляция синтеза ФГ в условиях высоких концентраций РФМК.

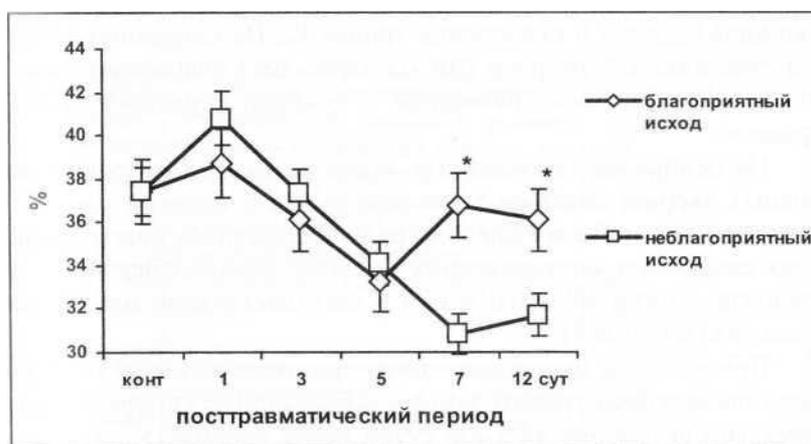


Рис. 26. Показатели гематокрита у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы.

* - различия между группами достоверны при $P < 0,05$.

При оценке гематокритного числа отмечено его снижение, достигающее статистически значимых величин к 5-12-м суткам после травмы лишь у пациентов II группы (рис. 26). Причинами этого явления

могут быть: кровопотеря на ранних этапах, более или менее активная инфузионная тактика с достижением состояния гемодилуции, секвестрация и деструкция клеточных элементов крови в микроциркуляторном русле в результате развития ДВС-синдрома.

3.6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при тяжелой черепно-мозговой травме

На практике диагноз ДВС-синдрома мы ставили пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой, имеющим дисфункцию двух и более органов или систем и сочетание следующих лабораторных признаков: гипокоагуляция или разнонаправленные показатели коагуляционных тестов, тромбоцитопения, низкий уровень активности АТ-III плазмы, положительные паракоагуляционные тесты и повышение уровня P_4 . На основании вышеперечисленных критериев ДВС-синдром был диагностирован у 98,9% обследованных пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

На основании приведенных выше данных о состоянии основных звеньев системы гемостаза у лиц с тяжелой черепно-мозговой травмой мы выделили ряд лабораторных диагностических синдромов, определяющих характер развившейся гемостазиопатии, критерии диагностики и патогенетические механизмы развития (таблица 2).

При этом для пациентов с благоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы данные лабораторные синдромы максимально выражены на 3-5-е сутки после травмы. У лиц с неблагоприятным исходом травматической болезни вышеописанные нарушения гемокоагуляции нарастают к 12-м суткам периода исследования.

Таблица 2

Лабораторные гемостазиологические синдромы, патогенетические механизмы их формирования и диагностические критерии у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Лабораторные гемостазиологические синдромы	Патогенетические механизмы	Лабораторные критерии
Синдром снижения тромбо-резистентности сосудистой стенки	- снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки (нарушение синтеза и экспрессии Pgl ₂ , NO, AT-III, TFPI, сосудистого активатора плазминогена, дисфункция системы протеин С-тромбомодулин-протеин8); - появление тромбогенных свойств сосудистой стенки; тромбогенные факторы: TxA ₂ , ФАТ, FW, коллаген, тканевой тромбопластин	- Активность показатели ИАА- АСС, ИАКАСС, ИФАСС, по результатам функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией
Синдром повышения агрегационной активности тромбоцитов	- длительная и интенсивная стимуляция тромбоцитов в условиях истощения и депрессии системы первичных антиагрегантов	- показатели скорости (L _{tmax} , R _{max}) и степени (L _{tmax Slope} , R _{max Slope}) агрегации тромбоцитов, -P ₄
< Синдром активации коагуляционного звена гемостаза	- длительная и интенсивная активация коагуляционного каскада в условиях истощения и депрессии системы первичных антикоагулянтов; - развитие дефицита факторов прокоагулянтного звена и в большей степени первичных антикоагулянтов	- АПТВ, ПТИ, ТВ, РФМК, - AT-III, -P ₄
< Синдром повышения вязкости крови	- повышение концентрации ФГ и РФМК	-ФГ, - РФМК
Синдром снижения фибринолитической активности крови	- нарушение процессов синтеза и экспрессии поврежденными эндотелиоцитами сосудистого активатора плазминогена; - истощение калликреин-кининовой системы; - дисфункция центральных звеньев системы РАСК, ответственных за активацию фибринолиза	- ЭГФ, -ХЗФ

На наш взгляд, синдромальный подход позволяет выделить ведущие патогенетические механизмы формирования гемостазиопатии, ее особенности и, исходя из этого, индивидуально подойти к составлению схемы гемостазкорректирующей терапии, адаптированной к конкретному больному.

3.7. Прогностические критерии течения и исхода гемостазиопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

В ходе статистической обработки полученных цифровых значений в группе контроля и среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы, к 12-м суткам течения травматической болезни получены статистически достоверные различия между следующими показателями, представленными в таблице 3.

Анализируя результаты исследования системы РАСК на разных этапах развития и течения гемостазиопатии у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом травматической болезни, контрольной группой можно выделить следующие прогностические критерии, указывающие на неблагоприятное течение и исход имеющихся нарушений гемокоагуляции:

- патологический тип ответа сосудистой стенки на транзиторную ишемию, сопровождающийся снижением активности фактора Виллебранда в динамике;

- стабильно низкую активность и/или снижение в динамике активности антитромбина III, фибринолитической активности плазмы и количества тромбоцитов;

- стабильно высокую концентрацию и/или повышение в динамике концентраций РФМК и фибриногена, в сочетании с состоянием гипокоагуляции по данным коагуляционных тестов.

Таблица 3

Степень статистической достоверности различий между показателями контрольной группы (n=32), группы лиц с благоприятным (n=64) и неблагоприятным (n=32) исходом тяжелой черепно-мозговой травмы

Показатель	Контроль — неблагоприятный исход (F, t, q')	Неблагоприятный исход — благоприятный исход (F, t, q)
ИАААСС	$P < 0,001$	$P < 0,05$
ИАКАСС	$P < 0,001$	$P < 0,05$
ИФАСС	$P < 0,001$	$P < 0,05$
FW	$P < 0,05$	$P < 0,05$
АТ-Ш	$P < 0,001$	$P < 0,05$
ЭГФ	$P < 0,001$	$P < 0,05$
ХЗФ	$P < 0,001$	$P < 0,05$
Тромбоциты	$P < 0,001$	$P < 0,001$
ФГ	$P < 0,001$	$P < 0,05$
РФМК	$P < 0,001$	$P < 0,001$

Примечание. Для определения степени достоверности различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (критерий F), при сравнении двух групп - t -критерий Стьюдента, при множественном сравнении между группами - критерий Ньюмена-Кейлса (q), при множественном сравнении с контролем критерий Даннета (q') - вариант критерия Ньюмена-Кейлса для сравнения нескольких групп с одной контрольной (Гланц С., 1998). Нулевая гипотеза отвергалась при $P < 0,05$; в таблице даны максимальные из полученных для всех используемых критериев значения P .

Первый прогностический критерий, на наш взгляд, указывает на крайнюю степень повреждения сосудистого эндотелия, сопровождающуюся выраженным снижением его антитромбогенных свойств, нарушением синтеза и экспрессии простациклина, NO, АТ-Ш, сосудистого активатора плазминогена, а также на приобретение сосудистым эндотелием тромбогенных свойств, что безусловно является ключевым моментом в формировании и течении ДВС-синдрома и синдрома ПОН.

Что касается второго критерия, то низкая активность АТ-Ш и низкая фибринолитическая активность плазмы, с одной стороны, является следствием эндотелиальной дисфункции и также указывает на нарушение синтеза АТ-Ш и сосудистого активатора плазминогена. С другой стороны, низкий уровень активности АТ-Ш и низкая фибринолитическая активность плазмы указы-

вают на потребление АТ-III, компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем в ходе развития ДВС-синдрома и неспособность системы первичных антикоагулянтов ограничить процессы активации коагуляционного каскада, а фибринолитической системы деблокировать микроциркуляторное русло. Вторичная тромбоцитопения отражает потребление тромбоцитов в ходе процессов гемокоагуляции и косвенно указывает на выпадение их трофической функции по отношению к эндотелиальной выстилке сосудов.

Стабильно высокий уровень РФМК в условиях низкой фибринолитической активности плазмы является достоверным признаком выраженной тромбинемии и указывает на степень активации коагуляционного каскада. Повышение концентрации ФГ, как острофазового белка, является основным критерием, отражающим степень эндотелиального повреждения в условиях развития синдрома системного воспалительного ответа, и, кроме того, может указывать на выпадение некоторых нереспираторных функций легких, имеющих важное значение для поддержания гемостазиологического гомеостаза. Сочетание высоких концентраций ФГ и РФМК косвенно свидетельствует об ухудшении реологических свойств крови и степени микроциркуляторных нарушений.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕННОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

4.1. Магнитно-резонансная томографическая характеристика

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), изменения в головном мозге, свидетельствующие о наличии ушиба мозга при тяжелой травме, выявляются в 60-70% случаев и видны уже в первые часы с момента травмы. Очаги ушиба мозга определяются в виде участков неправильной или округлой формы (без четких контуров) повышенной интенсивности сигнала на T2 взвешенных изображениях с зоной перифокального отека (рис. 27). На T1 взвешенных изображениях эти зоны выглядели изоинтенсивными. Очаги ушиба мозга варьируют по видам, локализации, размерам и являются динамическими системами. Первоначально ограниченный очаг ушиба мозга с умеренно выраженной зоной сопутствующего перифокального отека и без явлений дислокации (2-4 часа после травмы) через 6-12 часов трансформируется в очаг с резко выраженным перифокальным отеком мозга, часто с геморрагическим компонентом. Все это нередко приводит к дислокации структур головного мозга.

Субарахноидальные кровоизлияния без установленного посредством МРТ видимого очага деструкции мозга в первые часы и сутки после травмы выявляются в виде повышения МРТ- сигнала на T2 взвешенных изображениях в базальных, окаймляющих цистернах, между извилинами мозга (жидкая кровь или ее небольшие сгустки). На T1 взвешенных изображениях сигнал от «свежей» крови изоинтенсивный (рис. 28-29).

В острой стадии заболевания внутричерепные гематомы имеют весьма переменный характер изображения на томо-

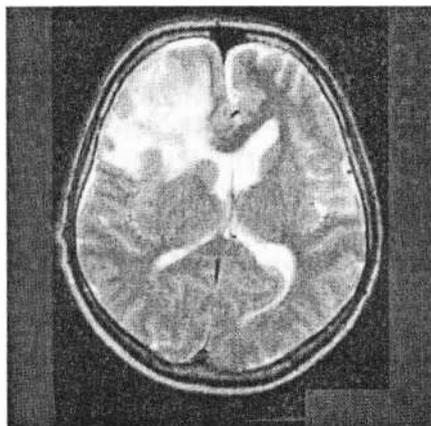


Рис. 27. Магнитно-резонансная томограмма в аксиальной плоскости; T2 взвешенное изображение. Внутримозговая гематома лобно-теменной области правого полушария головного мозга, острая стадия. Передний рог правого бокового желудочка деформирован. Срединные структуры смещены на 1-2 мм влево. Большой Л-н. Диагноз: контузионный очаг правой лобно-теменной доли головного мозга, внутримозговая гематома.

граммах (рис. 27). Это связано с многочисленными факторами, определяющими интенсивность окисления окси- и дезоксигемоглобина и их сложное влияние на релаксационные времена протонов. В этот период кровоизлияния гораздо точнее определяются с помощью компьютерной томографии. При этом методе кровь характеризуется гомогенно повышенной плотностью за счет ретракции кровяного сгустка и высокого содержания белка. При подострых (7-14 суток) и хронических гематомах (свыше 14 суток после травмы) их плотность на компьютерных томограммах линейно понижается за счет лизиса кровяного сгустка и резорбции содержимого, минуя стадию изоденситивности. Контрастность же изображения гематом на МР-томограммах со временем увеличивается. Они становятся видны как объемные образования с повышенной интенсивностью сигнала в режиме и по T2 и по T1. Это связано с появлением метгемоглобина, который, являясь сильным парамагнетиком, значительно укорачивает T1 протонов. Патогномичным МРТ признаком хронических внутричерепных

гематом (по T2) является ободок пониженной интенсивности сигнала за счет отложения гемосидерина в фагоцитах, инфильтрирующих мозговое вещество вокруг гематомы.

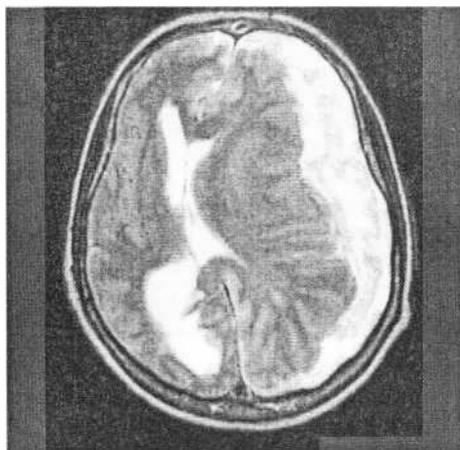


Рис. 28. Магнитно-резонансная томограмма в аксиальной плоскости; T2 взвешенное изображение. Острая субдуральная гематома, дислокационный синдром. (срединные структуры (прозрачная перегородка) смещены вправо. Левый боковой желудочек компримирован, правый желудочек расширен. Большая К-ва. Диагноз: субдуральная гематома слева.

Аналогичные изменения интенсивности сигнала наблюдаются при субдуральных и эпидуральных гематомах (рис. 28-29). Контрастность их изображения на томограммах увеличивается в острой и хронической стадиях за счет образования метгемоглобина. Особое значение МРТ приобретает в диагностике плоскостных субдуральных гематом, либо изоплотных гематом (особенно двухсторонних), а также гематом, расположенных в парасагитальной области, или на основании черепа, когда КТ- диагностика затруднена. Преимущество МРТ - высокая контрастность изображения и полипроекционность исследования. По мере резорбции содержимого гематомы и превращения ее в гигрому контрастность изображения падает [Доровских Т.Н., 2002].

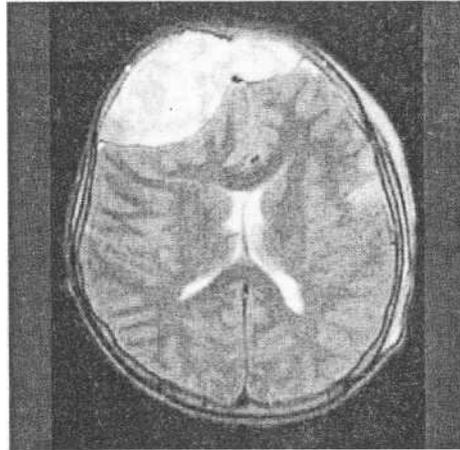


Рис. 29. Магнитно-резонансная томограмма в аксиальной плоскости. T2 взвешенное изображение. Острая эпидуральная гематома лобной доли головного мозга справа, дислокационный синдром. Прозрачная перегородка смещена влево на 4 мм, правый боковой желудочек деформирован. Большой К-в. Диагноз: эпидуральная гематома полюса лобной доли.

При ушибах головного мозга данные МРТ менее специфичны, чем КТ, но этот метод позволяет выявлять очаги ушиба и перифокальный отек гораздо меньших размеров за счет большой чувствительности к степени изменения обводнения тканей. МРТ гораздо лучше выявляет участки ушиба, расположенные в базальных отделах мозга, за счет отсутствия артефактов от костных структур. Однако отсутствие МР-сигналов от костных структур и, как следствие, худшее их изображение являются ограничением использования этого метода для диагностики повреждения костей черепа. Тем не менее, сагиттальные МР- томограммы позволяют за одно исследование получить информацию и о состоянии шейного отдела позвоночного столба при сочетанных травмах [Доровских Т.Н., 2002].

Таким образом, с помощью МРТ можно визуализировать очаг повреждения мозга, определить его локализацию и распространенность, выявить наличие перифокального отека мозга. Как правило, тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается внутричерепной гематомой, наличием очагов ушиба и размягчения вещества мозга, диффузным

аксональным повреждением, различными проявлениями отека-набухания мозга. Это свидетельствует о значительном повреждении всех структурных компонентов нервной ткани в очаге повреждения, выходе крови из сосудистого русла и выделении большого количества тканевого тромбопластина с последующей инициацией внешнего и внутреннего пути свертывания крови [Доровских Г.Н., 2002].

4.2. Синдром эндогенной интоксикации в развитии посттравматического повреждения головного мозга

Тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается накоплением в ликворе токсичных для центральной нервной системы метаболитов, появляющихся в результате деструкции мозговой ткани, кровоизлияния в субарахноидальное пространство и вторичных нарушений микроциркуляции. С появлением после травмы в спинномозговой жидкости среднемолекулярных олигопептидов, оксигемоглобина, билирубина, серотонина и других биологически активных веществ связывают нарушение тонуса внутримозговых сосудов, что усугубляет вторичные ишемические повреждения мозга [Амчеславский В.Г. и др., 1991]. Кроме того, травматическое повреждение мозга запускает каскад механизмов локальной и системной воспалительной реакции. Особенно это характерно для тяжелой черепно-мозговой травмы в первые 4 часа после повреждения [Holmin. S. et al., 2000]. Все это, в совокупности с сопутствующей экстрацеребральной патологией, приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа и появлению дополнительных патогенетических факторов, влияющих на состояние гемостаза и микроциркуляции головного мозга.

В нашем исследовании степень эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа при благоприятном (1-я группа, n=38) и неблагоприятном (2-я группа, n=37) течении тяжелой черепно-мозговой травмы оценивалась по следующим показателям: температура тела, содержание полипептидов низкой и средней молекулярной массы (ПНСММ), уровень лейкоцитоза, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), содержание креатинина в плазме. Контроль этих показателей осуществляли через 1, 3, 7 и 12 суток пребывания больного в отделении

реанимации и интенсивной терапии.

Для определения характера церебральной гемодинамики при различном уровне интоксикации применяли транскраниальную доплерографию (ТКД). Метод позволяет одновременно измерять максимальную линейную скорость (систолическую), минимальную линейную скорость (диастолическую), среднюю скорость кровотока и индекс пульсации - циркуляторное сопротивление (отношение разности величин систолической и диастолической линейной скорости кровотока к средней скорости). Исследование интракраниальных артерий производится через основные краниальные окна (орбитальное, височное и большого затылочного отверстия) - там, где имеются тонкие кости.

По нашим данным, синдром эндогенной интоксикации всегда сопровождает течение тяжелой черепно-мозговой травмы. Динамика показателей эндогенной интоксикации представлена в таблице 4.

В зависимости от доминирования патологического процесса нами выделено три этапа течения тяжелой черепно-мозговой травмы, описанных ранее С.А.Кравцовым [2002]: стресс-шоковые реакции, ранние реперфузионные осложнения и поздние реперфузионные осложнения.

Первый этап - стресс-шоковые реакции - наблюдается от нескольких часов до 2 суток посттравматического периода, характеризуется нарушениями гемодинамики и оксигенации. При этом достоверной разницы в показателях интоксикации у больных 1-й и 2-й групп нами не отмечено.

Таблица 4

**Динамика показателей эндогенной интоксикации в различные сроки
посттравматического периода (М+ш)**

Л (Ч в со И О С	Посттравматический период, сут							
	1		3		7		12	
	1-я гр	2-я гр	1-я гр	2-я гр	1-я гр	2-я гр	1-я гр	2-я гр
Шкала ком Глазго, бал- лы	5,5±0,1	5,7±0,1	6,5±0,1	5,5±0,2	10,8±0,1	5,1±0,1*	12,3±0,2	4,5±0,1*
ПНСММ, у.е.	0,32±0,02	0,35±0,03	0,45±0,03	0,46±0,02	0,30±0,05	0,63±0,02*	0,25±0,02	0,70±0,03***
Лейкоциты, 107л	12,5±1,3	11,8±2,3	7,5±0,2	9,8±0,5*	6,1 ±0,2	12,5±0,3**	6,8±0,3	18,8±3,4* *
ЛИИ	3,3±0,03	3,5±0,03	3,5±0,07	4,8±0,06*	3,5±0,06	6,5±0,05* *	3,5±0,03	6,1±0,05**

Примечание. Достоверность различий рассчитана между группами. * - P<0,05, **-P<0,01,***-P<0,001.

Второй этап - ранние реперфузионные осложнения (2-10-е сутки) - характеризуется развитием процессов асептического воспаления. Восстановление кровотока в поврежденных органах и тканях сопровождается нарастающим эндотоксикозом и повышением концентрации агрессивных медиаторов воспаления. При критическом состоянии, сопровождающем тяжелую черепно-мозговую травму, когда медиаторы образуются в избытке или когда используются необычные пути их выработки и действия, они сами становятся агрессорами, приводя к деструкции тканей, трансапиллярной утечке жидкости с формированием интерстициальных отеков. Клинически это сопровождается нарастанием отека головного мозга при достоверно меньшем количестве баллов по шкале Глазго к 7-м суткам у больных 2-й группы.

У больных с неблагоприятным исходом через 3 суток после травмы увеличивается количество лейкоцитов, показатель лейкоцитарного индекса интоксикации, а через 7 суток - повышается уровень полипептидов низкой и средней молекулярной массы в крови. На этом этапе нарастающая клиника эндотоксикоза, вероятно, обусловлена массивным выбросом

недоокисленных продуктов метаболизма и продуктов деградации поврежденной мозговой ткани из контузионных очагов, а также снижением функциональной активности систем детоксикации.

Третий этап - поздние реперфузионные осложнения (септическое воспаление) - наблюдается на 7-10-е сутки от момента травмы. К 12-м суткам посттравматического периода у больных 2-й группы показатели эндотоксикоза нарастают и приводят к развитию полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений (эндоbronхиты, пневмонии).

Вышеназванные проявления синдрома эндогенной интоксикации сопровождаются выраженными изменениями церебрального кровотока. По данным транскраниальной доплерографии нами выявлено 4 типа патологических изменений церебрального кровотока, описанных ранее в исследовании Т.А.Скоромец [2001].

1. Наличие спазма проксимальных отделов интракраниальных сосудов характеризовалось значительным повышением линейной скорости кровотока, соотношением скорости кровотока в экстра- и интракраниальных сосудах свыше 3,0. Для больных первой группы в большинстве случаев (n=21) был характерен умеренный спазм - линейная скорость кровотока от 80 до 120 см/сек, у остальных больных (n=17) нами отмечен выраженный спазм - скорость кровотока 120-200 см/сек. У 13 больных 2-й группы нами обнаружен критический спазм проксимальных сосудов - линейная скорость кровотока свыше 200-220 см/сек.

2. Гиперперфузия характеризовалась повышением объемной скорости кровотока за счет расширения пиальных сосудов, диастолическая скорость возрастала в большей степени по сравнению с систолической. Гиперперфузия была обнаружена в течение первых двух суток у 17 больных 1-й группы и у 27 больных 2-й группы.

3. Затруднение перфузии на фоне отека головного мозга характеризовалось снижением линейной скорости кровотока (преимущественно за счет диастолической скорости), повышением пульсационного индекса, что было обнаружено у 3 больных 1-й группы и у 17 больных 2-й группы.

4. Затруднение перфузии на фоне периферического (дистального) ангиоспазма характеризовалось ⁶⁶снижением линейной скорости кровотока за счет более выраженного снижения диастолической скорости по сравнению с систолической, пульсационный индекс не изменялся.

У больных 1-й группы после периода гиперперфузии (n=7), длящегося до 2-3 суток, отмечается развитие ангиоспазма на стороне очага повреждения. Причем у всех больных 1-й группы через 4-7 суток посттравматического периода нами отмечено восстановление нормальных параметров кровотока и ауторегуляции сосудистого тонуса. Благоприятными прогностическими доплерографическими признаками являются: восстановление ауторегуляции мозгового кровотока в сроки до 4-х суток и отсутствие выраженного вазоспазма после периода гиперперфузии.

У всех больных 2-й группы нами выявлены более значительные нарушения церебральной гемодинамики. По данным компрессионной пробы, наиболее постоянным признаком было резкое нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. Крайне неблагоприятным прогностическим доплерографическим признаком служило полное отсутствие реакции на компрессионную пробу и появление изменения линейной скорости кровотока синхронно с дыхательными волнами, что указывало на отсутствие ауторегуляции мозгового кровотока. Этот феномен был выявлен нами через 1 сутки у 7 больных 2-й группы. Летальный исход у них наступал в ближайшие двое суток посттравматического периода на фоне нарастания клинических проявлений дислокационного синдрома, углубления коматозного состояния и развития острой сердечно-сосудистой недостаточности. Проксимальный вазоспазм более 3-х суток при отсутствии ауторегуляции мозгового кровотока отмечен у 35,1% больных. Причем у 13,5% больных он привел к развитию ишемического фокуса вокруг очага геморрагического ушиба, увеличению долевого и полушарного отека, что подтверждено данными МРТ исследования.

Для возникновения церебрального вазоспазма существенное значение имеют продукты распада крови. Вазоспазм характеризуется структурными изменениями в сосудистой стенке - некротическими и пролиферативными процессами гладких мышечных клеток мозговых сосудов. Неврологическая симптоматика зависит от ряда факторов: непосредственного воздействия крови на ткань мозга, развития гидроцефалии, нарушений ауторегуляции мозгового кровотока, гипергликемии. Степень выра⁶⁷женности ангиоспазма зависит от выраженности спазмогенных влияний (крови и продуктов ее распада), индивидуальных особенностей реактивности пациента на эти

спазмогенные влияния и эффективности лечебных мероприятий.

Таким образом, развитие синдромов эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа организма и сопровождающего их вторичного нарушения церебральной гемодинамики является неизбежным при тяжелой черепно-мозговой травме и усугубляет ишемические повреждения мозга.

