

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

***Садова Валентина Алексеевна***

канд. мед. наук, доцент

ФГБОУ ВПО «Уральский государственный  
университет физической культуры»

врач-невролог

ООО «СОНАР»

г. Челябинск, Челябинская область

***Шкаредных Виктор Юрьевич***

врач-рентгенолог, заведующий отделением

рентгенологии ГБУЗ ОКБ №3,

аспирант

ФГБОУ ВПО «Уральский государственный  
университет физической культуры»

г. Челябинск, Челябинская область

***Сумная Дина Борисовна***

д-р мед. наук, профессор

ФГБОУ ВПО «Уральский государственный  
университет физической культуры»

врач-невролог

ООО «СОНАР»

г. Челябинск, Челябинская область

### **ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО- МОЗГОВЫХ ТРАВМ (БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ)**

*Аннотация:* показана целесообразность использования исследования ФР и провоспалительных цитокинов в различных гуморальных средах у пациентов в остром периоде ЧМТ для прогноза течения заболевания, а также повышения уровня ранней диагностики и прогнозирования отека головного мозга.

**Ключевые слова:** *черепно-мозговая травма, отёк головного мозга, цитокины, ферритин.*

#### *Актуальность*

В настоящее время в связи с высоким темпом урбанизации и технизации современного общества происходит неуклонный рост нейротравмы.

Несмотря на проводимые в мире широкомасштабные исследования и накопленный за последние годы колоссальный опыт лечения больных с травматическими поражениями мозга, показатели летальности при данной патологии не только не снижаются, но и имеют тенденцию к росту. Прогноз и течение травматической болезни головного мозга определяется острым периодом, в нем возникает наибольшее количество разнообразных осложнений, обуславливающих высокую летальность и инвалидизацию больных, среди которых особое место занимает отек головного мозга.

Современные технические достижения в области патофизиологии, нейроиммуноэндокринологии, биохимии позволят глубже проникнуть в механизм патогенеза течения травматической болезни мозга, а также в механизмы развития отека головного мозга [41].

Патологический процесс, возникающий в мозге в ответ на механическое повреждение, является эволюционно выработанной тканевой реакцией, несущей в своей природе все признаки воспаления [9, 22, 26, 28, 30, 32, 33].

В патогенезе острого периода ЧМТ (черепно-мозговой травмы) большое значение имеет динамика выработки про- и противовоспалительных факторов, к которым относят цитокины, белки теплового шока, гормоны, биологически активные вещества [7-10, 22-24, 27, 37-40].

Как показали многочисленные исследования, интенсификация свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов наблюдается при развитии общего неспецифического адаптационного синдрома (стресса), т. е. практически при большинстве острых заболеваний и состояний, включая травму, в том

числе и отек головного мозга, связанный с травматическим повреждением головного мозга [1, 2, 11-21, 25- 34, 43].

Сегодня стало очевидным, что образование свободных радикалов является одним из универсальных патогенетических механизмов различных вариантов повреждения клетки, и в том числе играет большую роль в остром периоде черепно-мозговых травм [3, 11, 12, 14, 15, 17].

Общеизвестно, что практически любая клетка активирует синтез белков теплового шока в ответ на повреждение. Одним из них является обладающий противовоспалительными, защитными свойствами ферритин (ФР) [2, 6].

Ферритин обладает способностью связывать железо, присутствие которого в клетке инициирует и катализирует свободнорадикальные процессы, в том числе перекисное окисление липидов биомембран, и обладает ярко выраженным антирадикальным эффектом, реализующимся разными способами (кроме способности связывать свободное железо  $Fe^{2+}$   $Fe^{3+}$ , он снижает уровень  $OH^\circ$ ) [35, 36, 42].

Клиническую значимость определения ФР в гуморальных средах организма при инфекционной патологии, нарушениях коронарного и мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме отмечали многие исследователи [4, 29, 31].

Это обусловлено объективным представлением об эффективности функционирования противовоспалительной и антиоксидантной системы при данном виде патологии [42, 44, 45].

Но доказательная медицина требует создания чувствительных, общедоступных и информативных тестов для прогнозирования течения данной патологии и контроля над эффективностью проводимой терапии.

Баланс про- и противовоспалительных гуморальных факторов является одним из патогенетических механизмов, определяющих течение и исход ЧМТ, в том числе, и развития такого грозного осложнения острого периода ЧМТ как отек головного мозга [4, 5, 13, 16, 18, 19, 21, 25].