4.3. Состояние гидратации вещества головного мозга

Степень гидратации вещества головного мозга является еще одним фактором, имеющим значительное влияние на состояние микроциркуляции головного мозга. Проведенная нами оценка динамики водно-электролитного обмена головного мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой с помощью контактной и бесконтактной импедансометрии свидетельствует о наличии проявлений синдромов нарушения водноэлектролитного гомеостаза (дегидратация, гипергидратация) [Щербаков П.Н. и др., 2002].

С помощью контактной импедансометрии, которая позволяет осуществлять интраоперационную диагностику жизнеспособности нервной ткани при очаговых поражениях головного мозга, установлено, что в первые сутки после операции по поводу острой гематомы имеет место внеклеточная гипогидратация коры 3 степени. У больных с благоприятным исходом в течение 4-5 суток отмечается нормализация показателей гидратации коры. В белом веществе через 1 сутки после операции отмечается нормогидратация, на 2-3-и сутки выявляется внеклеточная гипергидратация 1-2-й степени, а в последующие дни - тенденция к нормализации гидратации. У больных с неблагоприятным исходом нормализация показателей гидратации коры мозга не происходит. Увеличение внеклеточной гипогидратации коры на фоне нарастающей гипергидратации белого вещества является неблагоприятным показателем. Наличие внеклеточной гипогидратации коры в области бывшего сдавления мозга гематомой при нормальном или субнормальном уровне гидратации белого вещества и отсутствие регресса неврологических расстройств служит показателем ишемического повреждения и гипоксии мозга. Перед смертью больных, как правило, «терминальная» внеклеточная гипогидратация серого вещества сочетается с внеклеточной гипогидратацией белого

вещества. У этих больных при исследовании аутопсийного материала выявляются грубые патоморфологические изменения [Зенченко А.Г., 1998; Зенченко А.Г. и др., 1998].

Все это свидетельствует о том, что при остром сдавлении головного мозга внутричерепной гематомой в сером веществе ведущее значение имеют цитотоксические механизмы отека-набухания клеток коры головного мозга. В белом веществе преобладают вазогенные механизмы отека мозга, вследствие чего происходит накопление внеклеточной жидкости и увеличение объема внеклеточного пространства.

4.4. Ультраструктура гемокapилляров и морфологические основы нарушения церебральной микроциркуляции

Полученные нами результаты светооптического морфологического исследования сосудов коры большого мозга человека (биопсийный и аутопсийный материал) при тяжелой черепномозговой травме на клеточном уровне сводятся к структурным признакам расстройства кровообращения, типичным для острого локального и диффузно-очагового ишемического повреждения, и зависят от зоны исследования и времени после травмы. В раннем посттравматическом периоде (1-е сутки) в очаге первичного повреждения преобладают признаки деструкции ткани мозга, грубые нарушения гематоэнцефалического барьера (геморрагическое пропитывание, кровоизлияния), отек мозга, в более отдаленном периоде (4-е сутки) - признаки воспаления и замещения поврежденной ткани мезенхимальными и глиозными клетками. Вне очага первичного повреждения мозга выявляется неравномерность кровенаполнения сосудов, полное спадение просвета одних и переполнение кровью других, отек стенки сосудов, разрыхление и разволокнение базальной мембраны и стенки микрососудов в целом, сочетание гиперхромии и уплощения с просветлением и набуханием ядер эндотелиальных клеток, вакуолизация цитоплазмы и слущивание эндотелиальных клеток. Эти изменения сопровождаются выраженным периваскулярным отеком астроглии, периваскулярными кровоизлияниями, плазморрагией, мукоидным и даже фибриноидным набуханием стенки крупных сосудов (особенно оболочек и сосудистых сплетений мозга). Изменения сосудистого русла становятся причиной нарушения микроциркуляции и возникновения вторичных

повреждений мозга вне зоны первичного поражения.

Расстройства микроциркуляции вне зоны первичного повреждения проявляются частичной и полной окклюзией микроциркуляторного русла агрегатами эритроцитов, тромбоцитов, образующих претромбы и микротромбы, спущенным эндотелием. В перифокальной зоне имеются все структурные признаки поражения эндотелия и синдрома локального внутрисосудистого свертывания (ЛВС), являющегося характерным признаком расстройства кровообращения мозга любой этиологии [Зербино Д.Д., Лу-каевич Л.Л., 1989].

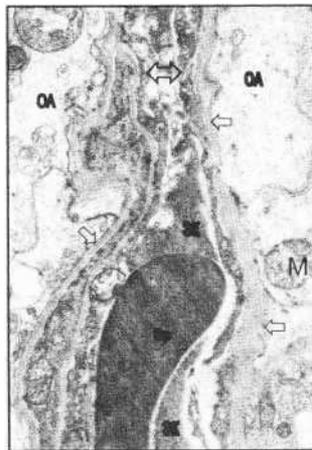
Таким образом, полученные нами результаты морфологического исследования мозга больных при тяжелой черепномозговой травме свидетельствуют о значительных нарушениях реологических свойств крови, изменениях сосудистого русла, проницаемости гематоэнцефалического барьера, о выраженных проявлениях отека-набухания головного мозга в очаге первичного повреждения и, что особенно важно, в перифокальной зоне. Вышеуказанные изменения, выявляющиеся на уровне капилляров, артериол, венул и вен, свидетельствуют о развитии внутрисосудистого свертывания крови, местного воспалительного ответа и выраженных вторичных нарушениях микроциркуляции поврежденного мозга. Повреждения гематоэнцефалического барьера, как правило, мультифокальны. Следовательно, в процессе развития посттравматической болезни локальное повреждение мозга приводит к вторичным диффузно-очаговым изменениям и, в конечном счете, к формированию нескольких зон головного мозга, которые отличаются степенью выраженности пато- и саногенетических механизмов.

В зоне первичного очага повреждения преобладают некротические патогенетические механизмы, в результате чего происходит массивное очаговое выпадение нейронов со стойкой утратой функции поврежденного отдела. В зонах вторичного повреждения значительную роль приобретают механизмы саногенеза, направленные на предотвращение распространения последствий некроза и восстановление поврежденных нейронов. По мере удаления от очага повреждения патогенные механизмы ослабевают, а механизмы саногенеза усиливаются. Однако необходимо отметить, что такие саногенные механизмы ⁷⁰ как замедление кровотока в зоне повреждения и особенно в перифокальной зоне в результате коагуляционных изменений и отека мозга могут при неадекватно высокой

степени проявления превращаться в патогенные механизмы и вызывать гибель нейронов.

Электронномикроскопическое исследование микрососудов коры большого мозга, проведенное нами на нескольких уровнях перифокальной зоны у больных, оперированных по поводу гематомы и ушиба мозга в результате тяжелой черепно-мозговой травмы, показало наличие реактивных и патологических изменений всех структурных компонентов микрососудов. Признаки нарушения микроциркуляции на ультраструктурном уровне проявляются расширением и сужением просвета капилляров

(рис. 30), образованием складок, микровыростов поверхности эндотелиоцитов (рис. 31), вакуолизацией цитоплазмы эндотелиоцитов (рис. 32), стазом форменных элементов крови, их адгезией к эндотелиальным клеткам (рис. 34), тромбообразованием (рис. 33, 42). Расширенные просветы сосудов заполнены агрегированными, сладжированными и аглютинированными элементами крови (рис. 34). Степень этих изменений варьирует в зависимости от времени после повреждения и расстояния от



очага некроза. Все это свидетельствует о наличии локального внутрисосудистого свертывания крови [Зербино'Д.Д., Лукасевич Л.Л., 1989] и типично для гипоксии и ишемии мозга разной этиологии [Боголепов Н.Н., 1979, Семченко В.В. и др., 1999].

Рис. 30. Капилляр коры большого мозга больного Л-ко. Выраженное набухание пери-капиллярных отростков астроцита (ОА), резкое сужение просвета капилляра (двойная стрелка), выраженная деструкция эндотелиальной клетки (ЭК), набухание базальной мембраны. Стрелка - базальная мембрана, х 9600.

В той или иной степени нарушения гемостаза структурно проявляются на всех уровнях микрососудистой сети периферической зоны. Наиболее вариабельны изменения эндотелиальных клеток капилляров. Ультраструктурные проявления реактивных изменений эндотелиальных клеток варьируют от незначительных дистрофических до выраженных некротических проявлений. К незначительным, начальным признакам реактивных изменений относится набухание митохондрий (рис. 31), появление вакуолей (рис. 31), деструкция полирибосомальных розеток, распыление рибосом, отделение их от мембраны гранулярного ретикулума, увеличение толщины эндотелиоцитов (набухание), появление длинных цитоплазматических отростков, варикозных образований эндотелия (рис. 31), изменение содержания пино-

цитозных везикул (рис. 35), микроклизмотоз эндотелиальных клеток, редукция межклеточных связей, разрывы щелевидных контактов, увеличение толщины базальной мембраны (рис. 30).

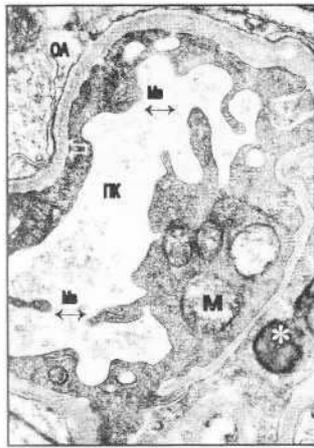
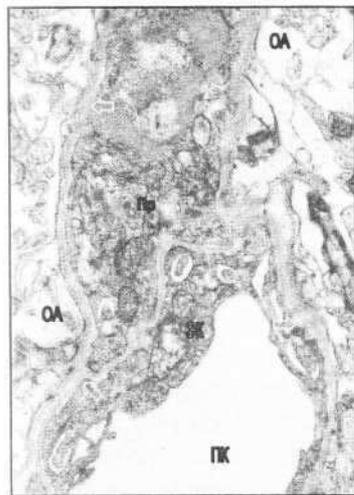


Рис. 31. Капилляр коры большого мозга больной С-й. Вакуолизация и гиперхроматоз цитоплазмы, деструкция митохондрий (М), сокращение эндотелиальной клетки, появление большого количества микровыростов цитоплазмы, увеличение содержания остаточных телец (*) в цитоплазме перикапиллярных отростков астроцитов (ОА). Мв - микровыросты цитоплазмы эндотелиальной клетки, ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана. Ув. х 9000.



Эти изменения отражают состояние дисфункции и гиперреактивности эндотелиоцитов [PlutaR. et.al., 1994].

Рис. 32. Капилляр коры большого мозга больной С-й. Вакуолизация цитоплазмы и выраженное расширение канальцев эндоплазматической сети эндотелиальной клетки (ЭК), набухание базальной мембраны, умеренный перикапиллярный отек. ОА - отросток астроцита, ПК - просвет капилляра, Пр - перипицит, стрелка - базальная мембрана. Ув. х 9500.

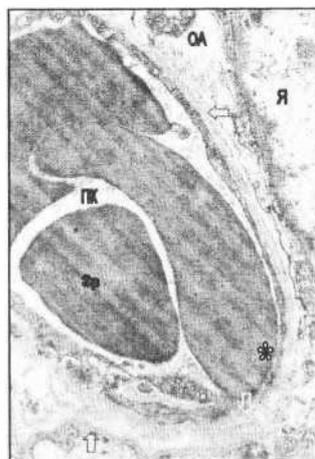


Рис. 33. Микрососуд коры большого мозга больного Л-ко. Агрегация и деформация эритроцитов (Эр), адгезия эритроцита к поверхности эндотелиальной клетки (*), миелиноподобные фрагменты в просвете сосуда, набухание и деструкция базальной мембраны. ОА - отросток астроцита, стрелка — базальная мембрана, Я - ядро астроцита. Ув. x 7500.

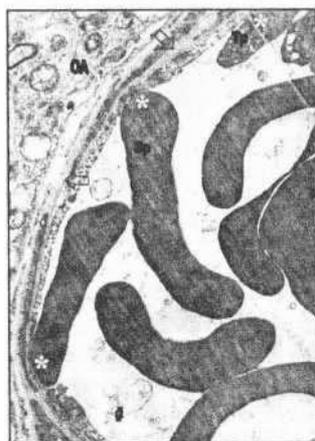


Рис. 34. Крупный сосуд коры большого мозга больной С-й. Фрагменты разрушенных клеток (#) в просвете сосуда, адгезия эритроцитов (Эр) и тромбоцитов (Тр) к поверхности эндотелиальной клетки (*). Стрелка - базальная мембрана. Ув. x 6000.

Умеренные повреждения микрососудов проявляются небольшим набуханием ядра, эухроматизацией конденсированного хроматина, усилением складчатости кариолеммы, появлением в прилежащей к ней цитоплазме полисом, умеренно выраженным набуханием митохондрий (рис. 36), канальцев зернистой эндоплазматической сети и элементов пластического комплекса (рис. 32), увеличением количества митохондрий и пиноцитозных пузырьков, образованием на поверхности цитоплазматических выростов (рис. 35), увеличением плотности и объема лизосом, небольшим количеством липидных капель. Чем ближе к очагу повреждения, тем чаще встречаются выраженные реактивные, дистрофические и некробиотические изменения эндо-

телиоцитов. Все это свидетельствует о существовании вокруг очага первичного повреждения определенного градиента “микроокружения эндотелиоцитов” - от стимулирующего до повреждающего.

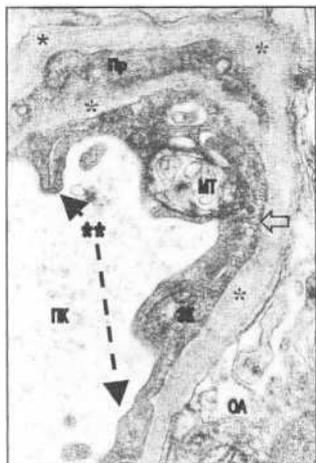


Рис. 35. Капилляр коры большого мозга больного Р-на. Умеренный отек перикапиллярных отростков астроцита (ОА), очаговая деструкция эндотелиальной клетки (ЭК) с выбуханием фрагментов цитоплазмы (**), образованием мультивакуолярного тела (МТ), очаговая активация эндотелиоза (стрелка). ПК - просвет капилляра, Пр - перичит, * - базальная мембрана. Ув. x 11000.

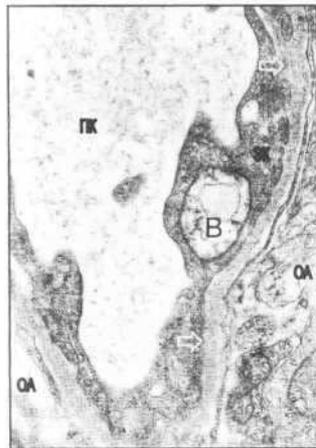
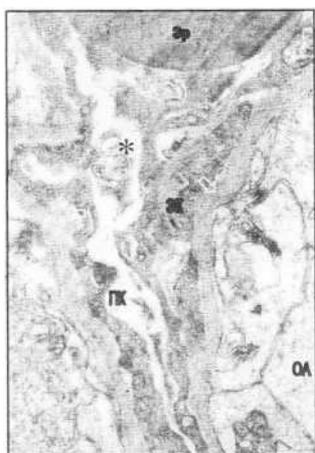


Рис. 36. Капилляр коры большого мозга больного Л-ко. Деструкция митохондрии эндотелиальной клетки (ЭК) с образованием крупной вакуоли (В). ОА - перикапиллярный отросток астроцита. ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана. Ув. x 10300.

Выявляются два типа реакции эндотелия мозговых гемокapилляров на тяжелую черепно-мозговую травму: по темному и по светлому типу деструкции. При светлом типе деструкции для одних эндотелиоцитов характерно обеднение цитоплазмы органеллами, просветление цитоплазмы, уменьшение количества митохондрий, их набухание, деструкция крист. Как правило, в подобных эндотелиоцитах ядро просветленное, веретеновидной формы, хроматин в виде глыбок располагается по периферии узким ободком.

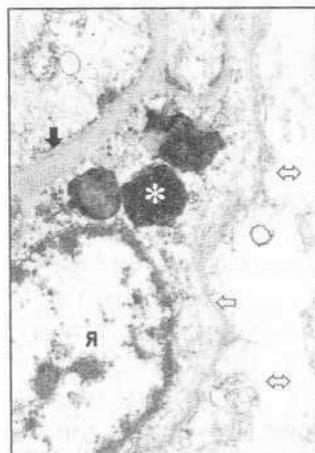
Отростки перicyтов практически лишены органелл. Базальная мембрана имеет неравномерную толщину. В зонах пристеночных тромбов возникает частичная и даже полная деструкция внешней мембраны эндотелиоцитов с



выходом из него органелл в просвет капилляра, что указывает на значительную глубину патологического процесса.

Рис. 37. Капилляр коры большого мозга больной С-й. Набухание и деструкция базальной мембраны, деформация поверхности эндотелиальной клетки (ЭК), вакуолизация цитоплазмы и расширение канальцев эндоплазматической сети эндотелиоцита. ОА - отростки астроцита, стрелка — базальная мембрана, Эр - эритроцит. Ув. x 9500.

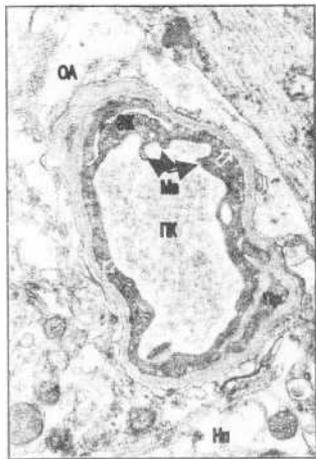
Рис. 38. Фрагмент стенки микрососуда коры большого мозга больного Л-ко. Выраженный периваскулярный отек (двойная стрелка), скопление остаточных тел в цитоплазме перицита. Стрелки - базальная мембрана, Я - ядро перицита. Ув. x 9500.



Дистрофические изменения по светлomu типу других эндотелиоцитов проявляются преимущественно появлением вакуолей разного размера и локализации (рис. 30). Иногда скопления вакуолей или крупные вакуоли выбухают в просвет сосудов (рис. 36). Эти вакуоли могут "отшнуровываться" и полностью или частично заполнять просвет капилляров. Крупные вакуоли содержат хлопьевидный ма

териал, гранулы липофусцина, различные органеллы, мелкие вакуоли и миелоноподобные тела (рис. 35, 36).

Обратимые дистрофические изменения по темному типу проявляются усилением осмиофилии ядра и цитоплазмы, деструкцией крист митохондрий, увеличением количества конденсированного



хроматина в ядре, появлением грубой осмиофильной зернистости, накоплением остаточных телец в цитоплазме эндотелиоцитов (рис. 42).

Рис. 39. Капилляр коры большого мозга больного Л-ко. Умеренное набухание периваскулярных отростков астроцитов (ОА), отек нейропиля (Нп), вакуолизация цитоплазмы и расширение канальцев эндоплазматической сети, редкие короткие микроворсы (Мв) цитоплазмы эндотелиальной клетки (ЭК). ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана, Пр - пероцит. Ув. x 6000.

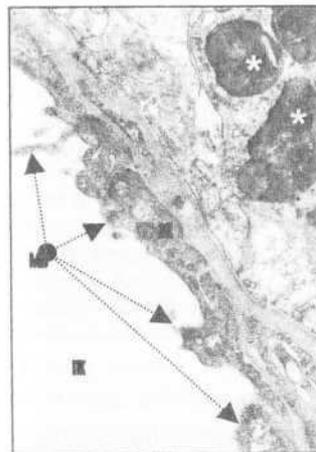


Рис. 40. Фрагмент стенки крупного микрососуда коры большого мозга больного Р-на. Гиперхроматоз цитоплазмы, большое количество микроворотов цитоплазмы эндотелиальной клетки (Мв) и выбухание фрагментов цитоплазмы эндотелиальной клетки (ЭК), фрагментарное отслоение эндотелиальной клетки от базальной мембраны, скопление остаточных телец (*) в нериваскулярном астроците. ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана. Ув. x 11500.

Некробиотические процессы в необратимо поврежденных капиллярах проявляются увеличением числа эндотелиальных клеток с резко выраженными явлениями деструкции в ядре (пикноз, рексис, лизис) и цитоплазме (цитоллиз, гомогенизация, сморщивание) (рис. 30, 37). Наблюдается отторжение

участков некротически измененных эндотелиоцитов в просвет капилляров. При этом ультраструктурные изменения базальной мембраны резко выражены, проявляются неравномерностью ее толщины, появлением очагов очень низкой электронной плотности в расширенных участках, расщеплением (рис. 37).

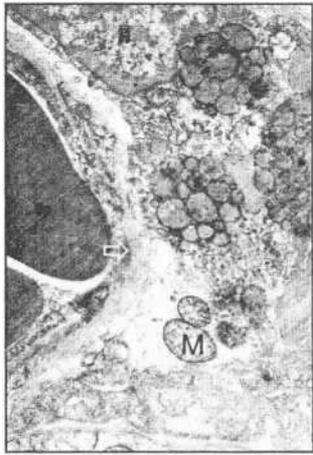


Рис. 41. Фрагмент капилляра коры большого мозга больного Р-на. Разрыхление базальной мембраны капилляра, скопление остаточных телец (двойная стрелка) в перипците капилляра. М - митохондрия, Эр - эритроцит, Я - ядро перипцита. Ув. х 9500.

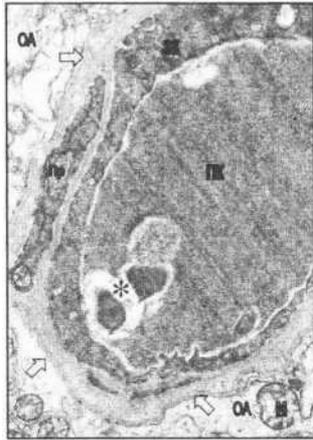


Рис. 42. Капилляр коры большого мозга больного Л-ко. Гиперхроматоз эндотелиальной клетки (ЭК), перипцита (Пр) и внутрисосудистой плазмы крови, скопление неидентифицируемых деструктивно измененных фрагментов (*) в просвете сосуда, слабое набухание цитоплазмы, деструкция митохондрий (М) перикапиллярного отростка астроцита (ОА), фрагментарное набухание базальной мембраны. ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана. Ув. х 9000.

Вышеназванные структурные проявления изменений эндотелиоцитов и базальной мембраны сочетаются с периваскулярным отеком (рис. 38, 39). Концевые ножки астроцитов около сосудов набухают, увеличивается их количество. В цитоплазме этих отростков, как правило, выявляются вакуоли и вакуолеподобные полости неправильной формы, что свидетельствует о деструкции цитоплазматических органелл. Перикапиллярные астроциты превращаются в дренажные формы с нарушением обмена липидов и накоплением в них большого числа лизосом и фагосом (рис. 40).

О выраженном нарушении обмена белков и липидов, высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера свидетельствуют скопления в элементах ГЭБ липидов, остаточных телец, липофусциновых гранул (в более отдаленном периоде), гомогенного материала повышенной электронной плотности (ГМПЭП) (рис. 38, 41). Появление ГМПЭП в элементах ГЭБ и в периваскулярном пространстве, вероятно, является следствием пропитывания ГЭБ белками плазмы крови и преобладания процессов катаболизма.

Посттравматические изменения эндотелия максимально выражены в очаге первичного повреждения, где преобладают некробиотические процессы. В перифокальной зоне вторичные нарушения микроциркуляции обусловлены реактивными и дистрофическими процессами эндотелиоцитов и отеками изменениями периваскулярной астроглии.

Для реактивно, дистрофически и некробиотически измененных эндотелиоцитов характерны выраженные изменения формы клеток (сокращение-расслабление) и их люминальной поверхности (микроворсы, инвагинация, вакуолизация цитоплазмы с фрагментацией), что является структурной причиной нарушения реологических свойств крови, способствует агрегации, сладжированию и тромбообразованию форменных элементов крови.

Таким образом, при тяжелой черепно-мозговой травме в перифокальной зоне выявляются ультраструктурные признаки повреждения всех элементов сосудистой стенки, а прогрессивная гипоперфузия в посттравматическом периоде во многом обусловлена альтерацией эндотелия сосудистой стенки и отеком-набуханием элементов ГЭБ.

По данным литературы, повреждение микрососудов мозга при гипоксических состояниях связано с рецепторной и ферментативной дисфункцией эффекторных систем цитолеммы эндотелиоцитов, Са²⁺-зависимым повреждением, перекисным окислением липидов, изменением активности щелочной фосфатазы и различных фосфолипаз, протеаз, нарушением парамембранного слоя альбуминов и субмембранных образований цитоскелета межклеточных контактов эндотелиоцитов, иммунологическими механизмами альтерации, появлением различных биологически активных веществ эндотелиального, лейкоцитарного, макрофагального, тромбоцитарного происхождения [Szumanska G. et al., 1988; Harris B.H., Gelfand J.A., 1995].

Конечным результатом нарушения ГЭБ являются дистрофические, некробиотические и некротические изменения сосудистой стенки и окружающих нейронов. Морфологические изменения нейронов характеризуются мозаичностью проявлений дистрофических, некробиотических, некротических и компенсаторно-восстановительных процессов. Отмечается большая варибельность степени и локализации посттравматических повреждений мозга. Вероятно, это обусловлено различной чувствительностью разных отделов мозга к гипоксии, особенностями ангиоархитектоники изучаемых участков мозга, а также степенью выраженности процесса отека-набухания мозга, коагулопатическими изменениями (ЛВС-синдром) в каждом конкретном случае.