Выявление иммуно-биохимических, клинических, компьютерно-томографических признаков отека головного мозга является актуальной проблемой

неврологии, нейрохирургии, лучевой диагностики, биохимии и иммунологии и представляет особый интерес при черепно-мозговой травме (ЧМТ).

#### *Цель исследования*

Определение ранних иммуно-биохимических признаков развития отека головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы.

#### *Организация исследования*

Клинико-иммуно- биохимический и КТ анализ проведен у 238 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени. Исследование включало общепринятые клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и рентгенография) и лабораторные показатели. Количественное измерение уровня IL-1 (и IL-6 в сыворотке крови и ликворе) осуществлялось методикой твердофазного хемотропного иммуноанализа.

Количественное измерение уровня ФР в гуморальных средах осуществлялось методикой твердофазного хемотропного иммуноанализа.

#### *Результаты и их обсуждение*

Во всех обследованных группах пациентов независимо от локализации травматического поражения головного мозга первые признаки перифокального отека головного мозга обнаруживались уже через 24-48 часов после ЧМТ (у 238 человек) и достигали максимальной выраженности к 4-8 суткам (159 человек).

При денситометрии во время проведения КТ у таких пациентов выявлялись очаги неоднородно повышенной (65-75 Н) плотности – плотности свежих свертков крови и пониженной (от 18 до 28 Н) плотности – плотности отечной и/или размозженной ткани мозга.

При отеке головного мозга с явлениями дислокации отмечалась высокая степень коррелятивной зависимости между выраженностью данных изменений и степенью повышения содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови ( $r$ = от 0,75 до 0,76) и, наиболее выражено, в ликворе ( $r$ = от 0,78 до 0,81).

Была также отмечена активизация процессов выработки ФР начиная со срока альтерации тканей – с первых часов и суток после травмы. При этом уровень повышения значений ФР тем выше, чем значительнее объем повреждения тканей.

Уровень содержания ферритина в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости у пациентов нарастал в динамике первого месяца с максимальным подъемом на 8-14 сутки. Это сопровождается значительным улучшением в этот период показателей церебральной гемодинамики и микроциркуляции, уменьшением явлений отека головного мозга, регрессом общемозговой и значительным уменьшением выраженности очаговой неврологической симптоматики.

Прогностическим критерием неблагоприятного течения заболевания можно считать раннее (на 1-3 сутки) и достоверное снижение ФР ниже нормы во всех изучаемых нами биологических жидкостях.

Причина этого заключается в том, что избыточное образование свободных радикалов, вызванное травмой, особенно первично инфицированной (открытой), подавляет синтез металлопротеидов.

Его снижение бесспорно свидетельствует о напряжении и недостаточности антиоксидантных систем. И повышение содержания ФР позднее (с 5-7-х суток) после «задержки в дебюте после травмы», видимо, недостаточно для ингибирования процессов ПОЛ.

В то время как умеренное повышение и последующее (в течение месяца) восстановление концентрации ФР в сыворотке крови, спинномозговой жидкости свидетельствует об адекватной реакции этой системы защиты на травматическое повреждение и способствует более благоприятному течению заболевания.

Исследование уровня ФР в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости при ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде выявило диагностическую и прогностическую значимость и корреляционную зависимость степени повышения концентрации ФР сыворотки крови и еще более значимо в спинно-мозговой жидкости со степенью мозгового повреждения, а также наличием и выраженностью отека головного мозга.

Эта закономерность прослеживается и при клиническом исследовании пациентов: при более значительной тяжести общего состояния пациентов выше значения ФР во всех исследованных биологических средах.

При отеке головного мозга с явлениями дислокации отмечалась высокая степень коррелятивной зависимости между выраженностью данных изменений и степенью повышения содержания ФР в сыворотке крови (возрастает по сравнению с нормой в 4,56 раз) и, наиболее выражено, в ликворе (повышается по сравнению с нормой в 157,93 раза), что вероятнее всего свидетельствует о его локальной продукции в головном мозге. Это доказывается также тем, что максимальный подъем содержания ФР в крови при тяжелых ушибах головного мозга по сравнению с нормой в 3 раза, а в ликворе в это же время он увеличивается в 45 раз.