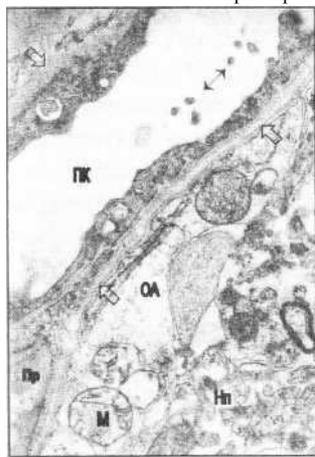
Степень выраженности отдельных признаков повреждения нейронов также зависит от локализации участка мозга относительно травматического "очага". Непосредственно в "очаге", если таковой существует, преобладает почти полная деструкция ткани мозга, отмечаются геморрагическое пропитывание различной степени, очаги кровоизлияний, умеренная инфильтрация лейкоцитами и лимфоцитами, выявляются преимущественно некротизированные нейроны (тяжелое клеточное поражение, клетки- тени), глиоциты и резкое снижение численной плотности всех клеточных элементов, скопления зернистых шаров, участки разряжения ткани мозга вплоть до образования полостей.

В прилежащих к основной зоне повреждения участках мозга мозаичность повреждения нейронов головного мозга проявляет

ся формированием полей опустошения, разрыхления нейропиля, явлениями порэнцефалии, очагами деструкции ткани мозга с формированием полостей, нейронофагией, появлением пролиферирующих глиоцитов на фоне диффузных дистрофических изменений окружающих нейронов.

Вне очагов травматического некроза преобладают дистрофические изменения нейронов. Выявляются острое набухание нейронов, различные проявления гидропической дистрофии нервных клеток, очаговый и тотальный хроматолиз, эктопия ядра, гиперхроматоз, гомогенизация ядра и цитоплазмы, распад ядра и ядрышка, клетки-тени, кариоцитолитис, гиперхромные сморщенные клетки, нейронофагия. Все это сочетается с перичеселлюлярным и периваскулярным отеком (рис. 38), с резким расширением периваскулярных пространств и отеком нейропиля (рис. 43).

Рис. 43. Капилляр коры большого мозга больного Р-на. Мелкие фрагменты эндотелиальной клетки (двойная стрелка) в просвете сосуда, слабое набухание цитоплазмы, деструкция митохондрий (М) перикапиллярного отростка астроцита (ОА), отек нейропиля (Нп). ПК - просвет капилляра, стрелка - базальная мембрана, Пр - перицит. Ув. х 10500.



Вышеназванные проявления дистрофических и некробиотических изменений нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме в различных сочетаниях отражают типичные проявления ишемических и гипоксических состояний мозга: острое набухание, тяжелое клеточное поражение, ишемическое поражение, атрофия со сморщиванием клеток [Колтовер А.Р. и др., 1975]. Преобладает тяжелое ишемическое поражение, отмечаются различные проявления коагуляционного и колликвационного некроза. Дистрофически измененные нейроны сохраняют значительные потенциальные возможности восста

новления при нормализации трофики. Об этом свидетельствует сохранность значительного количества их субклеточных органелл и ядра.

Компенсаторно-восстановительные процессы на уровне микрососудов мозга проявляются восстановлением ультраструктуры поврежденных капилляров и образованием новых капилляров на базе уже существующих. Важным условием регенерации капилляров служит сохранение базальной мембраны и наличие кольца из перицитов. Эта мембрана служит каркасом, вдоль которого образуется новый пласт эндотелия, замещающий погибшие эндотелиальные клетки [Володина А.В., Поздняков О.М., 1985; Турина О.Ю. и др., 1985; Загребин А.М. и др., 1986; Chiarugi V. et.al., 1986].

Как правило, новообразованный капилляр имеет расщепленную базальную мембрану - признак, по которому его можно идентифицировать. Механизмы, лежащие в основе элонгации капиллярных сегментов, активируются различными биологически активными веществами, факторами роста эндотелиоцитов и реализуются посредством сочетания пролиферации и гипертрофии эндотелиоцитов [Ройтбак А.И., 1993; Банин В.В., 2000].

Несмотря на возможность реализации механизмов восстановления микрососудистого русла мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы, основная масса капилляров имеет признаки истощения репаративных возможностей, которые проявляются уменьшением рабочего просвета сосудов, накоплением остаточных телец в цитоплазме эндотелиоцитов, пролиферацией периваскулярной астроглии, накоплением в ней липидов, вторичных лизосом (рис. 40), фибриллярных структур (рис. 44), атрофией эндотелиоцитов и даже полным спадением капилляров головного мозга. Все вышеизложенное свидетельствует о значительном повреждении сосудистого компонента мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Компенсаторно-восстановительные изменения нейронов проявляются гиперплазией цитоплазматических органелл сохранившихся клеток.



Рис. 44. Микрососуд коры большого мозга больного Р-на. Вакуолизация цитоплазмы эндотелиальной клетки (ЭК), резкое увеличение фибрилл в цитоплазме астроцита. ТА- тело астроцита, О А - отросток астроцита, ПК - просвет капилляра, стрелки - базальная мембрана, ЭК - эндотелиальная клетка, Я — ядро астроцита. Ув. x 9000.

Взятие биопсийного материала при повторных операциях, проводимых по поводу рецидива гемматомы в посттравматическом периоде, и изучение аутопсийного материала позволили отразить динамику патоморфоза микрососудистых изменений при неблагоприятном течении процесса. При неблагоприятном исходе тяжелой черепно-мозговой травмы в перифокальной зоне выявляются структурные признаки грубой патологии всех компонентов сосудистой стенки и выраженные проявления необратимых микроциркуляторных нарушений (рис. 45-49).



Рис. 45. Капилляр слоя V коры большого мозга больного Л-на в перифокальной зоне при повторном сдавлении головного мозга. Сужение просвета капилляра (стрелка), гиперхромные изменения эндотелия капилляра, набухание и расслоение базальной мембраны, набухание отростков перикапиллярных астроцитов. Ас - астроцит, Пр — перицит, * - базальная мембрана, Эн - эндотелий. Ув. x 12500.

Таким образом, тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается полиморфными реактивными, дистрофическими и некробиотическими процессами в сосудах мозга, что приводит к нарушению структурно-функциональной целостности сосудистого эндотелия, являющегося основным клеточным компонентом системы

регуляции агрегатного состояния крови, и базальной мембраны, составляющей основу гематоэнцефалического барьера и являющейся источником коллагена, который активирует процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, фактор XII, запускающий внутренний путь гемокоагуляции и тканевой тромбопластин (III фактор), активирующий коагуляционный каскад по внешнему пути [Вржец П.В. и др., 1990; Мазуров А.В., Васильев С.А., 1994]. Вне зоны повреждения у больных с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы преобладают тяжелые необратимые дистрофические и некробиотические изменения, а у больных с благоприятным исходом - обратимые реактивные и дистрофические изменения.

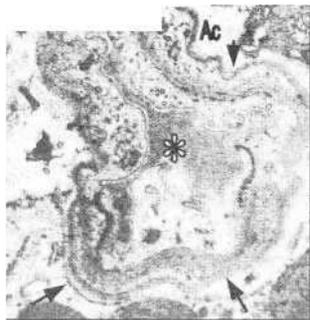


Рис. 46. Капилляр слоя V коры большого мозга больного Е-ва в перифокальной зоне при повторном сдавлении головного мозга. Выраженное сужение просвета капилляра (*), высокое содержание в цитоплазме эндотелиальных клеток эндоцитозных везикул. Ас - астроцит, Эн - эндотелий, стрелки - базальная мембрана. Ув. х 13600.

В настоящее время не вызывает сомнений то, что трансформация обратимых гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений в стойкий очаговый морфологический дефект - это процесс растянутый во времени с последовательным включением механизмов повреждения (некроз, апоптоз), компенсации, репаративной регенерации и глиомезенхимального замещения тканевого дефекта. Несмотря на наличие универсальных закономерностей ишемического повреждения мозга, процесс церебральной ишемии всегда индивидуален, особенности его течения определяются состоянием метаболизма мозга, статусом и реактивностью нейроиммуноэндокринной системы организма и объемом зоны необратимого повреждения мозга (полное прекращение кровотока) [Семченко В.В. и др., 1999; Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001].

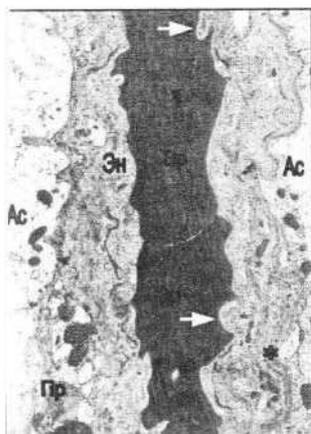


Рис. 47. Капилляр слоя V коры большого мозга больного Л-на в перифокальной зоне при повторном сдавлении головного мозга. Выраженная агглютинация и сладжирование эритроцитов, образование выростов цитоплазмы эндотелиальных клеток (стрелка), накопление в перицитах липидных капель и продуктов неполной деградации. Ас - астроцит, Пр - перицит, Эр - эритроцит, Эн - эндотелий, * - базальная мембрана. Ув. x 13600.



Рис. 48. Капилляр слоя V коры большого мозга больного Л-на в перифокальной зоне при повторном сдавлении головного мозга. Агглютинация эритроцитов, образование микротромбов, гиперхромные изменения эндотелия стенки капилляра, умеренное набухание и расслоение базальной мембраны, разрыв стенки капилляра (стрелка). Эр - эритроцит, Мт - микротромб, * - базальная мембрана, Эн - эндотелий. Ув. x 12500.

Результаты современных морфологических исследований головного мозга свидетельствуют о том, что структурные изменения мозга животных и человека вне зоны полной необратимой остановки кровотока (ядро инфаркта, очаг травматического разможжения мозга) носят закономерный характер, имеют четкую выраженную динамику и сходные проявления при различных ишемических повреждениях мозга (остановка системного кровотока, инсульта, травма) [Пермяков Н.К. и др., 1986; Неговский В.А. и др., 1987; Семченко В.В. и др., 1999,2002].



Рис. 49. Нейропиль слоя III коры большого мозга больного Е-ко в перифокальной зоне при повторном сдавлении головного мозга. Геморрагическое и плазматическое пропитывание межклеточного пространства, отек-набухание элементов нейропиля. Нп - нейропиль, Эр - эритроцит, Пл - плазма крови, МА - миелинизированный аксон. Ув. х 15400.

Выделяют четыре основные фазы гистологических изменений в зоне обратимого нарушения микроциркуляции (мозг после клинической смерти, перифокальная зона травматического повреждения, зона ишемической полутени, зона сдавления мозга гематомой) [Семченко В.В. и др., 1999]

1- я фаза соответствует периоду ишемии и первым 20-30 минутам после восстановления кровотока, характеризуется тем, что гистологические изменения на светооптическом и ультра-структурном уровнях незначительны и носят обратимый характер. В течение этой фазы отмечаются умеренные преходящие гемостазиологические нарушения, редкие хроматолитически измененные нейроны, появляются клетки с начальными признаками сморщивания, гиперхромии и гомогенного окрашивания, единичные набухшие эндотелиоциты и перикапиллярные астроциты. Органеллы мембранного типа умеренно набухают, а отдельные синапсы подвергаются светлomu типу деструкции.

2- я фаза соответствует первым суткам постишемического/травматического периода, характеризуется прогрессирующим развитием дистрофических и некробиотических изменений в зоне рециркуляции головного мозга. В течение этой фазы происходят выраженные диффузно-очаговые микроциркуляторные нарушения и формируются основные патогистологические из

менения нейронов (центральный, субтотальный и тотальный хроматолиз, набухание, гиперхроматоз, гомогенизация и сморщивание нейронов, клетки-тени и тяжелое заболевание нейронов). Быстро разрушается большое количество синапсов и к концу первых суток их дефицит в разных отделах мозга составляет 24-50%. Существенно уменьшается объем дендритной территории нейронов. Количество поврежденных нервных клеток в разных участках поврежденного мозга колеблется от 10 до 75%, а количество погибших нейронов достигает 23-46%.

3-я фаза развивается через 1-5 суток постишемического/травматического периода, характеризуется максимальной степенью выраженности диффузно-очаговых дистрофических и некробиотических изменений в зоне рециркуляции головного мозга. При значительном объеме повреждения эта фаза может продолжаться несколько недель или заканчивается летальным исходом. Для третьей фазы характерно то, что во всех вовлеченных в патологический процесс отделах мозга, отмечается генерализованное нарушение микроциркуляции, максимально увеличивается содержание дистрофически и некробиотически измененных эндотелиоцитов, резко набухает периваскулярная астроглия. Мозаичные изменения перфузии приводят к возникновению чередующихся участков относительной и/или абсолютной гиперемии и гипоперфузии. Содержание патологически измененных нейронов в разных отделах мозга составляет от 30 до 80%. Из них большую долю занимают необратимо поврежденные клетки. На этом фоне отмечаются диффузное множественное мелкоочаговое выпадение нейронов и вторичное формирование крупных очагов некроза в зоне реперфузии. Общая численная плотность нейронов разных отделов мозга уменьшается на 32-50%. Значительная редукция содержания нейронов, как правило, сопровождается диффузной и очаговой пролиферацией глии, паранейрональным гиперсателлитозом, нейронофагией, резким набуханием астроцитов, расширением межклеточных пространств, незначительным паранекротическим отеком мозга. Цитоплазма глиоцитов перегружается липидными включениями, возникает недостаточность лизосомального аппарата. Элек

тронномикроскопически в нейронах в большей степени, чем в глиальных клетках, обнаруживается резкое повреждение внутриклеточных структур. Во всех клетках мозга особенно страдает белоксинтетический аппарат и митохондрии. Резко усиливается вакуолизация клеток за счет деструкции мембран канальцев гладкой эндоплазматической сети, митохондрий, пластинчатого комплекса и ядерной оболочки - структурные признаки, отражающие нарушения внутриклеточного водно-электролитного обмена. В связи с этим ещё больше усиливаются проявления гидропической дистрофии синапсов, что проявляется высоким содержанием синапсов со светлым типом деструкции и значительной редукцией числа межнейронных контактов. Дефицит содержания синапсов в разных отделах мозга составляет 30- 60%, а дефицит объема дендритной территории - 20-70%. В эту фазу формируется морфологический субстрат отдаленной постишемической/травматической энцефалопатии.

4- я фаза морфологических изменений развивается при благоприятном исходе заболевания в конце первой недели постишемического травматического периода, сохраняется длительное время, характеризуется выраженным усилением и преобладанием в мозге компенсаторно-восстановительных и репаративных внутриклеточных процессов параллельно с купированием деструктивных процессов. Исключительно важную роль при этом играет ранняя активация и длительное сохранение гиперпластической реакции и высокой функциональной активности лизосомального аппарата в нервных, глиальных и эндотелиальных клетках. В течение этой фазы происходит постепенное волнообразное затухание патоморфологических изменений, прогрессирующее развитие репаративных процессов в сосудисто-капиллярной сети и в сохранившихся элементах нервной ткани. При этом существенной реорганизации подвергаются межнейронные взаимоотношения. В результате происходит частичное восстановление структурно-функциональной организации поврежденного мозга и появление новых, нетипичных для нормального мозга свойств интегративно-пусковой деятельности вновь сформированных нейронных цепей. Исход этой фазы неоднозначен. Нередко, в силу вяло

текущей репаративной регенерации и формирования очагов патологических детерминант, деструктивные изменения в зоне реперфузии вновь нарастают и ограничивают восстановление функций мозга в отдаленном периоде.

Фазовые патогистологические изменения в постишемическом травматическом периоде имеют значительные индивидуальные отличия, обусловленные основным заболеванием, возрастом, причиной, длительностью и типом острой ишемии, осложнениями по ходу постишемического/посттравматического периода церебральной и экстрацеребральной природы, особенностями применяемой интенсивной терапии [Медведев Ю.А. и др., 1996; Семченко В.В. и др., 1999; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001].

ГЛАВА 5

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОСОСУДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Анализ литературных и приведенных в главах 3 и 4 данных собственного исследования свидетельствует о значительной роли дисфункции и недостаточности всех звеньев системы РАСК в патогенезе посттравматической энцефалопатии.

В основе посттравматической эндотелиальной дисфункции, приводящей к снижению выработки сосудистым эндотелием антитромбогенных субстанций, лежит нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистых функций, клеточного метаболизма, истощение биоэнергетики и ингибирование отдельных функциональных систем эндотелиоцитов [Luscher T.F., Barton M., 1997]. По данным литературы, сопровождающие тяжелую черепно-мозговую травму ишемия и гипоксия, приводят к некрозу одних, активации механизмов апоптоза в других, глубокой перестройки цитоскелета и метаболизма в третьих эндотелиальных клетках, значительно искажая все функции эндотелиальной выстилки [Giese H., 1995; Plateel M., 1995].

Необходимо учитывать, что ответ иммунной системы организма на травму начинается уже в момент воздействия основного (первичного) повреждающего фактора [Горбунов В.И. и др., 1991; Хлуновский А.Н., Старченко А.А., 1999; Соколова Т.Ф. и др., 2002]. Поэтому любое локальное повреждение мозга сопровождается активацией макрофагов, продукцией провоспалительных медиаторов, воспалительными микроциркуляторными изменениями с активацией эндотелиальных клеток, элементов крови и усилением капиллярной проницаемости в перифокальной зоне. Воспалительный ответ потенцируется вторичной ишемией, гипоксией, присутствием некротизированной ткани, ослаблением функции гематоэнцефалического барьера, наличием кровоизлияний [Chen Y. et al., 1996; Dunn-Meynell A.A., Levin B.E., 1997; Margarou A. et al., 2000].

Присоединение воспаления и выраженные вторичные нарушения микроциркуляции свидетельствуют о том, что тяжелую черепно-мозговую травму нужно рассматривать как процесс, при котором наряду с прямым эффектом повреждающего агента большую роль играет результат реакции

организма на воздействие. Механическая травма мозга, как и другие повреждающие стимулы (инфекция, кровоизлияние, ишемия и ишемия-реперфузия), активизируют макрофаги, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток, развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и является составляющей развития синдрома ПОН [Черный В.П., Городник Г.А., 1998].

Основную роль в повреждении сосудистой стенки при тяжелой черепно-мозговой травме играют цитокины (через эффекторные системы клеток), нейтрофильные лейкоциты (радикалы кислорода, протеолитические ферменты), цитолитические Т-лимфоциты и лимфокинактированные клетки (кислороднезависимые механизмы). Главным объектом токсических эффектов цитокинов является эндотелий сосудов. К настоящему времени известно более 200 цитокинов. Как основные рассматриваются: интерлейкины, туморнекротический фактор, интерфероны, фибронектин, хемотаксические факторы, эйкосаноиды. Они активизируют циклооксигеназный и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты с развитием цитокининдуцированного васкулита [Возианов А. Ф., Бутенко А.К., 1988]. При активации вышеперечисленных механизмов, поврежденные эндотелиальные клетки могут сокращаться или лизироваться, отделяться от базальной мембраны. Значительная отслойка эндотелия без лизиса клеток под действием эндотелиально-матриксного взаимодействия может приводить к обнажению сосудистой стенки [Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995].

Необходимо учитывать, что при тяжелой черепно-мозговой травме происходит стимуляция неповрежденных эндотелиальных клеток в результате действия тромбина, гистамина, лейкотриена C₄, фибриногена и некоторых других биологически активных веществ. Благодаря этому активированные эндотелиоциты продуцируют вещества, способствующие сокращению гладкомышечных клеток и приводящие к вазоконстрикции (эндотелины, тромбоцитарный фактор роста, TxA₂, ФАТ), снижается синтез Pgl₂ и NO, что приводит к нарушению физиологического равновесия между вазоконстриктивными и вазодилатирующими субстанциями в пользу первых. Именно это объясняет найденное нами в перифокальной зоне сужение сосудов коры большого мозга при тяжелой черепно-мозговой травме.

Кроме того, активация эндотелиоцитов повышает концентрацию свободного цитоплазматического кальция, что приводит к сокращению

эндотелиальных клеток и их отдалению друг от друга, повышению сосудистой проницаемости. Увеличение сосудистой проницаемости структурно проявляется сокращением эндотелиальных клеток, реорганизацией цитоскелета и контактов этих клеток, повреждением эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой, или отслойкой эндотелия без лизиса. Это приводит к несостоятельности ГЭБ, запуская механизмы вторичного повреждения мозга [Ганнушкина И.В., 1974, 1981; Горбунов В.И., 1996].

Активация эндотелиоцитов является важнейшим патогенетическим механизмом, лежащим в основе развития гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. На начальных этапах течения травматической болезни головного мозга имеет место воспалительная реакция в области контузионного очага и параконтузионной зоне с локальной активацией эндотелиоцитов, принимающая на более поздних этапах генерализованный характер. Чрезмерная активация эндотелия на значительном протяжении сосудистого русла обуславливает нарушение физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови в пользу первой и реализуется в ДВС-синдром. Другим возможным состоянием, изменяющим функциональное состояние эндотелиоцитов, может быть их повреждение, также приводящее к СМеје антитромбогенного потенциала сосудистой стенки на тромбогенный. Тот или иной вариант обусловлен лишь интенсивностью воздействия причинного фактора.

Еще одним фактором, приводящим к снижению антитромбогенных свойств сосудистой стенки, является нарушение нейрогуморальных механизмов, ответственных за активацию противосвертывающих систем, и, прежде всего, сосудистой стенки, в ответ на тромбинемию [Гаврилов О.К., 1981; Ферстаре М., Фермилен Ж., 1984, 1986; Петрищев Н.Н., 1993]. Это обусловлено, с одной стороны, дисфункцией центральных структур системы РАСК, наступающей вследствие их непосредственного механического повреждения, общих и регионарных дисциркуляторных нарушений, либо гипоксического повреждения. Ушиб ствола мозга, в области которого находятся центры системы РАСК, ответственные за активацию прогивосвертывающих механизмов, по результатам вскрытий зафиксирован у 12% умерших, а вторичные тромбоишемические повреждения ствола - у 33-35% умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы [Ромаданов А.П. и др., 1990]. С другой стороны, проведение глубокой нейровегетативной защиты мозга, предусмотренной протоколом ведения пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [Усенко Л.В., 1992; Николаенко Э.М., 1994], также снижает физиологическую активность центров системы РАСК, ответственных за поддержание гемостазиологического гомеостаза.

Кроме того, активация гемокоагуляции и угнетение противосвертывающих систем, церебральный ангиоспазм в условиях травматического повреждения структур, ответственных за поддержание витальных функций организма, имеет по своей сути саногенный характер и призвана отграничить очаг травматического повреждения мозга. Только на более поздних этапах те же механизмы вносят основной вклад в процессы вторичного повреждения мозга и лежат в основе патогенеза, а в некоторых случаях и танатогенеза болезни поврежденного мозга [Katayama Y., et.al., 1997].

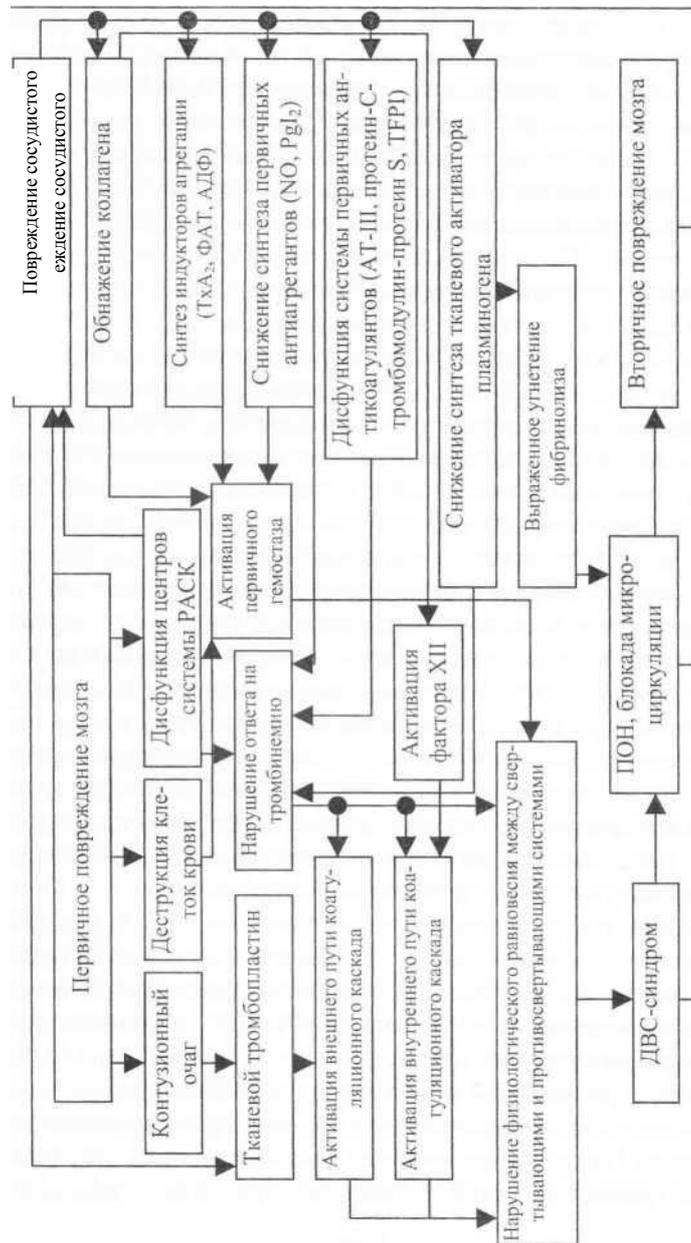
Выявленные в ходе исследования выраженные положительные корреляционные связи между ИААСС, ИФАСС и уровнем активности FW, а также выраженные отрицательные корреляционные связи между ИАКАСС и уровнем активности FW, на фоне стабильно высокой активности FW в течение всего периода ис-

следования свидетельствуют о том, что основной причиной эндотелиальной дисфункции у пациентов с травмой мозга является системное повреждение сосудистого эндотелия, максимально выраженное в церебральных гемакпиллярах. К повреждающим факторам, по литературным данным и на основании наших собственных наблюдений, следует отнести: развитие синдромов эндогенной интоксикации и водно-электролитных нарушений [Музлаев Г.Г. и др., 1996], системного воспалительного ответа [Черный В.И., Городник Г.А., 1998], ПОН [Чурляев Ю.А. и др., 1999], тромбоцитопению и повышение вязкости крови.

Проведенное нами исследование антитромбогенного потенциала сосудистой стенки показало, что для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно снижение антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия, его антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической функций. Это подтверждается результатами, полученными при проведении функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией, повышением ИАААСС и ИФАСС, низким ИАКАСС по отношению к контрольной группе.

При оценке взаимосвязей между сосудистой стенкой и другими звеньями системы РАСК, их роли в развитии и течении гемостазиопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, можно выделить следующие особенности (рис. 50).

Характерная для острого посттравматического периода повышенная агрегационная активность тромбоцитов, по показателям спонтанной и индуцированной агрегации, сочетается со стабильно высокими показателями ИАААСС и высокой активностью FW. Полученные в ходе статистической обработки выраженные положительные корреляционные связи между показателями спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, ИАААСС и активностью FW подтверждают ведущую роль эндотелиальной дисфункции, нарушения физиологического равновесия между системами первичных антиагрегантов и факторами, индуцирующими процессы агрегации тромбоцитов в пользу вторых, в активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Повышение агрегационной активности тромбоцитов,



ИААСС и активности FW указывает на то, что, с одной стороны,

нарушаются процессы синтеза и экспрессии эндотелиоцитами основных первичных антиагрегантов NO и Pgl₂, а, с другой стороны, эндотелий приобретает тромбогенные свойства, инициируются процессы контактной активации тромбоцитов коллагеном, активируется синтез и выброс в сосудистое русло поврежденными эндотелиоцитами индукторов адгезии и агрегации тромбоцитов - TxA₂, ФАТ, АДФ и FW.

Острый посттравматический период характеризуется активацией коагуляционного каскада по внешнему и внутреннему путям гемокоагуляции, высоким уровнем тромбинемии, снижением активности АТ-III плазмы. Выявленные выраженные положительные корреляционные связи между ИАКАСС и активностью АТ-III плазмы подтверждают предположение о том, что наряду с потреблением АТ-III в ходе активации коагуляционного звена гемостаза, важное значение в снижении антикоагулянтного потенциала плазмы отводится нарушению процессов синтеза и экспрессии АТ-III эндотелиоцитами сосудистой стенки. Наряду с этим средневыраженные положительные корреляционные связи между уровнем активности FW и показателями, отражающими состояние прокоагулянтного звена гемостаза и уровень тромбинемии, указывают на то, что поврежденная сосудистая стенка сама выступает в качестве инициатора процессов гемокоагуляции. При этом коагуляционный каскад запускается как по внутреннему пути, за счет активации фактора XII коллагеном, так и по внешнему пути, за счет выброса поврежденным эндотелием тканевого тромбопластина (фактор III).

Низкая фибринолитическая активность плазмы у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой подтверждена в нашем исследовании угнетением ХЗФ и ЭГФ. Выраженные положительные корреляционные связи между ИФАСС, активностью FW и ЭГФ свидетельствуют о том, что в основе снижения фибринолитической активности крови лежит нарушение процессов синтеза и экспрессии эндотелиоцитами тканевого активатора плазминогена. Наше предположение подтверждается имеющимися литературными данными о нормальных концентрациях плазми-

ногена и низкой антиплазминовой активности крови у пациентов в остром посттравматическом периоде [Чурляев Ю.А. и др., 1996] . Кроме того, выраженное угнетение ХЗФ обусловлено истощением в ходе развития ДВС-синдрома калликреинкининовой системы [Лычев В.Г., 1995].

Первичное повреждение головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме посредством описанных выше механизмов приводит не только к снижению антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, но и к приобретению ею тромбогенных свойств.

Обнажение коллагена, выработка поврежденными эндотелиоцитами ФАТ, ТхА₂, АДФ и FW, приобретение поврежденной сосудистой стенкой положительного заряда и нарушение процессов синтеза и экспрессии NO и Pgl₂ лежат в основе активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, присущей для острого посттравматического периода. Накопление в сосудистом русле недоокисленных продуктов метаболизма, медиаторов воспаления, гиперкатехоламинемия, высокий уровень тромбинемии и замедление кровотока, характерные для острого периода, также вносят свой вклад в активацию тромбоцитарного звена гемостаза.

Параллельно с сосудисто-тромбоцитарным, у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой активируется и коагуляционное звено гемостаза. Контактная активация фактора XII коллагеном запускает внутренний путь, а выброс поврежденными эндотелиоцитами тканевого тромбопластина (фактор III) внешний путь гемокоагуляции. К другим факторам, активирующим коагуляционный каскад у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, следует отнести массивное поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина из контузионного очага и активацию фактора XII катехоламинами, медиаторами воспаления, компонентами комплемента, эндотоксинами и иммунными комплексами. В этих условиях система первичных антикоагулянтов не способна ограничить активацию коагуляционного каскада, что обусловлено нарушением синтеза эндотелиоцитами сосудистой стенки АТ-III и TFPI, дисфункцией системы протейн С-тромбомодулин-протейн S, а также их интенсивным потреблением в ходе активации процессов гемокоагуляции.

Таким образом, сочетание длительной и интенсивной стимуляции сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в условиях, когда самоограничение гемокоагуляции затруднено из-за

поломки нейрогуморальных механизмов регуляции свертывания крови, нарушения антитромбогенных функций сосудистой стенки, истощения противосвертывающих систем, лежит в основе нарушения физиологического равновесия между свертывающими и противосвертывающими системами и развития ДВС-синдрома у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. ДВС-синдром, являющийся по своей сути типовым патологическим процессом, диагностирован нами у 98,8% обследованных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и приобретение ею тромбогенных свойств вносят основной вклад в его формирование. При этом участие сосудистой стенки в данном процессе двойное: генерализованное повреждение сосудистого эндотелия служит пусковым механизмом внутрисосудистой гемокоагуляции или может быть вторичным при пассивном поступлении в кровяной ток тромбопластина и его активаторов, нарушении реологических свойств крови, повреждении и дефиците тромбоцитов.

Имеющиеся литературные данные позволяют расценивать ДВС-как синдром системного повреждения сосудистого эндотелия, в результате генерализованной реакции организма на воздействие (синдром системного воспалительного ответа) и как предшественник ПОН [Зубаиров Д.М., 2000; Макацария А.Д. и др., 2002]. К числу наиболее характерных черт ДВС-синдрома у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой следует отнести его тромбоэмболический характер, обусловленный истощением всех противосвертывающих систем, происходящим на фоне низкой антитромбогенной активности сосудистой стенки и активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Повреждение сосудистого эндотелия, нарушение нейрогуморальных механизмов, обеспечивающих по принципу обратной связи достаточный уровень фибринолитической активности крови, истощение калликреин-кининовой системы лежат в основе низкой фибринолитической активности крови у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Низкая плазминазная активность крови влечет за собой нарушение процессов фибринолиза и фибриногенолиза, что в условиях блокады микроциркуляторного русла и высоких концентраций фибриногена и РФМК не позволяет деблокировать микроциркуляторное русло и является

обязательным компонентом в развитие органной дисфункции. Синдром ПОН осложняет течение травматической болезни у 55% обследованных с благоприятным исходом и у 100% обследованных с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. Основными компонентами данного синдрома являются различные патогенетические варианты ОДН (63,3 и 100%) и ОССН (18 и 59,4%), ОПН (3,3 и 34,4%), печеночная недостаточность (1,7 и 9,4%) [Чурляев Ю.А. и др., 1999].

Ключевое звено в патогенезе синдрома ПОН - расстройства микроциркуляции, которые у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой обусловлены диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, ухудшением ее реологических свойств, вазоконстрикцией. Ведущее значение в их развитии имеет системная эндотелиальная дисфункция. Действие гуморальных факторов приводит к повреждению эндотелия сосудов с нарушением сосудисто-тканевых барьеров, что играет важную роль в органических морфологических изменениях и органических дисфункциях, характерных для синдрома ПОН [Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В., 1995].

Принимая во внимание роль нарушений системы РАСК в развитии синдрома ПОН у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, можно выделить следующие фазы, характеризующие функциональное состояние системы РАСК и степень органной недостаточности:

- индукционная фаза, результатом которой является синтез гуморальных факторов, запускающих системный воспалительный ответ и иницирующие начальные этапы процессов гемокоагуляции. I стадия ДВС-синдрома.

- каскадная фаза, в которую проявляется выраженная активация, а затем истощение основных протеолитических систем крови. В отношении системы РАСК в первую очередь это касается противосвертывающих систем (первичные антиагреганты и антикоагулянты, система фибринолиза), факторов прокоагулянтного звена, калликреин-кининовой системы. II стадия ДВС- синдрома.

- фаза вторичной аутоагрессии и предельно выраженной органной несостоятельности, при которой основные витальные функции нарушены и организм теряет способность к самостоятельной регуляции внутренней среды. III стадия ДВС-синдрома.

Максимально выраженные нарушения гемокоагуляции приходятся на

3-7-е сутки посттравматического периода, что по срокам совпадает с пиком отека мозга [Гурвич А.М., 1986; Квитицкий-Рыжов Ю.М., 1988; Коновалов А.Н., 1998]. Одной из основных причин, вызывающих резкое повышение проницаемости ГЭБ для макромолекул и развитие вазогенного отека мозга, в настоящее время считают микроэмболизацию мозговых сосудов микротромбами и клеточными агрегатами [Rosenberg G-A., 1999] (рис. 51).

Нарушения церебральной гемодинамики, обусловленные блокадой микроциркуляторного русла и ангиоспазмом, а также грубыми нарушениями гомеостаза, являющимися следствием ПОН, лежат в основе механизмов вторичного повреждения мозга. До 90% пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой переносят вторичные нарушения мозгового кровообращения различной степени тяжести, уже находясь в отделениях реанимации и интенсивной терапии [Коновалов А.Н., 1998].

По нашим данным, наиболее грубые повреждения сосудистого русла головного мозга сочетаются с максимально выраженными нарушениями системы РАСК и характерны для больных с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы. Вероятно в процессе развития посттравматической гемостазиопатии формируется своеобразный порочный круг: повреждение эндотелия —> усиление тромбообразования и свертывания —> еще большее повреждение эндотелия, разорвать который можно только воздействуя на все звенья системы РАСК.

Таким образом, тяжелая черепно-мозговая травма в результате повреждения эндотелия микрососудов, образования большого количества тромбопластина и других прокоагулянтов, нарушений в системе РАСК неизбежно приводит к развитию системного воспалительного ответа, формированию синдрома ДВС крови, эндогенной интоксикации и, как следствие, при неблагоприятном исходе заболевания - синдрома ПОН. На фоне подобных системных изменений значительно усиливаются и длительно сохраняются микроциркуляторные нарушения, вторичные ишемические повреждения нейронов головного мозга и активируются механизмы компенсаторно-восстановительной реорганизации межнейронных взаимоотношений. Именно совокупность этих изменений является структурно-функциональной основой повтшеимической/посттравматической энцефалопатии [Семченко В.В. и др., 1996; 2002; Алексеева Г.В. и др., 2002; Соколова Т.Ф. и др., 2002; Турок Н.Е. и др., 2002; Щербаков П.Н. и др., 2002].

ГЛАВА 6

ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ И СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Патология легких при тяжелой черепно-мозговой травме является важным экстрацеребральным фактором посттравматического нарушения гемостаза. По нашим данным, в структуре ПОН острая дыхательная недостаточность занимает одно из первых мест.

На сегодняшний день не вызывает сомнения значение эндотелиальной выстилки сосудов в поддержании физиологического равновесия между свертывающими и противосвертывающими системами крови. Результаты наших исследований свидетельствуют о ведущем значении эндотелиальной дисфункции в нарушении данного физиологического равновесия и формировании гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [Войнов А.Ю. и др., 2000, 2002], что совпадает с имеющимися литературными данными [Баркаган З.С., 1988, 1992; Макацария А.Д. и др., 2002].

Принимая во внимание роль эндотелия в процессах гемокоагуляции, а также площадь эндотелия сосудов микроциркуляторного русла легких, необходимо подчеркнуть значение легких в поддержании гемостазиологического гомеостаза [Андреенко Г.В., 1979; Бокарев И.Н. и др., 1989; Петрищев Н.Н., 1993], а, учитывая специфику течения травматической болезни головного мозга, следует выделить значение респираторной системы в формировании и течении гемостазиопатии у лиц с тяжелой черепно-мозговой травмой (рис. 52).

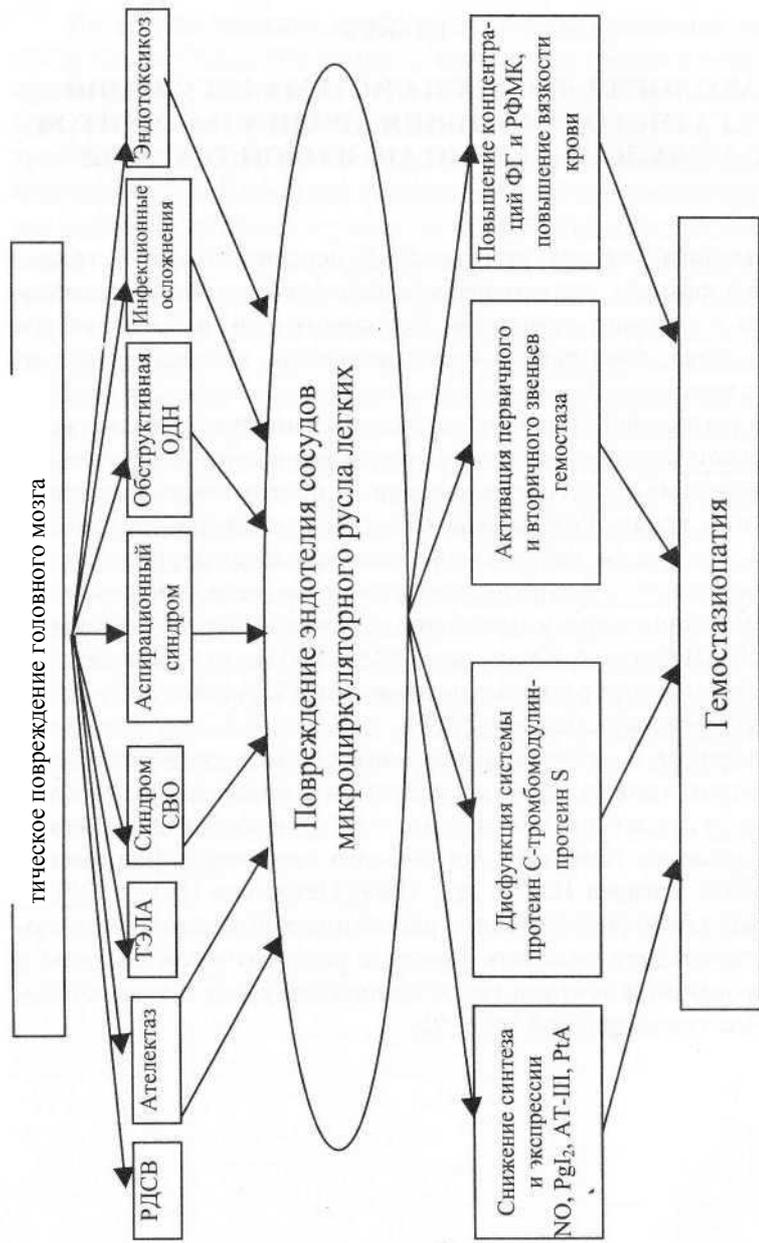


Рис. 52. Патология легких и система регуляции агрегатного состояния крови у лиц с
52. Патология легких и система регуляции агрегатного состояния крови у лиц с

По данным аутопсий, морфологические изменения в легких при тяжелой черепно-мозговой травме обнаруживаются у 79% травмированных, в том числе у 96,7% умерших в первые трое суток посттравматического периода [Шанин Ю.Н. и др., 1987]. Наиболее характерные для тяжелой черепно-мозговой травмы клиничко-патогенетические варианты легочной патологии с учетом этапности течения травматической болезни представлены в таблице 5.

Таблица 5

Наиболее вероятная патология легких у пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в соответствии с этапам течения травматической болезни

Этапы течения травматической болезни	Клиничко-патогенетические варианты легочной патологии
Стадия первичной реакции на травму (1-е сутки)	-респираторный дистресс-синдром взрослых -аспирационный синдром -обструктивная острая дыхательная недостаточность (нарушение проходимости воздухоносных путей) -ятрогенные формы острой дыхательной недостаточности (угнетение дыхательного центра психотропными средствами; пневмоторакс)
Стадия относительной стабилизации гомеостаза (2-7-е сутки)	-респираторный дистресс синдром взрослых -госпитальные пневмонии -гнойный эндобронхит -ателектаз -тромбоэмболия легочной артерии -ятрогенные формы острой дыхательной недостаточности (угнетение дыхательного центра психотропными средствами; пневмоторакс)
Стадия поздних осложнений (3-4-я неделя)	-госпитальные пневмонии -гнойный эндобронхит -нагноительные заболевания легких -ателектаз -тромбоэмболия легочной артерии

С первых часов посттравматического периода запускаются механизмы, формирующие респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), являющийся частью системной воспалительной реакции и синдрома ПОН. По имеющимся литературным данным, его частота напрямую зависит от тяжести травматического повреждения -головного мозга и составляет от 19% (уровень сознания 6-7 баллов) до 98% (уровень сознания 3-4 балла по шкале ком Глазго) [Чурляев Ю.А. и др., 1994].

К компенсаторным механизмам, обеспечивающим поддержание адекватного церебрального перфузионного давления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, относится повышение систолического, диастолического артериального давления и артериального давления в сосудах малого круга кровообращения в ответ на обусловленное ишемией и гипоксией повышение внутричерепного давления. В результате этого наблюдается отек интерстициальной ткани легких, выход жидкости в просвет альвеол, мелкоочечные кровоизлияния в периваскулярное пространство. Однако, основным механизмом, лежащим в основе формирования РДСВ, является повреждение эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла легких провоспалительными медиаторами (TNF-а, интерлейкины 1, 4, 6, 8, ФАТ, интерфероны, эйкозаноиды), эндотоксинами, токсическими продуктами кислорода, стрессовыми гормонами и катехоламинами. Еще одним возможным фактором, приводящим к повреждению эндотелия легочных сосудов, является тяжелая альвеолярная гипоксия, которая может развиваться у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой вследствие нарушения проходимости дыхательных путей, ателектаза, аспирационного синдрома и ятрогенных осложнений. В течение травматической болезни закономерно включается и иммунная система. При тяжелой черепномозговой травме наблюдается синдром вторичного иммунодефицита, характеризующийся снижением показателей иммунокомпетентных клеток, фагоцитарной активности лейкоцитов, иммунорегуляторного индекса и снижением концентраций Ig A, M и G [Ганнушкина И.В., 1974; Коновалов А.Н. и др., 1998]. Это является

важным звеном в развитии вторичных инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой травмой головного мозга.

При аутопсии у пациентов с РДСВ более чем в 50% случаев находят морфологические признаки бактериальной пневмонии [Корячкин В.А. и др., 2002]. Другим частым вариантом вторичных легочных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой является гнойный эндобронхит. В зависимости от ряда факторов (вирулентность возбудителя, степень иммунодепрессии, состояние трахеобронхиального дренажа и легочной микроциркуляции) возможно развитие нагноительных заболеваний легких. Еще одним возможным вариантом легочной патологии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, влияющим на состояние нереспираторных функций легких, может быть развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии, вероятность возникновения которой повышают имеющиеся нарушения гемокоагуляции, циркуляторные нарушения и длительный постельный режим.

Все перечисленные факторы в той или иной степени приводят к повреждению и/или стимуляции клеток сосудистого эндотелия легких и нарушению ряда нереспираторных функций легких, одна из важнейших среди которых - поддержание гемостазиологического гомеостаза. Снижается синтез и экспрессия эндотелиоцитами компонентов противосвертывающей системы - первичных антиагрегантов (Pgb, NO), первичных антикоагулянтов (АТ-III, гепарина), активатора пламиногена, отмечается дисфункция антикоагулянтной системы протеин С-тромбомодулин-протеин S и, вместе с тем, сосудистая стенка приобретает прокоагулянтный потенциал, активируя процессы первичного и вторичного гемостаза.

По нашим [Войнов А.Ю., 2002] и литературным данным [Чурляев Ю.А. и др., 1997, 1999], присоединение респираторной патологии значительно утяжеляет характер течения гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и ухудшает у них прогноз травматической болезни. Характеризуя состояние системы РАСК у пациентов с легочными осложнениями травматической болезни головного мозга, следует сказать, что в целом характер гемостазиопатии у пациентов данной группы совпадает с таковым у пациентов с изолированными поражениями головного мозга без легочных осложнений. Однако при присоединении легочной патологии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой отмечено статистически достоверное, по отношению к группе пациентов с травматическими повреждениями головного мозга без легочных осложнений, снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки по основным индексам, отражающее его антиагрегационный, антикоагулянтный и фибринолитический потенциал (t-критерий, $P < 0,001$), повышение активности FW (t-критерий, $P < 0,001$), выраженное снижение концентраций тромбоцитов (t-критерий, $P < 0,001$), АТ-III (t-критерий, $P < 0,001$), угнетение эуглобулинового и ХПа-зависимого фибринолиза (ХЗФ) (t-критерий, $P < 0,001$), повышение концентраций ФГ и РФМК (t-критерий, $P < 0,001$). С учетом выделенных выше лабораторных гемостазиологических синдромов, наиболее характерны для пациентов с легочными осложнениями травматической болезни головного мозга синдромы снижения тромборезистентности сосудистой стенки, активации коагуляционного звена гемостаза, снижения фибринолитической активности крови и повышения ее вязкости [Войнов А.Ю., 2002].

Таким образом, травматическое повреждение головного мозга запускает ряд патогенетических механизмов, которые приводят к формированию болезни поврежденного мозга, сопровождающейся гемостазиопатиями и респираторной дисфункцией. Развиваясь параллельно, эти процессы взаимно дополняют и отягощают течение друг друга. Отличительными чертами гемостазиологических нарушений у пациентов с легочной дисфункцией является выраженное снижение антитромбогенных свойств сосудистой стенки, тромбоцитопения, выраженное снижение активности АТ-III плазмы и фибринолитической активности крови по показателям ЭГФ и ХЗФ, повышение концентраций ФГ и РФМК. Все это в совокупности приводит к более тяжелому течению и менее благоприятному исходу гемостазиопатии и травматической болезни в целом.

Г Л А В А 7

ГЕМОСТАЗКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ 7Л. Общие принципы профилактики и лечения гемостазиопатий

Гемостазкорригирующая терапия является только частью комплекса лечебных мероприятий, применяемых для лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Поэтому первым и обязательным принципом в терапии гемостазиологических нарушений у пациентов с травмой мозга является адекватное лечение основного заболевания и устранение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития гемостазиопатии. С учетом имеющихся показаний к этим мероприятиям относятся:

-своевременное и с минимальной травматизацией ткани мозга выполненное оперативное вмешательство;

-проведение необходимой респираторной поддержки и устранение факторов, приводящих к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности;

-противошоковая терапия;

-рациональная инфузионно-трансфузионная тактика; -поддержание адекватного перфузионного давления; -нормализация микроциркуляции [Гаджиев М.Г., 1990; Черний В.И. и др., 1994; Румянцев А.Г., 1998; Сусла Г.М. и др., 1999; Зильбер А.П., 1999; Волосатое С.Н. и др., 2000; Костюченко А.И. и др., 2000; Спригинс Д., 2000; Максимишин С.В. и др., 2001; Черний В.И., Городник Г.А., 2001; Малышев В.Д. и др., 2002; Федин А.П., Румянцева С.А., 2002].

Гемостазкорригирующая терапия, с учетом выделенных выше лабораторных гемостазиологических синдромов и патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития, должна проводиться на фоне лечения основного заболевания и решать следующие задачи:

-уменьшить степень эндотелиального повреждения сосудистой стенки и восстановить ее антитромбогенный потенциал (вобэнзим, сулодексид, пентоксифилин, плазмаферез, гепарин);

-снизить агрегационную активность тромбоцитов (пентоксифилин, сулодексид, реополиглукин);

-прервать активацию коагуляционного каскада, восполнить систему первичных антикоагулянтов и факторов прокоагулянтного звена (заместительная компонентная терапия, прямые антикоагулянты, сулодексид, плазмаферез);

-снизить показатели вязкости крови (сулодексид, плазмаферез, гипертоническая гипертоническая гемодилюция, вобэнзим);

-повысить фибринолитический потенциал крови (сулодексид, вобэнзим) (таблица 6) [Войнов А.Ю. и др., 2000, 2002]:

Таблица 6

**Лабораторные гемостазиологические синдромы, характерные для острого периода
ТЧМТ, патогенетические механизмы лежащие в основе их развития, задачи и средства
коррекции гемостаза**

Лабораторные гемостазиологические синдромы	Патогенетические механизмы	Задачи коррекции гемостаза	Лекарственные препараты и лечебные мероприятия
1	2	3	4
Синдром снижения тромбо-резистентности сосудистой стенки	<p>- снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки (нарушено) синтеза и экспрессии Pgi NO, AT-III, TFPI, сосудистого активатора плазминогена, дисфункция системы протеин C-тромбомодулин- протеин)</p> <p>- приобретение сосудистой стенкой тромбогенных свойств (тромбогенные факторы: TxA₂, ФАТ, FW, коллаген, тканевой тромбопластин)</p>	<p>уменьшить степень эндотелиального повреждения и восстановить антитромбогенный потенциал сосудистой стенки</p>	<p>- сулодексид - пентоксифиллин</p>

1	2	3	4
Синдром повышения агрегационной активности тромбоцитов	-длительная и интенсивная стимуляция тромбоцитов в условиях истощения и депрессии системы первичных антиагрегантов	-снизить агрегационную активность тромбоцитов	- пентоксифиллин - сулодексид - реополиглукин
Синдром активации коагуляционного звена гемостаза	-длительная и интенсивная активация коагуляционного каскада в условиях истощения и депрессии системы первичных антикоагулянтов -развитие дефицита факторов прокоагулянтного звена и, в большей степени, первичных антикоагулянтов	- прервать активацию коагуляционного каскада - восполнить систему первичных антикоагулянтов и факторов прокоагулянтного звена	- компонентная заместительная терапия - прямые антикоагулянты - плазмаферез - сулодексид
Синдром повышения вязкости крови	-повышение концентрации ФГ и РФМК	- снизить вязкость крови	- вобэнзим -сулодексид - плазмаферез - гиперволеми-ческая гемоделиция на основе низкомолекулярных декстранов.
Синдром снижения фибринолитической активности крови	- нарушение процессов синтеза и экспрессии поврежденными эндотелиоцитами сосудистого активатора плазминогена - истощение калликреин-кининовой системы -дисфункция центральных звеньев системы РАСК, ответственных за активацию фибринолиза	- повысить фибринолитическую активность крови	-вобэнзим - сулодексид

7.2. Основные направления коррекции гемостазиологических нарушений

В настоящее время для профилактики и лечения гемостазиологических нарушений разработаны и нашли применение препараты, воздействующие на все основные звенья системы РАСК. Как правило, действие большинства этих препаратов имеет комплексный характер. Ниже приведены характеристики основных гемостазкорректирующих препаратов, используемых в нейрохирургической клинике (рис. 53, 54).

Пентоксифиллин - производное метилксантина, обладает комплексным антитромботическим действием, а также влиянием на макро- и микроциркуляцию крови, функцию эндотелия. Угнетение активности фосфодиэстеразы, накопление цАМФ в эндотелиоцитах сосудистой стенки и форменных элементах крови, лежат в основе антиагрегационного и ангиопротективного эффектов пентоксифиллина. Пентоксифиллин уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает агрегационную активность эритроцитов и повышает их гибкость, подавляет активность и адгезию нейтрофилов к сосудистому эндотелию, снижает образование провоспалительных цитокинов и свободнорадикальных соединений, снижает вязкостные показатели крови [Бокарев И.Н., 1992; Баркаган З.С., 2000; Рускин В.В., 2001]. Благодаря этому, пентоксифиллин уменьшает стаз крови и улучшает микроциркуляцию, повышая оксигенацию тканей и ослабляя явления гипоксии тканей. Назначают в дозах до 1200 мг/сутки.

Системная энзимотерапия (вобэнзим) - комбинированный препарат, включающий в себя протеазы животного (трипсин, химотрипсин, панкреатин) и растительного (бромелаин, папаин, рутин) происхождения, позволяющий осуществлять системную энзимотерапию [Inderst R., 1992]. Системное действие препарата вобэнзим обусловлено совокупным действием всех его компонентов. К основным фармакологическим эффектам вобэнзима относят иммуномодулирующий, тромболитический, антиагрегационный, ангиопротективный, противоотечный и антифлогистический [Guggenbischer I.P., et al., 1988; Inderst R., 1992; Kleine M.-W., 1988]. Эти эффекты обусловлены его биохимическими (повышение гидролитической активности крови, расщепление детрита, активация плазминогена и снижение концентрации антипротеаз, белков острой фазы и ЦИК) и физиологическими эффектами (улучшение микроциркуляции, активация фибринолиза, повышение гибкости эритроцитов и снижение вязкости крови, антиагрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов) [Ernst E., 1988; Streichbahn P., 1988; Kleef R., Bovbjerg D., 1996].

Ряд исследований в области гемостазиологии выявили четкую зависимость между потенциалом фибринолитической системы и выживаемостью больных, находящихся в критических состояниях. Отмечено повышение фибринолитической активности крови в группах выздоровевших больных и снижение фибринолитической активности крови в группах умерших. С целью повышения фибринолитического потенциала крови в литературе рекомендуется назначение препаратов, обладающих профибринолитическим эффектом и способствующих высвобождению в сосудистое русло сосудистого активатора плазминогена (никотиновая кислота, ксантинола никотинат) [Новикова Р.И. и др., 1999; Черный В.И. и др., 2000]. Применение этих препаратов в условиях повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, лежащего в основе низкой фибринолитической активности сосудистой стенки, что характерно для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы, мы считаем малоэффективным. В связи с этим, нами проведена оценка фибринолитических эффектов препарата вобэнзим.

По данным нашего исследования, в группе пациентов, получающих вобэнзим, отмечено статистически достоверное повышение фибринолитической активности крови по показателям эуглобулинового (ЭГФ) и ХИа-зависимого фибринолиза (ХЗФ) (t-критерий, $P < 0,001$), уменьшение ее вязкости за счет снижения концентраций фибриногена (ФГ) (t-критерий, $P < 0,01$) и РФМК (t-критерий, $P < 0,01$), нормализация ИАААСС (t-критерий, $P < 0,05$) и ИФАСС (t-критерий, $P < 0,01$) по результатам функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией, снижение активности FW (t-критерий, $P < 0,05$) [Войнов А.Ю. и др., 2000, 2002]. Данные показатели указывают на фибринолитический и ангиопротективный эффекты системной энзимотерапии препаратом вобэнзим у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Снижение степени адгезии форменных элементов крови к сосудистому эндотелию, уменьшение степени цитокинового повреждения эндотелиоцитов, расщепление и элиминация ЦИК и адгезивных молекул лежат в основе ангиопротективного эффекта вобэнзима, а комплекс протеаз растительного и животного происхождения обуславливает его фибринолитические свойства.

Таким образом, повышение антитромбогенных свойств сосудистой стенки, снижение

вязкости и восстановление фибринолитической активности крови у пациентов, получавших во-бэнзим, позволяет деблокировать микроциркуляторное русло, улучшить перфузию и оксигенацию органов и тканей.

Прямые антикоагулянты. Основу антикоагулянтной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы составляют фракционированные (низкомолекулярные) и нефракционированные гепарины.

Отличительной чертой низкомолекулярных гепаринов является их высокая ингибирующая активность в отношении фактора Ха, ингибируются даже те молекулы Ха, которые связаны с тромбоцитами [Баркаган З.С., 2000]. Вместе с тем, низкомолекулярные гепарины обладают менее выраженной ингибирующей активностью по отношению к фактору Па, по сравнению с простыми гепаринами. В этих условиях назначение нефракционированных гепаринов призвано усилить антитромбиновый (Па) эффект антикоагулянтной терапии и, кроме того, связывание нефракционированных гепаринов с эндотелиоцитами позволяет рассчитывать на их ангиопротективный эффект. При применении низкомолекулярных гепаринов реже развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения [Бицадзе В.О., Макацария А.Д., 1999; Баркаган З.С., 2000; Рускин В.В., 2001]. Преимуществом данной группы препаратов является кратность их применения (1 раз в сутки - профилактика; 2 раза в сутки - лечение имеющихся тромбозов) и простота лабораторного контроля (подсчет тромбоцитов 1 раз в 3 суток).

Однако эти препараты противопоказаны при некорригируемой артериальной гипертензии, тромбоцитопении, субарахноидальном кровоизлиянии, рецидивирующих внутричерепных гематомах, а также в первые двое — трое суток послеоперационного периода. Совместное применение низкомолекулярных гепаринов с введением нефракционированного гепарина показано при развитии РДСВ, выраженном нарушении дыхательных функций легких (в первую очередь - нарушение фибринолитической активности легких).

Гепариноиды. Сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но не идентичные им по многим особенностям действия. Они фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость к ряду повреждающих факторов, в том числе к воздействию протеаз, экзо- и эндотоксинов, цитокинов и иммунных комплексов. К наиболее изученным представителям этой группы относят сулодексид - комбинированный препарат, представляющий собой натуральную смесь гликозаминогликанов и состоящий из низкомолекулярной гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Первая фракция по своим свойствам приближается к низкомолекулярным гепаринам, но обладает более выраженной антитромбогенной активностью, инактивируя тромбин и фактор Ха, при участии антитромбина III. Дерматан обладает способностью не только инактивировать тромбин, но и тормозить его образование без участия антитромбина III [Баркаган З.С., 2000; Рускин В.В., 2001].

Антиагрегационный эффект сулодексида реализуется посредством поступления в кровь из эндотелия Pgb, снижения синтеза ФАТ, стимуляции NO и образования цАМФ в тромбоцитах [Баркаган З.С., 2000, 2001; Рускин В.В., 2001]. Снижая активность ингибитора сосудистого активатора плазминогена, стимулируя синтез и экспрессию эндотелием сосудистой стенки сосудистого активатора плазминогена сулодексид проявляет свои фибринолитические свойства [Баркаган З.С., 2000, 2001; Рускин В.В., 2001]. Концентрация сулодексида в эндотелиальной выстилке сосудов в 20-30 раз выше, чем в других тканях, что обеспечивает его ангиопротективный эффект - способность повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к ряду повреждающих факторов, снижать проницаемость базальной мембраны капилляров [Баркаган З.С., 2000, 2001; Рускин В.В., 2001]. Это позволяет рассчитывать на повышение устойчивости гематоэнцефалического барьера у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [Есипова О.Г. и др., 2001; Одинак М.М. и др., 2001]. На фоне лечения сулодексидом у пациентов в остром периоде ишемического инсульта отмечается статистически достоверное снижение индекса Пурсело и систоло-диастолического индекса по данным ультразвуковой доплерографии, что

свидетельствует о снижении периферического сопротивления и тонуса церебральных сосудов среднего и мелкого калибра, отмечается уменьшение асимметрии полушарного кровотока [Валунов

О.А. и др., 2001; Куц Н.В. и др., 2001].

К безусловно положительным качествам сулодексида следует отнести возможность проведения антикоагулянтной терапии в условиях тромбоцитопении, а также возможность его перорального приема по мере купирования острых проявлений гемостазиопатии [Баркаган З.С., 2000].

Сулодексид назначают по 600 ЛЕ внутримышечно однократно в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ два раза в сутки. Длительность терапии определяется с учетом конкретной клинической ситуации.

Препараты компонентной заместительной терапии. Эти препараты содержат естественные факторы про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза.

Свежезамороженная гепаринизированная плазма. Плазма стандартно применяется в лечении лиц с ДВС-синдромами различной этиологии. Свежезамороженная плазма является универсальным источником факторов прокоагулянтного звена и первичных антикоагулянтов и, кроме того, она обладает положительными реологическими свойствами и способна улучшать процессы микроциркуляции, что важно с учетом имеющейся полиорганной недостаточности.

Добавление к свежезамороженной плазме нефракционированных гепаринов в дозе 0,25-1,0 ЕД/мл ускоряет инактивирующее действие антитромбина III в отношении тромбина, факторов Ха и IХа почти в 1000 раз. Таким образом, струйное переливание свежезамороженной гепаринизированной плазмы в объемах 10-15 мл/кг, позволяет решить следующие задачи: прервать активацию коагуляционного каскада за счет действия комплекса антитромбин III-гепарин и восполнить дефицит факторов прокоагулянтного звена, истощающихся в ходе развития ДВС-синдрома. Рецидив кровотечения или повторное удлинение АПТВ более чем в 1,5 раза от нормы в сочетании со снижением уровня фибриногена менее 1 г/л, дальнейшее снижение или отсутствие прироста уровня тромбоцитов являются показанием для повторных переливаний свежезамороженной плазмы [Баркаган З.С., 1988, 1991, 1997; Воробьев П.А., 1994; Лычев В.Г., 1995; Воробьев А.И., 2001; Макацария А.Д. и др., 2002].

ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции с активацией фибринолиза, клинические проявления геморрагического синдрома, могут быть показанием для назначения гепаринизированной свежезамороженной плазмы в сочетании с ингибиторами протеаз (контрикал, гордокс до 1 миллиона ЕД/сут и более) [Баркаган З.С., 1988, 1991; Лычев В.Г., 1995].

В условиях гиперфибриногенемии, высокой активации компонентов прокоагулянтного звена гемостаза, что характерно для гемостазиопатий при тяжелой черепно-мозговой травме, может быть рекомендовано переливание супернатантной свежезамороженной плазмы, содержащей основные первичные антикоагулянты в обычных концентрациях и более низкие концентрации фибриногена [Баркаган З.С., 1997].

Основные осложнения при заместительной терапии свежезамороженной плазмой - высокий риск внесения вирусной инфекции, дополнительное септическое инфицирование при трансфузии, острые гемолитические трансфузионные реакции, синдром массивной гемотрансфузии, аллергические реакции.

Тромбоцитарная масса. Заместительная терапия тромбоцитарной массой является важным компонентом трансфузионной терапии ДВС-синдрома, она позволяет избежать тромбоцитопенических кровотечений, развивающихся на фоне потребления тромбоцитов. Показаниями для переливания тромбоцитарной массы у пациентов с ДВС-синдромом следует считать прогрессирующую тромбоцитопению, особенно на фоне появления петехиальных кровоизлияний, чаще это соответствует уровню тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, и снижение функциональной активности тромбоцитов, когда длительность кровотечения превышает верхний предел нормы более чем в два раза [Лычев В.Г., 1995; Аграненко В.А., 1997; Макацария А.Д. и др., 2002].

Криопреципитат. Препарат крови содержащий фибриноген, факторы VIII и XIII, FW и фибронектин. На сегодняшний день при проведении трансфузионной терапии он считается основным источником FW, фибриногена и фибронектина [Аграненко В.А., 1997]. Показанием для включения его в схемы гемостазкорректирующей терапии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой является развитие гипофибриногенемии.

Препараты АТ-III. В настоящее время для проведения заместительной терапии существуют нерекombинантные (антатив, Throbate-III) и рекомбинантные (кибернин) препараты АТ-III. Эффективность этих препаратов при острых состояниях сопровождающихся дефицитом АТ-III показана в ограниченном числе исследований. Ингибирующее действие АТ-III проявляется как во внутреннем звене свертывания (блокада факторов IX и XI), так и во внешнем его звене (фактор VII), а также и на конечном этапе свертывания крови (блокада X фактора). Кроме антикоагулянтных свойств АТ-III имеет и определенный противовоспалительный потенциал. На основании имеющегося опыта применения препаратов АТ-III на сегодняшний день сделаны несколько выводов. Во-первых, поддержание высокого уровня АТ-III - необходимое условие выздоровления больных при остром ДВС-синдроме любой этиологии. Снижение активности АТ-III более чем на 50% является прогностическим признаком гибели пациента [Воробьев А.И. и др., 2001]. Во-вторых, эффективность использования препаратов АТ-III объясняется его сочетанным антикоагулянтным и противовоспалительным действием [Воробьев А.И. и др., 2001].

Препараты протеина С и ингибитора тканевого фактора. Представлены в виде плазменных концентратов протеина С и рекомбинантного протеина С (Seprotin^R, Baxter). Количество сообщений о его эффективности при ДВС-синдромах ограничено. Тем не менее, есть мнение о его эффективности при ДВС-синдромах [Макацария А.Д. и др., 2002]. Клинические испытания на сегодняшний день проходит рекомбинантный ингибитор тканевого фактора (TFPI).

Эритроцитарная масса. При необходимости коррекции объема циркулирующих эритроцитов, чаще при показателях $\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$ и $\text{Ht} < 0,3$, рекомендуется переливание отмытых эритроцитов малых сроков хранения, не более 3 суток (консервант глюгидир, CPD), не более 5 суток (консервант CPDA-1) или не более 7 суток (консервант SAGM) [Аграненко В.А., 1997; Корячкин В.А. и др., 2002].

Ингибиторы протеаз. К антипротеазам, которые применяются при лечении ДВС-синдрома, относят контрикал, гордокс, трасилол, ингитрил. Являясь по своей сути неспецифическими ингибиторами протеолиза, они ингибируют процессы активации коагуляционного каскада на I стадии, предотвращая тем самым, как образование протромбиназы, так и инактивируя уже образовавшиеся молекулы протромбиназного комплекса. Вместе с тем, они угнетают активность плазмينا и тканевого активатора плазминогена [Баркаган З.С. 1988, 1991; Лычев В.Г. 1995]. Описаны антиагрегационные и дезагрегационные эффекты ингибиторов протеолиза [Макацария А.Д. и др., 2002]. Показаниями к их применению может служить ДВС-синдром с клиническими проявлениями геморрагического синдрома, выраженной гипокоагуляцией и истощением факторов прокоагулянтного звена, патологической активацией фибринолиза. В данной ситуации цель применения антипротеаз - восстановить физиологическое равновесие между процессами гемокоагуляции и фибринолиза, прервать активацию коагуляционного каскада и снизить патологическую активацию фибринолитической системы.

Декстраны. Из препаратов этой группы с целью гемокоррекции, чаще других применяется низкомолекулярный декстран - реополиглокин, имеющий среднемoleкулярную массу 30000- 40000, и фракцию декстрана с молекулярной массой менее 50000.

Введение реополиглокина, не влияя на количество тромбоцитов, снижает их адгезивность и агрегационную активность. Это обусловлено тем, что декстраны восстанавливают отрицательный заряд мембраны тромбоцитов и эритроцитов [Рускин В.В., 2001]. Вместе с тем, реополиглокин способствует образованию более рыхлого фибринового сгустка, который в большей степени подвержен лизису. Еще одно из свойств низкомолекулярных декстринов - угнетение действия ингибиторов фибринолиза (α_2 -анти- плазмينا) и, кроме того, они повышают уровень тканевого активатора плазминогена [Макацария А.Д. и др., 2002].

Методы экстракорпоральной гемокоррекции. Учитывая необходимость проведения гемостазкорректирующих, иммунокорректирующих и дезинтоксикационных мероприятий у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, из методов экстракорпоральной гемокоррекции наиболее целесообразным следует считать проведение у них операций плазмафереза [Воробьев П.А., 1997; Костюченко А.Л., 2000]. Это обусловлено, с одной стороны, минимумом противопоказаний и побочных эффектов плазмафереза, а, с другой стороны, возможностью уменьшения степени эндотоксикоза, элиминации из сосудистого русла медиаторов коагуляции (фактора III и P_d) и синдрома системного воспалительного ответа, продуктов паракоагуляции и фибриногена, деплазмирования клеточных элементов крови [Лужников Е.А. и др., 2000]. Следовательно, проведение операций плазмафереза позволяет прервать активацию коагуляционного каскада, снизить агрегационную активность тромбоцитов, вязкость крови, уменьшить степень эндотелиального повреждения. Это является прямым показанием для включения плазмафереза в программы интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, с целью коррекции системы гемостаза [Баркаган З.С. 1988, 1991; Гуревич К.Я., Костюченко А.П., 1991; Воробьев П.А., 1997].

Гемодилюция. Переливанием кристаллоидных и коллоидных растворов достигается снижение гематокрита до 0,3. Данная методика преследует две цели: первая - улучшение реологических свойств крови и, как следствие, улучшение микроциркуляции, вторая - предупреждение и, отчасти, купирование имеющегося церебрального ангиоспазма [Вейнер В.Д., 1998; Федин А.И., Румянцева С.А., 2002].

В качестве кристаллоидов могут быть рекомендованы 0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера. Переливание гликолизированных растворов должно быть ограничено, учитывая способность глюкозы повышать концентрацию молочной кислоты в ишемизированных тканях, что у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой будет активировать процессы вторичного ишемического повреждения мозга [Семченко В.В. и др., 1998; Алексеева Г.В. и др., 2002].

В последнее время при лечении церебральных ишемических повреждений с целью терапевтической гемодилюции используются препараты гидроксипроксиэтилкрахмала (инфукол, волекам, ХА- ЕС-стерил 6%, ГЕМОХЕС 6%, ХАЕС-стерил 10%). Первоначально при гематокрите более 0,4 в течение первого часа вводится 500 мл инфукола и 500 мл физиологического раствора

хлорида натрия 0,9%, при гематокрите менее 0,4 этот объем инфузионной терапии проводится в течение 2-х часов. В дальнейшем с целью терапевтической гемодилюции в сутки переливают около 1000 мл 6% инфузола и не менее 1000 мл кристаллоидных растворов [Федин А.П., Румянцева С.А., 2002].

Из других коллоидных растворов, не оказывающих отрицательного действия на гемостаз, могут быть рекомендованы производные желатины (желатиноль, модежель), производные полиэтиленгликоля (полиоксидин), декстраны (реополиглюкин и реомакродекс), альбумин.

Таким образом, целью включения в комплекс лечебных мероприятий больных с тяжелой черепно-мозговой травмой гемостазкорректирующей терапии является максимально возможное улучшение микроциркуляции головного мозга.

Предложенные в данной главе принципы гемостазкорректирующей терапии тяжелой черепно-мозговой травмы патогенетически обоснованы и позволяют воздействовать на ключевые патогенетические механизмы формирования и течения гемостазиопатии у лиц с тяжелыми травматическими повреждениями головного мозга. Они выделены с учетом конкретных лабораторных синдромов, характерных для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы, что, на наш взгляд, позволяет индивидуально, с учетом конкретной клинической ситуации, подойти к составлению планов гемостазкорректирующей терапии.

7.3. Алгоритм диагностики гемостазиологических нарушений и гемостазкорректирующей терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой

Коррекция системы РАСК является частью комплексного лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, а ее оптимальное проведение возможно только при сочетании с коррекцией других гомеостатических систем организма и соблюдении нижеследующих рекомендаций.

1. Провести комплекс диагностических мероприятий, включающих:
 - а) оценку сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (количество тромбоцитов, спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, активность фактора Виллебранда, тромбоцитарный фактор, антитромбогенный потенциал сосудистой стенки по методике И.И.Тютрина);
 - б) оценку коагуляционного звена гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена, активность антитромбина III плазмы);
 - в) оценку системы фибринолиза (эуглобулиновый фибринолиз, ХПа-зависимый фибринолиз);
 - г) определение маркеров внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза (ортофанантролиновый тест);
 - д) оценку вязкости крови (концентрация фибриногена, растворимые фибрин-мономерные комплексы, гематокритное число).
2. Определить на основании результатов проведенных анализов:
 - а) есть ли у данного пациента ДВС-синдром и его стадию (гипокоагуляция или разнонаправленные показатели коагуляционных тестов, тромбоцитопения, снижение концентрации АТ III и ФГ, повышение концентрации P₄ и РФМК);
 - б) каковы особенности и основные патогенетические механизмы нарушения гемостаза (синдром снижения тромборезистентности сосудистой стенки, повышения агрегационной активности тромбоцитов, активации коагуляционного звена гемостаза, повышения вязкости крови, снижения фибринолитической активности крови);
 - в) каковы резервные возможности системы гемостаза и каков возможный прогноз;
 - г) каковы возможности дифференцированной гемостазкорректирующей терапии с учетом конкретной клинической ситуации и патогенетических особенностей формирования гемостазиопатии.

3. Выбор на основании анализа индивидуальной клинической ситуации тактики лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой:

а) ситуация, при которой имеет место наличие только одного из вышеназванных лабораторных гемостазиологических синдромов (при тяжелой травме встречается редко) — гемостазкорректирующая терапия назначается для коррекции основного синдрома (на основании данных таблицы 6);

б) ситуация, при которой имеет место наличие нескольких или всех из вышеназванных лабораторных гемостазиологических синдромов (при тяжелой травме встречается чаще) - назначается комплексная гемостазкорректирующая терапия, направленная на улучшение реологических свойств крови, уменьшение степени повреждения эндотелия и восстановление антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, снижение агрегационной активности тромбоцитов, предотвращение активации коагуляционного каскада, восполнение системы первичных антикоагулянтов и факторов прокоагулянтного звена, снижение вязкости крови и повышение ее фибринолитической активности.

в) особое внимание необходимо уделять больным с прогностически неблагоприятным течением гемостазиопатии (патологический тип ответа сосудистой стенки на транзиторную ишемию, сопровождающийся снижением активности фактора Виллебранда в динамике, стабильно низкой активностью и/или снижением в динамике активности АТ-III, фибринолитической активности крови и количества тромбоцитов, стабильно высокой концентрацией и/или повышением в динамике концентраций РФМК и фибриногена в сочетании с состоянием гипокоагуляции) - развитие ДВС-синдрома и ПОН.

Поэтому у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде на первое место выступают мероприятия, направленные на восстановление микроциркуляции и предупреждение развития ДВС-синдрома. Начинать гемостазкорректирующую терапию необходимо сразу после остановки кровотечения и удаления гематомы на фоне интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии. В первые сутки посттравматического периода необходимо применение препаратов компонентной заместительной терапии, которые содержат естественные факторы про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза: переливание свежзамороженной гепаринизированной плазмы (нефракционированные гепарины), в дальнейшем - плазмотрансфузии по показаниям. Со вторых суток посттравматического периода целесообразно назначение низкомолекулярных гепаринов надропарин [фраксипарин], эноксапарин [клексан], дальтепарин [фрагмин], кливарин [ревипарин]) 1-2 раза в сутки с подкожными нефракционированных гепаринов по уровню коагуляции (АПТВ, ТВ).

Сочетание нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов имеет следующие преимущества. Отличительной чертой низкомолекулярных гепаринов является их высокая ингибирующая активность в отношении фактора Ха, ингибируются даже те молекулы Ха, которые связаны с тромбоцитами [Баркаган З.С., 2000]. Вместе с тем, нефракционированные гепарины обладают более выраженной ингибирующей активностью по отношению к фактору На, по сравнению с фракционированными гепаринами. В этих условиях назначение нефракционированных гепаринов призвано усилить антитромбиновый (Па) эффект антикоагулянтной терапии и, кроме того, связывание нефракционированных гепаринов с эндотелиоцитами позволяет рассчитывать на их ангиопротективный эффект [Баркаган З.С., 2000; Рускин В.В., 2001].

Учитывая, что при применении низкомолекулярных гепаринов реже развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения, к 7-12-м суткам, при условии снижения уровня тромбинемии и адекватной антикоагулянтной терапии (АПТВ, ТВ, РФМК), предпочтительнее перейти на монотерапию низкомолекулярными гепаринами [Тонконог В.Г., 1998].

На этом фоне назначаются гепариноиды (сулодексид) и препараты группы антиагрегантов (пентоксифиллин), реополиглюкин.

Сулодексид обеспечивает проведение антикоагулянтной терапии в условиях

тромбоцитопении, а также возможность его перорального приема по мере купирования острых проявлений гемостазиопатии [Баркаган З.С., 2000]. Этот препарат назначают по 600 ЛЕ внутримышечно однократно в сутки, с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ два раза в сутки. Длительность терапии зависит от конкретной клинической ситуации и динамики восстановления всех систем гемостаза.

Пентоксифиллин в острой фазе посттравматического периода назначают в/в в дозе 0,1-0,3 г в 250-500 мл изотонического раствора. Затем используют пероральный прием препарата (0,1 г 3 раза в сутки до 2-3 недель).

Вобэнзим, оказывая комплексный тромболитический, ангиопротективный, противоотечный и антифлогистический эффект, ограничивает проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ и тканевого детрита, улучшает рассасывание гематом и отеков, снижает проницаемость стенок сосудов, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, повышает снабжение ткани мозга кислородом и питательными веществами, нормализует течение воспалительного процесса, препятствует реализации системного воспалительного ответа организма. Широкий спектр действия вобэнзима позволяет рассматривать его как основной препарат профилактики вторичных нарушений гемостаза в отдаленном посттравматическом периоде. Препарат назначают за 40 мин до еды по 5-10 таблеток 3 раза в день запивая 200 мл воды. Поддерживающая доза - 3-5 таблеток 3 раза в день. Курс лечения определяется индивидуальным течением посттравматического периода и переносимостью препарата.

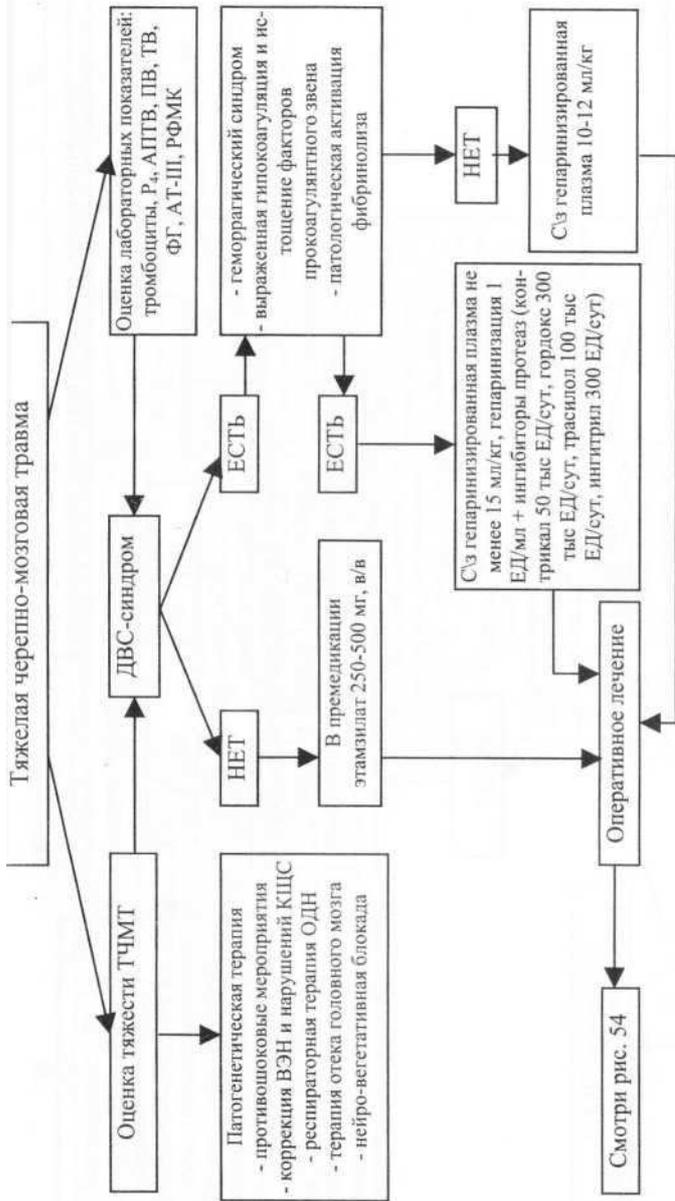
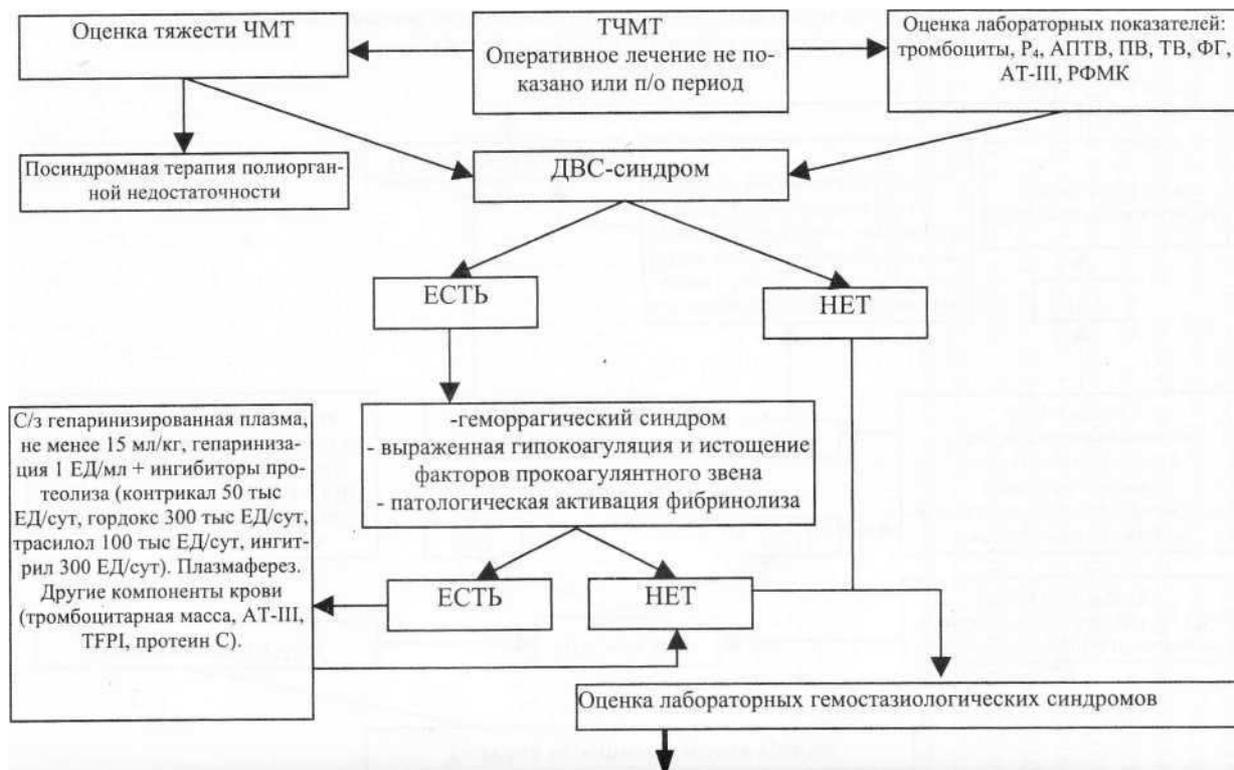


Рис. 53. Алгоритм коррекции гемостаза у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, требующих оперативного лечения.



Синдром снижения тромбозистентности сосудистой стенки	2. Пентоксифилин 200- 1200 мг/сут, в/в капельно в два приема	гепарин 10-12 тыс ЕД/сут, или	Синдром повышения вязкости крови	600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м
1. Сулодексид 600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м	3. Сулодексид 600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м	3. Низкомолекулярные гепарины:	1. Плазмаферез	4. Вобэнзим 7-10 драже 3 раза/сут
2. Пентоксифилин 200- 1200 мг/сут, в/в капельно в два приема	Синдром активации коагуляционного звена гемостаза, истощения факторов прокоагулянтного звена и первичных антикоагулянтов	надропарин(фраксипарин) 7,5-15 тыс МЕ/сут п/к; эноксапарин (клексан) 100-200 мг/сут, п/к; дальтепарин (фрагмин) 10-20 тыс МЕ/сут, п/к; кливарин (ревипарин) 1,75-3 тыс МЕ/сут, п/к	Эксфузия 50% ОЦП, замещение кристаллоидами, низкомолекулярными декстранами, препаратами гидроксипроксиэтилкрахмала, супернатантной плазмой	Синдром снижения фибринолитической активности крови
3. Вобэнзим 7-10 драже 3 раза/сут	1. Свежезамороженная гепаринизированная плазма и другие компоненты крови	4. Сулодексид 600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м	2. Гемодилюция 500 мл 6% инфукола +500 мл физ. раствора в течение 1-2 часов, в последующем в сутки не менее 1000 мл 6% инфукола и не менее 1000 мл кристаллоидов	1. Сулодексид 600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м
Синдром повышения агрегационной активности тромбоцитов	2. Нефракционированный	5. Плазмаферез - эксфузия 50- 70% ОЦП, замещение с/з гепаринизированной плазмой + кристаллоиды	3. Сулодексид	2. Вобэнзим 7-10 драже 3 раза/сут
1. Реополиглюкин 5-10 мл/кг/сут, в/в капельно		6. Ингибиторы протеаз: контрикал 50 тыс ЕД/сут, гордокс 300 тыс ЕД/сут, трасилол 100 тыс ЕД/сут, ингитрил 300 ЕД/сут		

Рис. 54. Алгоритм коррекции гемостаза у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, не требующих оперативного лечения, и в послеоперационном периоде у прооперированных больных.

Таблица 7

Принципы коррекции гемостаза при проведении нейрореабилитационных мероприятий у лиц, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму

Препараты и мероприятия	Острый период	Подострый период	Отдаленный период
Ангиопротекторы	- сулодексид (600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м) - пентоксифилин (200-1200 мг/сут, в/в капельно в два приема) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - пентоксифилин (400 мг 3 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - пентоксифилин (400 мг 3 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)
Антиагреганты	- реополиглокин (5-10 мл/кг/сут, в/в капельно) - пентоксифилин (200-1200 мг/сут, в/в капельно в два приема) - сулодексид (600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м)	- пентоксифилин (400 мг 3 раза/сут) - сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - тиклопидин (тиклид) (250 мг 2 раза/сут) - клопидогрель (плавике) (75 мг утром)	- пентоксифилин (400 мг 3 раза/сут) - сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - тиклопидин (тиклид) (250 мг 2 раза/сут) - клопидогрель(плавике) (75 мг утром)
Коррекция коагуляционного звена гемостаза	- свежезамороженная гепаринизированная плазма и другие компоненты крови - нефракционированный гепарин (10-12 тыс ЕД/сут, п/к), или - низкомолекулярные гепарины: • надропарин (фраксипарин) (7,5- 15 тыс МЕ/сут, п/к)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - низкомолекулярные гепарины: • надропарин (фраксипарин) (7,5-15 тыс МЕ/сут, п/к) • эноксапарин (клексан) (100-200 мг/сут, п/к) • дальтепарин (фрагмин) (10-20 тыс МЕ/сут, п/к)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут)

	<ul style="list-style-type: none"> • эноксапарин (клексан) (100-200 мг/сут, п/к) • дальтепарин (фрагмин) (10-20 тыс МЕ/сут, п/к) • кливарин (ревипарин) (1,75-3 тыс МЕ/сут, п/к) - сулодексид (600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м) - плазмаферез - ингибиторы протеаз: контрикал (50 тыс ЕД/сут), гордокс (300 тыс ЕД в сут), трасилол (100 тыс ЕД /сут), ингитрил (300 ЕД в сут) 	<ul style="list-style-type: none"> • кливарин (ревипарин) (1,75-3 тыс МЕ/сут, п/к) 	
Улучшение реологических свойств крови и снижение ее вязкости	- плазмаферез - гемодилюция - сулодексид (600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)	- плазмаферез и гемодилюция при неэффективности других мероприятий и выраженных микроциркуляторных нарушениях - сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза в сут)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)
Повышение фибринолитического потенциала крови	- сулодексид (600 ЛЕ 1 раз/сут, в/м) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)	- сулодексид (250 ЛЕ 2 раза/сут) - вобэнзим (7-10 драже 3 раза/сут)

В качестве основного средства детоксикации организма используется плазмаферез в сочетании с гипervолемической гемо- дилуцией на основе низкомолекулярных декстранов. Гемодилуция позволяет снизить вязкость крови, уровень фибриногена, агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию мозга [Попова Л.М., 1994; Томассино К., 1998; Потапов А.А. и др., 1999].

Вышеназванные мероприятия по коррекции гемостаза у больных с тяжелой травмой мозга необходимо проводить на фоне постоянного мониторинга за состоянием системы РАСК в сочетании с адекватной инфузионно-трансфузионной терапией, антигипоксической защитой, регуляцией энергетических потребностей и метаболизма мозга.

Конкретная тактика гемостазкорректирующей терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмы зависит от того, показано или не показано проведение оперативного вмешательства (рис. 53, 54).

В первом случае рекомендуется использование следующего алгоритма гемостазкорректирующей терапии (рис. 53). На основании конкретной клинической ситуации оценивается тяжесть черепно-мозговой травмы (уровень сознания, степень угнетения витальных функций), наличие факторов, провоцирующих развитие ДВС-синдрома и его клинических проявлений. По показаниям начинается посиндромная патогенетическая терапия (противошоковые мероприятия, респираторная терапия ОДН, коррекция водно-электролитных нарушений и нарушений кислотнощелочного состояния, терапия отека головного мозга, нейро-вегетативная блокада). Параллельно оцениваются лабораторные тесты, на основании которых может быть дано заключение о наличии ДВС-синдрома (гипокоагуляция или разнонаправленные показатели коагуляционных тестов - АПТВ, ПВ, ТВ; гипофибриногемия; тромбоцитопения; повышение концентрации P_4 ; снижение активности АТ-III; повышение концентраций ПДФ). По совокупности пусковых факторов, клинических проявлений и лабораторных данных, дается заключение о наличии ДВС- синдрома. При его отсутствии в схему премедикации включается этамзилат 250-500 мг внутривенно. Цель - уменьшение объема интраоперационной кровопотери. В том случае, если

ДВС- синдром диагностирован, но отсутствуют клинические проявления геморрагического синдрома, выраженная гипокоагуляция и истощение факторов прокоагулянтного звена (АПТВ, ПВ, ТВ, ФГ), то основу гемостазкорректирующей терапии составляет переливание, с высокой скоростью, свежемороженой гепаринизированной плазмы в объеме 10-12 мл/кг, гепаринизация нефракционированными гепаринами из расчета 1 ЕД/мл. Если имеются клинические проявления геморрагического синдрома, выраженная гипокоагуляция и истощение факторов прокоагулянтного звена, патологическая активация фибринолиза, то гемостаз- корректирующая терапия проводится переливанием (с высокой скоростью) свежемороженой гепаринизированной плазмы объемами не менее 15 мл/кг, а в тяжелых случаях до 1,5-2,0 литров, с добавлением к ней ингибиторов протеаз (гордокс - 300000 ЕД/сут, ингитрил - 300 ЕД/сут, контрикал - 100000 ЕД/сут, трасилол - 300000 ЕД/сут). Показания к проведению гемостазкорректирующей терапии ДВС-синдрома не должны служить поводом для отсрочки оперативного лечения. Высокий темп заместительной терапии свежемороженой плазмой, который показан в данной ситуации, позволяет начать трансфузию в ОРИТ или реанимационном зале и закончить ее в операционной.

Во втором случае (оперативное лечение не показано) и у прооперированных больных алгоритм действий при составлении плана гемостазкорректирующей терапии представлен на рис. 54. Как и в первом случае оценивается тяжесть черепно-мозговой травмы, наличие факторов, провоцирующих развитие ДВС- синдрома и его клинических проявлений, по показаниям проводится посиндромная патогенетическая терапия. Параллельно оцениваются лабораторные тесты, указывающие на диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. По совокупности пусковых факторов ДВС-синдрома, его клинических проявлений и лабораторных данных, дается заключение о наличии ДВС-синдрома. Если ДВС-синдром клинически проявляется геморрагическим синдромом, имеется выраженная гипокоагуляция и истощение факторов прокоагулянтного звена, патологическая активация фибринолиза, то основу терапии составляет переливание свежемороженой

гепаринизированной плазмы в сочетании с ингибиторами протеолиза. Схемы и дозы приведены выше. В данной ситуации, с целью элиминации из сосудистого русла индукторов активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, патологической активации фибринолиза, проводятся операции дискретного плазмафереза. Объем эксфузируемой плазмы составляет не менее 70% ОЦП, замещение в полном объеме проводится свежемороженой гепаринизированной плазмой с добавлением ингибиторов протеолиза. Назначение других компонентов крови (препараты АТ- III, протеин С, TFPI, концентрат тромбоцитов) проводится с учетом показателей конкретных лабораторных гемостазиологических методик (активность АТ-III и протеина С, концентрация тромбоцитов) с поправкой на степень активации коагуляционного каскада (АПТВ, ПВ, ТВ, РФМК).

Если ДВС-синдром не диагностирован, либо диагностирован, но не проявляется клинически геморрагическим синдромом, отсутствуют выраженная гипокоагуляция, истощение факторов прокоагулянтного звена и патологическая активация фибринолиза, то план гемостазкорректирующей терапии составляется с учетом выделенных лабораторных гемостазиологических синдромов, определяющих характер гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Препараты и дозы указаны на рис. 54.

Предложенные алгоритмы гемостазкорректирующей терапии патогенетически обоснованы и позволяют воздействовать на ключевые патологические механизмы формирования и течения гемостазиопатии у лиц с тяжелыми травматическими повреждениями головного мозга. Они разработаны с учетом конкретных лабораторных синдромов, характерных для острого посттравматического периода, что, на наш взгляд, позволяет индивидуально, с учетом конкретной клинической ситуации, подойти к лечению больного.

Основные направления гемостазкорректирующей терапии в подостром и отдаленном периодах после тяжелой черепномозговой травмы совпадают с таковыми в остром периоде (таблица 7). Для этих периодов характерен постепенный переход на пероральный прием препаратов,

уменьшение объема гемостаз-корректирующих мероприятий и уменьшение показаний для проведения инвазивных методик и манипуляций (гемодилуция, плазмаферез, переливание препаратов крови).

Отдельно следует остановиться на продленной терапии гепариноидами. Гиполипидемический эффект сулодексида, главным образом снижение концентрации триглицеридов, подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток субэндотелия в сочетании с его вазопротективными и гемостазкорректирующими свойствами позволяют рассчитывать на снижение темпа атерогенеза в сосудах очага посттравматического повреждения. Присущие для сулодексида гемостазкорректирующие эффекты (ангиопротективный, антиагрегационный, антикоагулянтный, фибринолитический) делают возможным избежать полипрагмазии при его назначении. Это позволяет рекомендовать применение сулодексида для длительной (не менее 4-6 месяцев в год) реабилитации у пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С развитием таких направлений медицины, как нейрореанимация, нейрореабилитация, внедрение более эффективных методов интенсивной терапии появились больные, перенесшие длительные ишемические состояния, осложненные после нейрохирургического вмешательства посттравматической энцефалопатией. В большинстве случаев развитие посттравматической энцефалопатии делает невозможным полноценное восстановление функций мозга и приводит либо к смерти, либо к стойкой инвалидизации больных. Значительную роль в формировании посттравматической энцефалопатии имеют первичные (эпизод травмы) и вторичные микроциркуляторные нарушения, связанные с дисфункцией и недостаточностью всех звеньев системы РАСК. Поэтому в настоящей монографии основное внимание уделено механизмам формирования и мероприятиям по предупреждению и коррекции гемостазиологических нарушений после тяжелой черепно-мозговой травмы и роли при этом сосудистого эндотелия.

Полученные результаты и анализ литературных данных позволили сделать следующие основные заключения по данной проблеме:

1. Для острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы характерно сочетание снижения антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и активации свертывающих систем крови, что является

основным патогенетическим механизмом нарушения физиологического равновесия между свертывающими и противосвертывающими системами крови.

2. Активация процессов гемокоагуляции в сочетании с истощением и депрессией противосвертывающих систем приводит к развитию ДВС-синдромов у 98,9% обследованных больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, патогенетическую сущность которых определяют следующие лабораторные гемостазиологические синдромы:

- снижение тромборезистентности сосудистой стенки,
- повышение агрегационной активности тромбоцитов,
- активация коагуляционного звена гемостаза,
- повышение вязкости крови,
- низкая фибринолитическая активность крови.

3. Развитие диссеминированного и регионарного (вокруг очага контузии, гематомы) внутрисосудистого свертывания крови приводит к блокаде церебрального микроциркуляторного русла микротромбами, нитями фибрина и клеточными агрегатами в перифокальной зоне. Все это запускает механизмы вторичного ишемического повреждения мозга, основными гемостазиологическими компонентами которого являются: снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, снижение фибринолитической активности крови и повышение ее вязкости.

4. Функциональные изменения системы регуляции агрегатного состояния крови при тяжелой черепно-мозговой травме сопровождаются нарушениями структурно-функциональной целостности сосудистого эндотелия и базальной мембраны, реактивными дистрофическими и некробиотическими процессами в сосудах первичного очага повреждения и перифокальной зоны, проявляющимися выраженной трансформацией их формы, поверхности, очаговой или тотальной деструкцией клеток, что является структурной причиной нарушения реологических свойств крови, способствует агрегации, сладжированию и тромбообразованию.

5. К прогностически неблагоприятным критериям течения гемостазиопатии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой следует отнести:

- патологический тип ответа сосудистой стенки на транзиторную

ишемию, сопровождающийся снижением активности FV в динамике,

- стабильно низкую активность и/или снижение в динамике активности АТ-III, фибринолитической активности крови и количества тромбоцитов,

- стабильно высокую концентрацию и/или повышение в динамике концентраций РФМК и ФГ, в сочетании с состоянием гипокоагуляции по данным коагуляционных тестов,

- преобладание выраженных деструктивных и некробиотических изменений сосудистого эндотелия.

6. Гемостазкорректирующая терапия в остром периоде после тяжелой черепно-мозговой травмы должна проводиться с учетом выделенных выше лабораторных гемостазиологических синдромов.

Таким образом, целенаправленная коррекция всех звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови в остром периоде после тяжелой черепно-мозговой травмы является обязательным патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения больных с травмой мозга. Это направление терапии требует дальнейшей разработки для решения таких проблем как длительность лечения, способы наиболее оптимального введения (парентерально, внутривенно, внутриартериально, в ткань мозга, в желудочки мозга) и сочетание уже существующих препаратов, а также поиск новых средств регуляции гемостаза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ В ТЕКСТЕ

АПТВ	-	активированное парциальное тромбопластиновое время
АТ-Ш	-	антитромбин Ш
БТП	-	бедная тромбоцитами плазма
ВЧД	-	внутричерепное давление
ГЭБ	-	гематоэнцефалический барьер
ДВС	-	диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
д/п	-	до проведения функциональной нагрузочной пробы с тран- зиторной ишемией ИААСС- индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки
ИАКАСС	-	- индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки
ИФАСС	-	индекс фибринолитической активности сосудистой стенки
ЛВС	-	локальное внутрисосудистое свертывание (крови)
ОТП	-	обогащенная тромбоцитами плазма
ПВ	-	протромбиновое время
ПТИ	-	протромбиновый индекс

ПОН	-	полиорганная недостаточность
п/п	-	после проведения функциональной нагрузочной пробы с транзиторной ишемией РАСК
		регуляции агрегатного состояния крови (система)
РФМК	-	растворимые фибринмономерные комплексы
ТВ	-	тромбиновое время
ТЧМТ	-	тяжелая черепно-мозговая травма
ФАТ	-	фактор активации тромбоцитов
ФГ	-	фибриноген
ХЗФ	-	ХПа-зависимый фибринолиз
ШКГ	-	шкала ком Глазго
ЭГФ	-	эуглобулиновый фибринолиз
FW	-	фактор Виллебранда
LT max	-	процент прироста светопропускания плазмы при определении степени агрегации тромбоцитов LT max Slope - процент прироста светопропускания плазмы при определении скорости агрегации тромбоцитов P3
		3 тромбоцитарный фактор свертывания крови, фосфолипидный компонент
P4	-	4 тромбоцитарный фактор свертывания крови, антигепариновый фактор
R max	-	средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении степени агрегации тромбоцитов R max Slope - средний радиус тромбоцитарных агрегатов при определении скорости агрегации тромбоцитов Pgl ₂ простациклин
SIRS	-	синдром системного воспалительного ответа
TFPI	-	ингибитор внешнего пути свертывания крови
TxA ₂	-	тромбоксан A ₂

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аграненко В.А. Принципы трансфузионной тактики и компонентной терапии // Клиническая трансфузиология. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. - С.80-120.
2. Аграненко В.А. Трансфузии концентратов тромбоцитов, лейкоцитов и плазмы // Клиническая трансфузиология. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. - С.120-197.
3. Акшулаков С.К., Непомнящий В.П. Актуальные вопросы изучения эпидемиологии острого черепно-мозгового травматизма и его последствий в республике Казахстан // Здравоохранение Казахстана. - 1993 - № 3. - С. 31-33.
4. Александров В.Н., Бобринская И.Г., Кармолин Л.Ф. Синдром диссеминированного свертывания крови и его значение при черепно-мозговой травме.

- М.: Медицина, 1992. - 249 с.
5. Алексеева Г.В., Гурвич А.М., Семченко В.В. Постреанимационная энцефалопатия (патогенез, клиника, профилактика и лечение): 2-е изд., доп. и перераб. - Омск: Омская областная типография, 2002. - 152с.
 6. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г. Структура и функции рецепторов тромбоцитов человека // Гематология и трансфузиология. - 1990. - №10. - С.25-29.
 7. Амчславский В.Г., Демчук М.Л., Сировский Э.Б., и др. Уровень средних молекул при эндогенной интоксикации у нейрохирургических больных // Вопросы нейрохирургии. - 1991. - №3. - С. 36-39
 8. Андреев А.А., Картавенко В.И., Голиков П.П. и др. Динамика перекисидации липидов и антиоксидантной системы у пациентов с тяжелой комбинированной травмой // Вопр. мед. хим. - 1998. - Т.44, N5. - С.485-493.
 9. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). - М.: Изд-во МГУ, 1979.-352с.
 10. Астахов А.А., Бубнова И.Д. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения. - Екатеринбург: УрО РАН, 2001. - 129 с.
 11. Бадалян Л.О. Защищая мозг // Медицинская газета. - 1990. - 1 авг.- №91.
 12. Байкеев Р.Ф. Теории иницирования внешней свертывающей системы крови // Казанский мед. журнал. - 1994. - Т.78, №3. - С.188-190.
 13. Балуда В.П. Значение простаглицлин генерирующей системы стенки сосудов в сохранении гемостатического гомеостаза // Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. - М.: Медицина, 1982. - С. 14-19.
 14. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдерг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980. - 436 с.
 15. Балуда М.В. Медикаментозная коррекция антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - Москва, 1993. - 54 с.
 16. Валунов О.А., Черненко В.Н., Михайлов В.А. Эффективность препарата сулодексид в восстановительном периоде больных перенесших мозговой инсульт // Сулодексид в клинике внутренних болезней: Сб научн. тр. - СПб., 2001. -С.17-18.
 17. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды.- М.: Изд-во РГМУ, 2000.-278 с.
 18. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. - М.: Ньюдиамед, 1998. - 56 с.
 19. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина, 1988. - 525 с.
 20. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение // Сулодексид в клинике внутренних болезней: Сб. научн. тр. - СПб., 2001. - С.36-39.
 21. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. - М.: Ньюдиамед, 2000. - 148 с.
 22. Баркаган З.С. Трансфузионная терапия нарушений гемостаза // Клиническая

трансфузиология. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. - С.417-445.

23. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома // Вестник интенсивной терапии. - 1991. - №2. - С. 10-12.

24. Баркаган З.С., Момот А.П. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. - Барнаул, 1998. - 126 с.

25. Белицер Н.В., Анищук М.Г., Позднякова Т.М. и др. Роль адгезивных белков и мембранных взаимодействий в процессах агрегации тромбоцитов // Вестн. АМН СССР. - 1991. - №10. - С. 45-50.

26. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акушерство и гинекология. - 1999. - №2. - С.37-41.

27. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. - М.: Медицина, 1979. - 167 с.

28. Боева Е.М., Гришина Л.П. Врачебно-трудовая экспертиза, социально-трудовая реабилитация инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы // Методические рекомендации для врачей ВТЭК. - 1991. - 22 с.

29. Бокарев И.Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии // Тер. архив. - 1992. - №10. - С. 101-105.

30. Бокарев И.П., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. - Киев: Здоровье, 1989. - 240 с.

31. Бусыгина О.Г. Эндогенный регулятор гуанилатциклазной активности тромбоцитов человека // Биохимия. - 1990. - №10. - С. 1812-1818.

32. Вашкинел В.К., Петров Н.М. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. — JL: Наука, 1982. - 88 с.

33. Вейнер В.Д. Неврология. - Бостон, 1998. - 456 с.

34. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. - К.: Наукова думка, 1988. - 317 с.

35. Войнов А.Ю. Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки и процессы гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме // Дисс. канд. мед. наук. - Кемерово, 2002. - 137 с.

36. Войнов А.Ю. Патогенетические принципы гемостазкорректирующей терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Здравоохранение Ямала. - 2002. - №1. - С. 18-23.

37. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Антитромбогенная активность сосудистой стенки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // Неврология Урала и Сибири. - 2000. - №1. - С.30-32.

38. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Гемостаз и сосудистый эндотелий при тяжелой черепно-мозговой травме // Бюл. СО РАМН. - 2002. - №3. - С.35-44.

39. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Задачи гемостазкорректирующей терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Актуальные вопросы базисной и клинической фармакологии: Сб. научн. тр. - Омск, 2002. - С.21-25.

40. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В., Заднепровский В.Н.

Антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // Новые технологии и особенности организации кардиохирургической помощи в условиях Севера: Материалы научно-практ. конф. - Сургут, 2000. - С. 14-17.

41. Володина А.В., Поздняков О.М. Электронномикроскопическое исследование капилляров в скелетной мышце после ее механического повреждения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1985. — Т. 100, N27. - С. 111-114.

42. Волосатое С.Н., Алексеева Г.В., Максимишин С.В., и др. Основные направления фармакологической защиты мозга при ишемии // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний. - Москва-Омск, 2000.-С. 375-379.

43. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. и др. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Терапевтический архив. - 1999. - №7. - С.5-12.

44. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. - М.: ГЭОТАР - Медицина, 2001. - 170 с.

45. Воробьев П.А. Прерывистый плазмаферез в интенсивной терапии // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - Барнаул. 1997. - 65с.

46. Воробьев П.А. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. - М.: Медицина, 1994. - 27 с.

47. Воробьев П.А., Дворецкий Л.И. Дифференциальная диагностика и лечение нарушений гемостаза: Учеб.-метод. пособие для врачей — М.: Медицина, 1992. - 28 с.

48. Вржец П.В., Верхуша В.В., Варфаламеев С.Д. Кинетика агрегации тромбоцитов // Докл. АН СССР. - 1990. - №3. - С.726-729.

49. Габассов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов *in vitro* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1989. - №10. - С. 437-439.

50. Габассов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. - 1989. -№10.-С. 15-18.

51. Гаврилов О.К. Физиологическая система регуляции агрегатного состояния крови // Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. - М.: Медицина, 1981.-С. 11-25.

52. Гаджиев М.Г. Комплексная терапия больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вопросы нейрохирургии. - 1990. - №2. - С.10-12.

53. Гайдар Б.В. Военная нейрохирургия. - СПб, 1998. - 352 с.

54. Ганнушкина И.В. Гемостазиологические изменения при редуцированном кровообращении в мозге // Актуальные проблемы гемостазиологии. - М.: Наука, 1981.-С. 197-203.

55. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. - М.: Медицина, 1974. - 200 с.

56. Гансбургский А.Н., Павлов А.В. Ангиодермальный эпителий. Эндотелий // Руководство по гистологии. В 2 т. Т I. - СПб.: СпецЛит., 2001. - , ISO-188.

57. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. - М., Практика, 1998. - 459 с.
58. Горбунов В.И. Иммунологические аспекты процессов адаптации и компенсации в остром периоде черепно-мозговой травмы // Вопросы нейрохирургии - 1992. - Т. 1. - С. 27-29.
59. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В. Иммунологический компонент в патогенезе прогрессивного течения закрытой черепно-мозговой травмы // Журн. невропатол. и психиатр. - 1991. - Т.91, №6. - С. 65-70.
60. Горбунов В.И., Лихтерман М.Б., Ганнушкина И.В. Иммунопатология травматической болезни головного мозга. - Ульяновск: Средневолжский научный центр, 1996. - 528 с.
61. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. - Киев: Здоровье, 1994. - 256 с.
62. Гурвич А.М. Введение к дискуссии // Отек головного мозга / Ред. Г.И. Мchedlishvili. - Тбилиси, 1986. - С.84-89.
63. Гуревич К.Я., Костюченко А.П. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической практике. - СПб., 1991. - 184 с.
64. Турина О.Ю., Куприянов В.В., Миронов А.О., Миронов В.А. Механизмы неоваскулогенеза и его регуляция во взрослом организме // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1985. - Т.88. — №1. - С. 9-24.
65. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001.-328 с.
66. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. - Омск: Из-во ОГМА, 2002. - 203 с.
67. Долгих В.Т., Шикунова Л.Г., Русаков В.В. и др. Роль нарушения метаболизма миокарда крысы и эндотоксемии в патогенезе постреанимационной кардиодепрессии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 1999. -№ 2. - С. 15-19.
68. Доровских Г.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике острой черепно-мозговой травмы // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний: Сб. науч. тр. - Москва-Омск: Омская областная типография, 2000. - Т. 2. - С. 393-398.
69. Евтушенко А.Я., Лисаченко Г.В. Основные принципы коррекции нарушений кровообращения в раннем постреанимационном периоде // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - № 5. - С. 35-38.
70. Есипова О.Г., Вознюк И.А., Онищенко Л.С. Терапевтическая коррекция изменений гематоэнцефалического барьера при церебральной ишемии// Сулодексид в клинике внутренних болезней: Сб. научн. тр. -СПб., 2001. - С.14-15.
71. Загребин А.М., Чучков В.М., Исаев А.В., Исаева И.А. Кровеносные капилляры интраорганных нервов скелетных мышц человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1986. - Т. 91. - №11. — С. 34-40.
72. Захарова М.Н., Завалишин И.А. Клинические аспекты патологии астроглии // Журн. невропатол. и психиатр. - 1997. - Т.97, N12. - С. 100-103.
73. Зенченко А.Г. Некоторые этиопатогенетические механизмы и особенности

динамики гидратации головного мозга на стороне сдавления внутримозговой гематомой // Матер, науч.-практ. конф. - Омск, 1998. - С. 39.

74. Зенченко А.Г., Щербаков П.Н., Данкевич Н.Г. Оптимизация диагностики и комплексного хирургического лечения больных с повторным сдавлением головного мозга // Матер, науч.-практ. конф. - Омск, 1998. - С. 44.

75. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. - М.: Медицина, 1989. - 256 с.

76. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. - Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1999.- 120 с.

77. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность // Медицина критических состояний (общие проблемы). - Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1995. - С. 147-210.

78. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбо- образования. - Казань: Фэн, 2000. - 364 с.

79. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. - Минск: Беларусь, 1991.-302 с.

80. Калишевская Т.М. Регуляция жидкого состояния крови и его свертывания. -М.: Медицина, 1982. - С.88-101.

81. Кариев М.Х. Инвалидность при черепно-мозговой травме // Актуальные вопросы черепно-мозговой травмы и другой ургентной патологии при повреждениях и заболеваниях нервной системы. - Красноярск, 1990. - С. 29-32.

82. Квинтицкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга. - Киев.: Здоровье, 1988. - 184 с.

83. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: Т1 / Под ред. А.Н. Коновалова - М.: Антидор, 1998. - 550 с.

84. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. - СПб.: Наука, 1994. - 234 с.

85. Колтовер А.Р., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. - М.: Медицина, 1975.-255 с.

86. Корячкин В.А., Страшнов В.И. Интенсивная терапия угрожающих состояний. - СПб., 2002. - 288 с.

87. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия - СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. -432 с.

88. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я. Терапевтическое использование растворов альбумина: мифы и реальность // Эфферентная терапия. - 1997. - Т.3, №3. - С.9-15.

89. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2000.-575 с.

90. Кравцов С.А. Интенсивная терапия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Автореф. дисс. ...доктора мед. наук. - Новосибирск, 2002.-32 с.

91. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.

92. Куц Н.В., Есипова О.Г., Янишевский С.Н. Сравнительная доплерографическая оценка эффективности вазоактивных препаратов при инсульте // Сулодексид в клинике внутрених болезней: Сб науч. тр. - СПб., 2001. - С. 16-17.

93. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2000. - 568 с.
94. Лебедев Э.Д., Поляков И.В., Могучая И.В. и др. Смертность при острой черепно-мозговой травме в Ленинграде и области // Нейроанестезиология и интенсивная терапия. - Л.: ЛНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1991. - С. 84-88.
95. Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В. Некоторые аспекты патогенеза и перспективы лечения полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология - 1995. - №2. - С.83-88.
96. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестн. интенсивной терапии - 1997, — №3. — С. 17-23.
97. Лемешенко В.А., Алиев М.А., Бекболотова А.К. Фактор активации тромбоцитов и микроциркуляторный гемостаз в условиях экологических и экспериментальных стрессов // Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях: - Тез. докл. II Всесоюз. конф. - Фрунзе, 1990. - С.204-207.
98. Лужников Е.А., Гольфарб Ю.С., Мусчелиус С.Г. Детоксикационная терапия: Руководство для врачей. - СПб.: Изд-во Лань, 2000. - 192 с.
99. Лукач В.Н. Системная воспалительная реакция и сепсис в акушерстве и гинекологии: диагностика, клиническая характеристика и интенсивная терапия // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - М.: 2001. - 40 с.
100. Лычев В.Г. Клиника диагностика и лечение ДВС-синдрома. - М.: Медицина, 1995. - 210 с.
101. Лысов В.А., Утешев Д.Б., Дюнов И.В. Лейкоцитарная регуляция системы гемостаза в норме и при патологии // Кардиология. - 1993. - №12. - С.75-78.
102. Мазуров А.В., Васильев С.А. Структура и функции мембранных гликопротеидов тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. — 1994. - №1. - С.29-34.
103. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. - М.: Триада-Х, 2002. - 496 с.
104. Максимишин С.В., Волосатое С.Н., Семченко В.В. Мороз В.В., Хижняк А.С., Поташов Д.Д. Коррекция нарушений микроциркуляции коры большого мозга белых крыс при ишемическом инсульте // Организация и пластичность коры больших полушарий головного мозга. - М.: НИИ мозга РАМН, 2001. - С. 50.
105. Малышев В.Д., Веденина И.В., Омаров Х.Т. Интенсивная терапия. - М.: Медицина, 2002. - 584 с.
106. Медведев Ю.А., Мацко Д.Е., Забродская Ю.М. Бифуркационная недостаточность артериального круга большого мозга (к проблеме происхождения бифуркационно-гемодинамических аневризм // Очерки по патологии нервной системы. - СПб, 1996. - С. 83-94.
107. Могучая О.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы среди взрослого населения, вопросы профилактики и научное обоснование организации лечебно-

профилактической помощи в крупном городе (на модели Санкт-Петербурга) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1993. - 23 с.

108. Момот А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов) // Автореф. дис. ... доктора мед. наук. - Барнаул, 1997. - 38 с.

109. Музлаев Г.Г., Новоселов Г.Н., Кондратьев Е.Н., Богомолов К.Н. Синдром эндогенной интоксикации при тяжелой черепно-мозговой травме // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №2. - С.68-70.

110. Мчедишвилл Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. - Л.: Наука, 1989. - 358 с.

111. Неговский В.А. Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. - М.: Медицина, 1987. - 480 с.

112. Неговский В.А., Мороз В.В. Актуальные вопросы реаниматологии // Анестезиология и реаниматология. -1999. -N 1. -С.6-9.

113. Немченко Н.С. Биохимические механизмы патогенеза тяжелой сочетанной травмы // Клин, медицина и патофизиология. - 1997. - №2. - С. 85 - 92.

114. Никифоров Б.М. Клинические лекции по неврологии и нейрохирургии.-СПб.: Питер, 1999.-344 с.

115. Николаенко Э.М. Состояние интенсивной терапии больных с острыми поражениями мозга. Реальность и перспективы // Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Материалы международного симпозиума. - М.: Медицина, 1994. - С.48-51.

116. Новиков В.С., ред. Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - 276 с.

117. Новикова Р.И., Черный В.П., Ермилов Г.И. Особенности изменений системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии // Вестн. интенсивной терапии. - 1999. - №4. - С.24-28.

118. Одинак М.М., Вознюк И.А., Кузнецов А.Н. Современные подходы к восстановлению церебрального кровообращения в остром периоде ишемического инсульта // Сулодексид в клинике внутренних болезней: Сб научн. тр. - СПб., 2001.-С.15-16.

119. Олешкевич В.Ф. Травмы головы и шеи. - Минск.: Беларусь, 1999. - 292с.

120. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М.: Медицина, 1995. - 224 с.

121. Пермяков Н.К., Хучуа А.В., Туманский В.А. Постреанимационная энцефалопатия. - М.: Медицина, 1986. - 240 с.

122. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов. - СПб, 1993. - 130 с.

123. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., Дубина М.В. Дисфункция эндотелия - ключевой фактор нарушений микроциркуляции // Вестн. Российской ВМА. - 1997. - №2.-С. 41-42.

124. Пикалов И.В. Клиническое значение мембранной и моноцитарной активации

свертывания крови в развитии ДВС-синдрома // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1995. - 24 с.

125. Погорелов Ю.В. Гистогематические барьеры: Руководство по гистологии. В 2 т. Т. I. - СПб.: СпецЛит., 2001. - С. 465-493.

126. Позднякова Т.М., Белицер Н.В. Взаимодействие фибрина с тромбоцитами // Успехи совр. биологии. - 1990. - №2. - С. 267-283.

127. Поль Робертсон Р. Метаболиты арахидоновой кислоты и их роль в медицине // Внутренние болезни. - М, 1993. - Т.2. - С. 339-347.

128. Попова Л.М. Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы // Вестн. интенсивной терапии. - 1994. - № 2. - С. 4-9.

129. Погапов А.А., Амчславский В.Г., Гайтур Э.И., Парфенов А.Л., Островский А.Ю., Филимонов Б.А. Основные принципы интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. - 1999. - № 1. С. 71-76.

130. Редькин Ю.В., Соколова Т.Ф., Пастухов В.В. Иммунопатогенез травматической болезни. - Омск: Из-во Омского гос. ун-та, 1993. - 250 с.

131. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. - СПб., 1993. -352 с.

132. Ромаданов А.П. Клинико-морфологическая характеристика ушибов головного мозга у больных различных возрастных групп // Вопросы нейрохирургии. - 1990. - №1. - С.35-36.

133. Румянцев А.Г. Клиническая трансфузиология. - М.: Медицина, 1998. - 575 с.

134. Рускин В.В. Тромбозы в кардиологической практике. - М., СПб.: Изд-во Бинум - Невский диалект, 2001. - 125 с.

135. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. - М.: Медицина, 1994. -368 с.

136. Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы. - Минск, 1990. - 104 с.

137. Светлов С.И., Серебрянный В.Л. Фактор активации тромбоцитов: биохимические и патофизиологические аспекты // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1989. - №1. - С.72-75.

138. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза тромбоцитов: значение гема в регуляции ферментативной активности, роль фермента в агрегации тромбоцитов // Биохимия. - 1994. - №3. - С. 325-339.

139. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемодиализации. - Л.: Медицина, 1985. - 271 с.

140. Семенов В.Н., Гурвич А.М. Неврология терминальных состояний // Вестн. Рос. АМН. - 1994. — №1. - С. 15-20.

141. Семченко В.В., Доровских Г.Н., Степанов С.С., Максимишин С.В., Щербаков П.Н., Пилипенко Т.П. Структурно-функциональная характеристика мозга человека при очаговых повреждениях по данным комплексного морфологического исследования // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: Сб. науч. тр. - Томск, - 2002. - Вып. 2. - С.67-68.

142. Семченко В.В., Доровских Т.Н., Щербаков П.Н., Степанов С.С., Пилипенко Т.П., Говорова Н.В. Морфо-функциональная оценка зоны пенумбры головного мозга при очаговых повреждениях // Тез. докл. 4-го съезда физиологов Сибири. - Новосибирск, 2002. - С. 256-257.
143. Семченко В.В., Мишин Г.В., Новицкий Н.А. и др. Нейрореабилитация. Постгипоксические энцефалопатии (фундаментальные, клинические и организационные аспекты) // Реаниматология на рубеже XXI века: Матер. меж- дунар. симпоз. - М.: НИИ общей реаниматологии РАМН, 1996. - С. 365-366.
144. Семченко В.В., Повилайтите П.Е., Степанов С.С., Щербаков П.Н. Перифокальная зона при черепно-мозговой травме как потенциальный источник развития дополнительных повреждений мозга // Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: Матер. всерос. конф. - Новокузнецк, 2003. - С. 165-170.
145. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. - Омск: Омская областная типография, 1999. —448 с.
146. Семченко В.В., Щербаков П.Н. Структурно-функциональные проявления отека-набухания неокортекса при повторном сдавлении головного мозга // IV Международная конференция по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения 2002». - СПб., 2002. - С.318-319.
147. Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., Вельских А.Н. Синдром последовательных органических повреждений у пациентов в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология - 1998. - №2 - С. 27-30.
148. Скоромец Т.А. Гемодинамические механизмы вторичного повреждения головного мозга в остром периоде тяжелой и среднетяжелой черепномозговой травмы // Нейрохирургия. - 2001. - №1. - С. 18-22.
149. Соколова Т.Ф., Турок Н.Е., Степанов С.С. Цитоархитектоника лимбического мозга и иммунологическая реактивность организма при политравме // Морфология. - 2002. - Т. 121, №2-3. - С. 147.
150. Соколова Т.Ф., Турок Н.Е., Хижняк А.С., Говорова Н.В. Нейро- глио-сосудистые взаимоотношения в энторинальной коре белых крыс в по- сттравматическом периоде // IV Международная конференция по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения 2002». - СПб., 2002. - С.268.
151. Спригинс Д. Неотложная терапия: Практик. рук.: Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР - Медицина, 2000. - 336 с.
152. Старченко А.А., Хлуновский А.Н. Концепция болезни поврежденного мозга в клинической реаниматологии // Материалы международного симпозиума «Реаниматология на рубеже XXI века». - М.: Медицина, 1996. - С.168-170.
153. Сусла Г.М., Мазур Г., Кунньон Р.Е. Фармакотерапия неотложных состояний. Пер. с англ. - М., СПб.: Изд-во БИНОМ - Невский Диалект, 1999. - 633 с.
154. Схоль-Энгберте А.Д. Влияние аденозина на рецепторноопосредованную регуляцию функциональной активности тромбоцитов человека // Автореф. дис... канд. биол. наук. - СПб., 1992. -23 с.
155. Томассино К. Водно-электролитный баланс у нейрохирургического

больного // Освежающий курс лекций «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии», - Архангельск, 1998. - С.210-213.

156. Тонконог В.Г. Нежелательные эффекты высокомолекулярных гепаринов у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра: Сб. научн. тр. - Омск, 1998. - С.91-93.

157. Турок Н.Е., Соколова Т.Ф., Степанов С.С., Хижняк А.С. Лимбическая система мозга белых крыс при тяжелой политравме// Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: Сб. науч. тр. - Томск, 2002.-Вып. 2.-С.71-72.

158. Тютрин И.И. Тромбоопасность в клинической онкологии. Диагностика и коррекция. - Томск, 1987. - 208 с.

159. Умарова Х.С. Черепно-мозговой травматизм у взрослого населения г. Ташкента//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1991.-21 с.

160. Усенко Л.В., Клагуленко Е.Н. Различные способы защиты головного мозга от гипоксии и их роль в лечении и профилактике неврологических нарушений у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Клинические аспекты постгипоксических энцефалопатий. Реабилитация коматозных и посткоматозных больных: Матер. научно-практ. конф. - 1992. - С.66-68.

161. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.

162. Ферстрате М., Фермилен Ж. Гемостаз: Пер. с франц. - М.: Медицина, 1984.-310 с.

163. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с франц. - М.: Медицина, 1986. - 336 с.

164. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга. Методологические основы / Под редакцией В.А.Хилько. - СПб.: Изд-во Лань, 1999. - 256 с.

165. Хэм А., Кормак Д. Гистология: Пер.с англ. - М: Мир, 1983. - Т.3. - С.163-237.

166. Черний В.П., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность. - К.: Здоровье, 2001. - 425 с.

167. Черний В.П., Городник Г.А. Роль синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе травматической болезни головного мозга // Бюл. знеболованя і штенсивна терапя. - 1998. - №3(4). - С. 50-54.

168. Черний В.П., Городник Г.А., Григоренко А.П. Актуальные проблемы острой церебральной недостаточности / Под. Ред. Р.И. Новиковой. - Донецк: Наука, 1994. - 117 с.

169. Черний В.П., Кабанько П.П., Кузнецова И.В. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях. - К.: Здоровье, 2000. - 208 с.

170. Черний В.П., Кардаш А.М., Городник Г.А., Дроботько В.Ф. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга. - К.: Здоровье, 1997. - 228 с.

171. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Москва, 1984. - 156 с.
172. Чурляев Ю.А. Особенности течения, диагностики и лечения ДВС-синдрома у реанимационных больных с черепно-мозговой травмой // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - Новосибирск, 1997. -48 с.
173. Чурляев Ю.А., Афанасьев А.Г. Некоторые аспекты обмена в легких молочной кислоты // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - №5. - С.5-6.
174. Чурляев Ю.А., Епифанцева И.Н., Агафонова Н.В. Клинико-патогенетические варианты ДВС-синдрома у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - №3. - С.35-37.
175. Чурляев Ю.А., Лычев В.Г., Епифанцева И.Н. Диагностика и лечение ДВС-синдрома у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. - 1995 - №2. - С.29-32.
176. Чурляев Ю.А., Лычев В.Г., Павленко А.А. О возможных нарушениях механизма фибринолиза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №1. — С.37-39.
177. Чурляев Ю.А., Лычев В.Г., Павленко А.А. Состояние системы гемостаза у больных с легочными осложнениями при тяжелой черепно-мозговой травме // Вестн. интенсивной терапии. - 1997- №3. - С.43-45.
178. Шанин Ю.Н., Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Герасимов С.М. Особенности легочной патологии при тяжелой черепно-мозговой травме // Вопросы нейрохирургии. - 1987. -№1. — С.3-6.
178. Шишкова А.С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации // Клинико-лабораторная диагностика предтром- боза и тромботических состояний: Сб. научн. тр. - СПб., 1991 - С. 38-51.
179. Шифман Ф.Дж. Патофизиология крови: Пер: с англ. - СПб.: Невский-Диалект, 2000. - 448 с.
180. Шляпников С.А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсиса при тяжелой механической травме // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук.-СПб, 1994.-41 с.
181. Шмидт Р.Ф., Теве Г. Физиология человека: Пер: с англ. - М.: Мир, 1985. - Т.1. Нервная система. - 272 с.
182. Щербаков П.Н. Новый метод диагностики сдавления головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы // Матер. 3-го съезда нейрохирургов РФ. - СПб., 2002. - С. 731.
183. Щербаков П.Н., Семченко В.В., Степанов С.С. Структурные изменения неокортекса при повторном сдавлении головного мозга // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: Сб. науч. тр. - Томск, 2002. - Вып. 2. - С.77-78.
184. Ярцев В.В., Непомнящий В.П., Акшулаков С.К. Основные эпидемиологические показатели острой ЧМТ среди городских жителей (отраслевая научно-техническая программа)//Вопросы нейрохирургии - 1995-№ 1. - С. 37-40.

185. Adams J.H. Guidelines for the management of severe Head Injury Brain Trauma Foundation. - San Francisco, USA, 1995. - P. 692-694.
186. Adelson P.D., Whalen M.J., Kochanek P.M. Blood brain barrier permeability and acute inflammation in two models of traumatic brain injury in the immature rat: a preliminary report // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. - 1998. - V.71. -P. 104-106.
187. Albayrak S., Zhao Q., Siesjo B.K., Smith M.L. Effect of transient focal ischemia on blood-brain barrier permeability in the rat: correlation to cell injury // *Acta Neuropathol. (Berl)*. - 1997. - V.94, N2. - P.158-163.
188. Ayata C., Ropper A.H. Ischaemic brain edema // *J. Clin. Neurosci*. - 2002. -V.9,N2. -P. 113-124.
189. Bazan N.G., Rodriguez de Turco E.B., Allan G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression // *J. Neurotrauma*. - 1995. - V.12, N5. - P.791-814.
190. Beaumont A., Marmarou A., Hayasaki K. et al. The permissive nature of blood brain barrier (BBB) opening in edema formation following traumatic brain injury // *Acta Neurochir. Suppl.* -2000. - V.76. - P.125-129.
191. Beer R., Franz G., Schopf M. Expression of Fas and Fas ligand after experimental traumatic brain injury in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* -2000. -V. 20, N4. - P.669-677.
192. Berman R.F., Verweu B.H., Muizelaar J.P. Neurobehavioral protection by the neuronal calcium channel blocker ziconotide in a model of traumatic diffuse brain injury in rats // *J. Neurosurgery*. -2000. - V.93, N5. - P.821-828.
193. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis // *Coron. Artery. Dis.* - 1999. - V. 10, №4. - P.241-256.
194. Bloom A.L. Physiology of Blood Coagulation // *Haemostasis*. - 1990. - V.20, №1. - P. 14-29.
195. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Quantitative structural changes in white and gray matter 1 year following traumatic brain injury in rats // *Acta Neuropathol. (Berl)*. -2002. - V.103, N6. - P.607-614.
196. Burger R., Vince G.H., Meixensberger J., Roosen K. Bilateral monitoring of CBF and tissue oxygen pressure in the penumbra of a focal mass lesion in rats // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. - 1998. - V.71. - P.157-161.
197. Chen X.H., Meaney D.F., Xu B.N. Evolution of neurofilament subtype accumulation in axons following diffuse brain injury in the pig // *J Neuropathol. Exp. Neurol.* - 1999. - V.58, N6. - P.588-596.
198. Chen Y, Constantini S, Trembovler V. et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits // *J. Neurotrauma*. - 1996. - V.13, N10. - P.557-568.
199. Chiarugi V., Ruggiero M., Porciatti F. et. al. Cooperation of heparin with other angiogenetic effectors // *Int. J. Tissue React.* - 1986. - V.8, №2, P. 129-133.

200. Choi D.W. Excitotoxic cell death // *J. Neurobiol.* - 1992. - V.23, N9. - P. 1261-1276.
201. Choi D.W. Ischemia-induced neuronal apoptosis // *Curr. Opin. Neurobiol.* - 1996. - V.6, N5. - P.667-672.
202. Choi D.W., Hartley D.M. Calcium and glutamate-induced cortical neuronal death // *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* - 1993. - V.71. - P.23-34.
203. Choi D.W., Koh J.Y. Zinc and brain injury // *Annu. Rev. Neurosci.* - 1998. - V.21. - P.347-375.
204. Choi D.W., Rothman S.M. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic- ischemic neuronal death // *Annu. Rev. Neurosci.* - 1990. - V.13.-P. 171-182.
205. Choi DW. Calcium and excitotoxic neuronal injury // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1994. - V. 15, N747. - P. 162-171.
206. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death // *Trends Neurosci.* - 1995. - V.18, N2. - P.58-60.
207. Christman C.W., Grady M.S., Walker S.A. et al. Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans // *J. Neurotrauma.* - 1994. - V.11, N2. - P. 173-186.
208. Dos-Santos W.L., Rahman J., Klein N., Male D.K. Distribution and analysis of surface charge on brain endothelium in vitro and in situ // *Acta Neuropathol. Berl.* - 1995. - V.90, №3. - P.305-311.
209. Dunn-Meynell A.A., Levin B.E. Histological markers of neuronal, axonal and astrocytic changes after lateral rigid impact traumatic brain injury // *Brain Res.* - 1997. - V.761, N1. - P. 25-41.
210. Engelborghs K., Verlooy J., Van Reempts J. et al. Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury // *J Neurosurgery.* - 1998. — V89, N5. - P.796-806.
211. Ernst E Hemorheologische Parameter bei Raucher nach Wobenzym - gabe. Forschungslabor der Klinik fur Physikalische Medizin. - Der Universitat Munchen, 1988. - S.127-138.
212. Ernst E. Veranderung blutrheologischen kenngrößen durch oral eingenommenes Wobenzym. Hamorheologischen Forschungslabor der Klinik fur Physikalische Medizin der Universitat Munchen, 1988. - S.54-73.
213. Faraci F.M. Endothelium derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation // *Neurosurgery.* - 1993. - V.33, №3. - P.648 - 658.
214. Frerichs K.U. Neuroprotective strategies in nature-novel clues for the treatment of stroke and trauma // *Acta Neurochir. Suppl (Wien).* - 1999. - V. 73. - P.57-61.
215. Frontczak-Baniewicz M., Olszewska H., Gadamski R. et al. Alterations in rat's brain capillaries in a model of focal cerebral necrosis // *Exp. Toxicol. Pathol.* -2000. - V.52, N1. - P.77-85.
216. Gahm C., Holmin S., Mathiesen T. Nitric oxide synthase expression after human brain contusion // *Neurosurgery.* -2002. - V.50, N6. - P. 1319-1326.
217. Garmeliet P., Collen D. Gene targeting and gene transfer studies of the plasminogen/plasmin system: implication in thrombosis, hemostasis, neointima formation, and atherosclerosis // *FASEB J.* - 1995. - V.9, №7. - P.934-938.
218. Garsia J., Anderson M. Circulatory disorders and their effects on the

- brain. // Textbook of Neurology / Ed. R. Davis. - 1992. - P.621-718.
219. Giese H., Mertsch K., Blasig I.E. Effect of MK-801 and U83836E on a porcine brain capillary endothelial cell barrier during hypoxia // *Neurosci. Lett.* - 1995,- V. 191, №3. - P. 169-172.
220. Goldsmith H.L., Turitto V.T. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: Basic principles and applications. International Committee on Thrombosis and Haemostasis Report - Subcommittee on Rheology of the International Committee on the Thrombosis and Haemostasis // *Thrombosis. Haemost.* - 1986. - V.55. - P.415-435.
221. Goonasekera C.D., Dillon M.I. Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension // *Pediatr. Nephrol.* - 1998. - V.12, N8. - P.676-689.
222. Gordon I.L., Pearson J.D. Biology of the vascular endothelium // *Haemostasis and Thrombosis* - Eds. Bloom A.L., Thomas D.P., Churchill Livingstone, 1987. - P.303-311.
223. Guggenbischler I.P. Untersuchungen zur Beeinflussung des Gerinnungsgeschehens mit Wobenzym in vivo. Universitäts - Insburg: Rinderklinik, 1988. - S.143-150.
224. Guggenbischler I.P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombosbildung und Trombolyse. - *Med. Welt*, 1988. - Bd.39. - S.277.
225. Hannay H.J., Feldman Z., Phan P. et al. Validation of a controlled cortical impact model of head injury in mice // *J Neurotrauma.* - 1999. - V. 16, N11. -P. 1103-1114.
226. Harris B.H., Gelfand J.A. The immune response to trauma // *Semin. Pediatr. Surg.* - 1995. - V.4, N2. - P.77-82.
227. Hausmann R., Betz P. The time course of the vascular response to human brain injury an immunohistochemical study // *Int. J. Legal Med.* -2000. - V.113, N5.-P. 288-292.
228. Haynes W.G., Webb D.J. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease // *J. Hypertens.* - 1998. - V.16, N4. - P. 1081.
229. Herczeg L., Gorombey S., Vaszily M. Morphological damage to the central nervous system (CNS) following open heart surgery // *Forensic Sci. Int.* - 1996,-V. 79, N2. - P.103-111.
230. Holmin S., Mathiesen T. Intracerebrale administration of interleukin - 1 delta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic oedema // *J. Neurosurgery.* - 2000. - V. 921. - P. 108-120.
231. Holmin S., Soderlund J., Biberfeld P., Mathiesen T. Intracerebral inflammation after human brain contusion // *Neurosurgery.* - 1998. - V. 42, N2. — P.291-298.
232. Iadecola C. Mechanisms of cerebral Ischemic damage. // *Cerebral Is Ed. Wolfgang Walz.* New Jersey, Totowa: Humana Press. - 1999. - P.3-33.
233. Kanayama G., Takeda M., Morihara T. et al. Temporal and regional profiles of cytoskeletal protein accumulation in the rat brain following traumatic brain injury // *Psychiatry Clin. Neurosci.* - 1997. - V. 51, V3. - P. 157-165.
234. Katayama J., Katayama T., Taubokawa T. Effects of platelet activating factor antagonist on hemodynamic depression in cerebral pericontusion areas // *J. Neurotrauma* - 1997. - V.14, N4. - P.264.
235. Katoh H., Shima K., Nawashiro H. et al. Selective hippocampal damage to hypoxia after mild closed head injury in the rat // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* - 1998.-V.71.-P.247-249.

236. Katsura K., Rodriguez de Turco E.B., Kristian T. et al. Alterations in lipid and calcium metabolism associated with seizure activity in the postischemic brain // *J. Neurochem.* -2000. - V.75, N6. - P.2521-2527.
237. Kishida A., Akatsuka Y., Yanagi M. et al. In vivo and ex vivo evaluation of the antithrombogenicity of human thrombomodulin immobilized biomaterials // *ASAIO J.* - 1995. - V.41, N3. - P.369-374.
238. Kleef R., Bovbjerg D. Selektive modulation of cell adhesion molecules on lymphocytes by proteolytic enzymes.- *Insburg.*, 1996. Bd 14. - P.74-91.
239. Kleine M.-W., Pabst H. Die Wirkung einer oralen Enzymtherapie auf experimentell erzeugte Hamatome // *Forum Prakt. u. Allgemeinärztes*, 1988. - Bd.27.-P.42.
240. Koc R.K., Kurtsoy A., Pasaoglu H. et al. Lipid peroxidation and oedema in experimental brain injury: comparison of treatment with methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E // *Res. Exp. Med. (Berl)*. - 1999. - V.199, N1. - P.21-28.
241. Kristian T., Gido G., Kuroda S. et al. Calcium metabolism of focal and penumbral tissues in rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion // *Exp. Brain Res.* - 1998.-V. 120, N4. - P. 503-509.
242. Kristian T., Siesjo B.K. Calcium in ischemic cell death // *Stroke*. - 1998. -V.29, N3. - P.705-718.
243. Kristian T., Siesjo B.K. Calcium-related damage in ischemia // *Life Sci.* - 1996.-V.59, N5-6.-P. 357-367.
244. Kristian T., Siesjo B.K. Changes in ionic fluxes during cerebral ischaemia // *Int. Rev. Neurobiol.* - 1997. - V.40. - P. 27-45.
245. Lampl Y., Fleminger G., Gilad R. et.al. Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke // *Stroke*. - 1997,- V.28, №10.-P.1951-1955.
246. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities // *Brain Res. Rev.* -2002. -V. 39, N1. - P.55-73.
247. Lewen A., Matz P., Chan P.H. Free radical pathways in CNS injury // *J. Neurotrauma*. - 2000. - V.17, N10. - P.871-890.
248. Lin C.N., Flowng S.L., Liu W.J. et al. The significance of immunosuppression and hormonal alteration in neurotraumatology // *Kao Hsiung I IIsueh Ko Hsueh Tsa Chih*. - 1992. - V.8, N4. - P. 202-212.
249. Lip G.Y., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders // *Cardiovasc. Res.* - 1997. - V.34, №2. - P.255-265.
250. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* - 1997. - V.20, N11.-P. 11-13.
251. Marino P.L. Интенсивная терапия: пер. с англ. доп. // гл. ред. А.И.Мартынов - М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. - 639 с.
252. Marmarou A., Fatouros P.P., Barzo P. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients // *J. Neurosurg.* - 2000. - V.93, N2. - P. 183-193.
253. Melossi L., Lamberti G.F., Beatrice M., Poccardi G. Alterations in immune competence

in outcome of coma following severe head trauma // *Acta Neurol* (Napoli). - 1991. - V.13, N4. - P.386-390.

254. Mesenge C., Verrecchia C., Charriat-Marlangue C. et al. Contribution of NO/ONOO-pathway to the deleterious effect of traumatic brain injury in mice // *Drug Discov. Today*. -2000. - V. 5, N9. - P.432-433.

255. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology // *Ann. N.Y. Acad. Sei.* - 1997. - V.811, N10. -P.60-67.

256. Moreno-Flores M.T., Bovolenta P., Nieto-Sampedro M. Polymorphonuclear leukocytes in brain parenchyma after injury and their interaction with purified astrocytes in culture // *Glia*. - 1993. - V. 7, N2. - P. 146-157.

257. Nagata K., Nakase IT, Kakizaki T. et al. The effect of brain compression under venous circulatory impairment // *Neurol. Res.* - 2000. - V.22, N7. - P. 713-720.

258. Niess C., Grauel U., Toennes S.W., Bratzke H. Incidence of axonal injury in human brain tissue // *Acta Neuropathol.* (Berl). -2002. - V.104, N1. - P.79-84.

259. O'Neil B.J., McKeown T.R., DeGracia D.J. et al. Cell death, calcium mobilization, and immunostaining for phosphorylated eukaryotic initiation factor 2- alpha (eIF2alpha) in neuronally differentiated NB-104 cells: arachidonate and radical-mediated injury mechanisms // *Resuscitation*. - 1999. - V.41, N1. - P.71-83.

260. Phillips L.L., Reeves T.M. Interactive pathology following traumatic brain injury modifies hippocampal plasticity // *Restor. Neurol. Neurosci.* - 2001. - V. 19, N3-4.-P. 213-235.

261. Plateel M., Dehouck M.P., Torpier G., Hypoxia increases the susceptibility to oxidant stress and the permeability of the blood - brain barrier endothelial cell monolayer// *J. Neurochem.* - 1995. - V.65, N5. - P.2138-2145.

262. Pluta R., Lossinsky A.S. Early blood-brain barrier changes in rat following transient complete cerebral ischemia induced by cardiac arrest // *Brain Res.* - 1994,- V.633, N3.-P.41-52.

263. Pousset F. Cytokines as mediators in the central nervous system // *Biomed Pharmacother.* - 1994. - V. 48, N10. - P. 425-431.

264. Raghupathi R., Graham D.I., McIntosh T.K. Apoptosis after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. - 2000. - V.17, N10. - P.927-938.

265. Rollins S., Perkins E., Mandybur G., Zhang J.H. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes // *Brain Res.* - 2002. - V.945, N1. - P. 41-49.

266. Rose M.E., Huerbin M.B., Melick J. et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury // *Brain Res.* - 2002. -V.943, N 1, - P. 15-22.

267. Rosenberg G.A. Ichemie brain edema // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1999. - V.42, №33. - P.209-216.

268. Sanders M.J., Dietrich W.D., Green E.J. Behavioral, electrophysiological, and histopathological consequences of mild fluid-percussion injury in the rat // *Brain Res.* -2001. - V. 904, N1. - P. 141-144.

269. Schwab M., Bauer R., Zwiener U. The distribution of normal brain water content in Wistar rats and its increase due to ischemia // *Brain Res.* - 1997. - V.749, N1. - P.82-87.

270. Shapira Y., Talmor D., Artru A.A. et al. Effects of closed head trauma and

lipopolysaccharide on body temperature, brain tissue water content, and PGE2 production in rats // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* - 1998. - V.10, N2. - P. 94-100.

271. Shohami E., Gati I., Beit-Yannai E. et al. Closed head injury in the rat induces whole body oxidative stress: overall reducing antioxidant profile // *J. Neurotrauma.* - 1999. - V.16, N5. - P.365-376.

272. Siesjo B.K. Basic mechanisms of traumatic brain damage // *Ann. Emerg. Med.* - 1993. - V.22, N6. - P.959-969.

273. Siesjo B.K., Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1989. - V. 9, N2. - P. 127-140.

274. Siesjo B.K., Elmer E., Janelidze S. et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure // *Acta Neurochir Suppl.* - 1999. - V.73. - P.7-13.

275. Siesjo B.K., Katsura K., Kristian T. The biochemical basis of cerebral ischemic damage // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* - 1995. - V.7, N1. - P. 47-52.

276. Siesjo B.K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 1996. - V.13, N3. - P.247-268.

277. Siesjo B.K., Zhao Q., Pahlmark K. et al. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage // *Ann. Thorac. Surg.* - 1995. - V.59, N5. - P.1316-1320.

278. Simon B.C., Noll B., Maisch B. Endotheliale Dysfunktion eine Bestandsaufnahme und Ansätze zur Therapie // *Herz.* - 1999. - V.24, №1. - P.62-71.

279. Streichbahn P.E. Resorption von oral verabreichten Enzymen // *In.: Systemische Enzymtherapie.* - Wien, 1988. - S.156-187.

280. Szatkowski M., Attwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: two phases of glutamate release by different mechanisms // *Trends Neurosci.* - 1994. - V.17, N9. - P.359-365.

281. Szumanska G., Mossakowski M.J., Januszewski S. Changes in the activity of alkaline phosphatase and adenylate cyclase in the brain vascular network in experimental postresuscitation syndrome // *Neuropatol. Pol.* - 1988. - V.26. - P.335-357.

282. Talmor D., Merkind V., Artru A.A. et al. Treatments to support blood pressure increases bleeding and/or decreases survival in a rat model of closed head trauma combined with uncontrolled hemorrhage // *Anesth. Analg.* - 1999. - V.89, N4. - P.950-956.

283. Talmor D., Shapira Y., Artru A.A., et al. 0.45% saline and 5% dextrose in water, but not 0.9% saline or 5% dextrose in 0.9% saline, worsen brain edema two hours after closed head trauma in rats // *Anesth. Analg.* - 1998. - V.86, N6. - P.1225-1229.

284. Tong W., Igarashi T., Ferriero D.M., Noble L.J. Traumatic brain injury in the immature mouse brain: characterization of regional vulnerability // *Exp. Neurol.* - 2002. - V. 176, N1. - P. 105-116.

285. Trembovler V., Beit-Yannai E., Younis F. et al. Antioxidants attenuate acute toxicity of tumor necrosis factor-alpha induced by brain injury in rat // *Interferon Cytokine Res.* - 1999. - V. 19, N7. - P.791-795.

286. Vagnozzi R., Marmarou A., Tavazzi B. et al. Changes of cerebral energy metabolism

and lipid peroxidation in rats leading to mitochondrial dysfunction after diffuse brain injury // *J. Neurotrauma*. - 1999. - V.16, N10. - P.903-913.

287. Vaz R., Sarmiento A., Borges N. et al. Effect of mechanogated membrane ion channel blockers on experimental traumatic brain oedema // *Acta Neurochir (Wien)*. - 1998. - V.140, N4. - P.371-374.

288. Whalen M.J., Carlos T.M., Kochanek P.M., Heineman S. Blood-brain barrier permeability, neutrophil accumulation and vascular adhesion molecule expression after controlled cortical impact in rats: a preliminary study // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. - 1998. - V.71. - P.212-214.

289. White B.C., Grossman L.I., O'Neil B.J. e.a. Global brain ischemia and reperfusion // *Ann. Emerg. Med.* - 1996. - V.27, N5. - P.588-594.

290. White B.C., Sullivan J.M. Apoptosis // *Acad. Emerg. Med.* - 1998. - V.5, N10. - P. 1019-1029.

291. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *J. Neurol. Sci.* -2000. - V. 179, N1-2.-P. 1-33.

292. Word J.L., Beker D.P. Head trauma // *Textbook of critical Care / Eds. W.C. Schoemaker, W.L. Thompson, P.R. Holbrook.* - Philadelphia: WB Saunders, 1996.-V.10.-P.926.

293. Xu B.N., Yabuki A., Mishina H. et al. Pathophysiology of brain swelling after acute experimental brain compression and decompression // *Neurosurgery*. - 1993. - V.32, N2. - P. 289-296.

294. Yu S.P., Canzoniero L.M., Choi D.W. Ion homeostasis and apoptosis // *Curr. Opin. Cell Biol.* -2001. - V. 13, N4. - P.405-411.

295. Zhang J., Benveniste H., KJitzman B., Piantadosi C.A. Nitric oxide synthase inhibition and extracellular glutamate concentration after cerebral ischemia/reperfusion // *Stroke*. - 1995. - V.26, N2. - P.298-304.

296. Zhang X., Chen J., Graham S.H. et al. Intranuclear localization of apoptosis-inducing factor (AIF) and large scale DNA fragmentation after traumatic brain injury in rats and in neuronal cultures exposed to peroxynitrite // *J. Neurochem.* -2002. - V.82, N1. - P. 181-191.

297. Zimmerman J.E., Knaus W.A. et al. Severity stratification and outcome prediction for MOF// *World J. Surg.* - 1996. - V.20, N4. - P.401-405.

298. Zipfel G.J., Babcock D.J., Lee J.M., Choi D.W. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium // *J. Neurotrauma*. - 2000. - V.17, N10.-P.857-869.

Оглавление:

Введение	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ...	
Глава 2. СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ И СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ	17
2.1.....	
Антиагрегационная функция сосудистого эндотелия	18
2.2.....	
Антикоагуляционная функция сосудистого эндотелия.....	21
2.3.....	
Фибринолитическая функция сосудистого эндотелия	22
2.4. Тромбогенные свойства сосудистого эндотелия и механизмы их реализации.....	24
2.5.....	
Синдром внутрисосудистого свертывания крови	29
Глава 3. СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	33
3.1. Методы оценки системы регуляции агрегатного состояния крови.....	33
3.2.....	
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	36
3.3.....	
Коагуляционный гемостаз.....	49
3.4.....	
Система фибринолиза	54
3.5.....	
Вязкость крови	56
3.6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при тяжелой черепно-мозговой травме	58
3.7. Прогностические критерии течения и исхода гемостазиопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы	60
Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕННОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ..	63
4.1.....	
Магнитно-резонансно-томографическая характеристика	63
4.2. Синдром эндогенной интоксикации в развитии посттравматического повреждения головного мозга.....	67

4.3.	72
Состояние гидратации вещества головного мозга.....	72
4.4. Ультраструктура гемокapилляров и морфологические основы нарушения церебральной микроциркуляции	73
Глава 5. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОСОСУДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТТРАВМАТИ- ЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	94
Глава 6. ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ И СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ	107
Глава 7. ГЕМОСТАЗКОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	113
7.1. Общие принципы профилактики и лечения гемостазиопатий.....	113
7.2. Основные направления коррекции гемостазиологических нарушений.....	116
7.3. Алгоритм диагностики гемостазиологических нарушений и гемостазкорректирующей терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	126
Заключение	140
Список сокращений.....	143
Список литературы	144

CONTENTS

Introduction	4
Chapter 1. MODERN ASPECTS OF A PATHOGENESIS OF TRAUMATIC BRAIN DAMAGE.	8
Chapter 2. REGULATION SYSTEM OF A MODULAR STATUS OF BLOOD AND VASCULAR ENDOTHELIUM	17
2.1.	18
Anti-aggregation function of vascular endothelium.....	18
2.2.	21
Anti- coagulation function of vascular endothelium.....	21
2.3.	22
Fibrinolytic function of vascular endothelium.....	22
2.4. Thrombogenic behaviour of vascular endothelium and mechanisms of its realization	24
2.5.	29
Syndrom of intravascular blood coagulation	29
Chapter 3. REGULATION SYSTEM OF BLOOD MODULAR STATUS IN THE ACUTE PERIOD AFTER A SERIOUS CRANIOCEREBRAL TRAUMA.....	33
3.1. Methods of the rating of a blood modular status regulation system.....	33
3.2.	36
Vascular-thrombocytes hemostasis	36
3.3.	49
Coagulation hemostasis.....	49
3.4.	54
System of a fibrinolysis.....	54
3.5.	56
Viscosity of a blood	56
3.6. Syndrom of intravascular blood coagulation at under serious craniocerebral trauma 58 3.7. Prognostic criteria of course and outcome hemostasis disfunction in the acute period of a serious craniocerebral trauma.....	60
Chapter 4. THE STRUCTURALLY FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE DAMAGED BRAIN IN THE ACUTE PERIOD AFTER A SERIOUS CRANIOCEREBRAL TRAUMA.....	63
4.1.	63
Magnetic resonance imaging.....	63
4.2. Endogenic intoxication syndrom in the development of post- traumatic brain damage	67
4.3.	72
Status of brain substance hydration	72
4.4. Haemocapillary metastructure and morphological bases	

of infringement of cerebral microcirculation.....	73
Chapter 5. ROLE OF HEMOSTASIS INFRINGEMENTS AND OF MICROVESSELS ENDOTHELIUM STRUCTURALLY FUNCTIONAL CHANGES IN A PATHOGENY POST- TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY	94
Chapter 6. LUNGS PATHOLOGY AND REGULATION SYSTEM OF A BLOOD MODULAR STATUS IN THE PATIENTS WITH A SERIOUS CRANIOCEREBRAL TRAUMA 107	
Chapter 7. HEMOSTASIS CORRECTION THERAPY IN THE ACUTE PERIOD AFTER A SERIOUS CRANIOCEREBRAL TRAUMA	113
7.1. General principles of prophylaxis and treatment of hemo-sta- siopathy	113
7.2. Basic directions of hemostasis infringements correction	116
7.3. Algorithm of hemostasis infringements diagnostic and hemo- stasis correction therapy of the patients with a serious craniocerebral trauma.....	126
Conclusion	140
List of abbreviations.....	143
List of literature.....	144