#### *Заключение*

Четко прослеживалась прямая коррелятивная зависимость между увеличением выраженности отека головного мозга с качественным и количественным нарастанием степени выраженности КТ «маркеров» объемного воздействия и ростом провоспалительных цитокинов и металлопротеидов во всех гуморальных средах, наиболее значительно – в ликворе.

При отеке головного мозга с явлениями дислокации отмечалась высокая степень коррелятивной зависимости выявлена между выраженностью данных изменений и степенью повышения содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови и, наиболее выражено, в ликворе.

Исследование ферритина в различных гуморальных средах организма (сыворотке крови, спинно-мозговой жидкости) в динамике острого периода ЧМТ показало, что уровень ФР во всех исследуемых гуморальных средах при неосложненном течении травмы отражает интенсивность и направленность протекания восстановительных процессов в посттравматическом периоде.

Уровень синтеза ферритина, как одного из белков теплового шока, может выступать как фактор прогноза течения заболевания, свидетельствующий о мобилизации внутриклеточных защитных белков. Наглядно отмечается отчетливая

динамика изменения его уровня по мере выздоровления больного в сторону его снижения и нормализации.

В результате проведенных исследований было высказано предположение о том, что мозговая ткань имеет автономную продукцию ферритина. Это подтверждается коррелятивными связями тяжести черепно-мозговой травмы и показателями ферритина не только в сыворотке крови, но наиболее значимо в спинномозговой жидкости.

В остром периоде ЧМТ целесообразно использовать исследование ферритина в различных гуморальных средах, для прогноза течения заболевания, а также повышения уровня ранней диагностики и прогнозирования отека головного мозга.

Целесообразно продолжить исследование иммунно-биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования течения поражений головного мозга объемного характера, сопровождающихся отеком.

### ***Список литературы***

1. Бобырев В.Н., Почернява В. Ф., Стародубцев С. Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами // Эксперим. и клин. фармакология, 1994. – Вып. 57(1). – С. 47 – 54.
2. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия – К.:Морион, 2004. – 160С.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Обыночная Е.Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике / Consilium medicum. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – Т.5, №9. – С. 23-25.
4. Кучин Д.Г., Сумная Д.Б. Прогностическое значение металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) в остром периоде черепно-мозговой и сочетанной (черепно-лицевой) травмы // Актуальные проблемы медицинской науки и профессионального образования: материалы конф., посвященной 25-летию УГ-МАДО. – Челябинск, 2005. - Т.2. – С. 104-106.

5. Кучин Д.Г., Сумная Д.Б., Львовская Е.И., Садова В.А. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и дисбаланс в системе ПОЛ – АОС в остром периоде черепно-мозговых травм (ЧМТ) // Материалы восьмой международной крымской конференции «Оксидативный стресс и свободнорадикальные патологии». – Судак, 2012. – С. 43.

6. Кучин Д.Г., Садова В.А., Львовская Е.И., Держинский Н.В., Сумная Д.Б. Свободнорадикальное окисление липидов и белков в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травме (СЧМТ) // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т.13, №1. – С. 77.

7. Лисяный Н.И. «Местная» иммунная система головного мозга // Физиологический журнал. – 1988. – №2. – С. 112 – 117.

8. Лисяный Н.И. Некоторые иммунологические проблемы вторичных иммунодефицитов // Иммунология. – 1990. – №5. – С. 75.

9. Лисяный Н.И. Иммунная система головного мозга: за и против // Нейроиммунология: Материалы XI всероссийской конференции. – Санкт – Петербург:СПб, 2002. – С. 156-158.

10. Лисяный Н.И., Семенова В.М., Бельская Л.Н., Любич Л.Д. Стволовые нервные клетки и антигенспецифическая терапия рассеянного склероза // Нейроиммунология – 2003. – Т.1, №2. – С. 84.

11. Львовская Е.И., Садова В.А., Держинский Н.В., Сумная Д.Б. Состояние процессов липидной пероксидации в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 22, №6 [182]. - С. 82 – 84.

12. Львовская Е.И., Садова В.А., Держинский Н.В., Сумная Д.Б. Прогностическое значение изменения состояния свободно-радикального окисления (СРО) в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) // Материалы восьмой международной крымской конференции «Оксидативный стресс и свободно-радикальные патологии». – Судак, 2012. – С. 45.



13. Садова В.А., Львовская Е.И., Сумная Д.Б. Некоторые аспекты нейроиммунохимических особенностей межполушарной асимметрии в остром периоде ЧМТ // Нейроиммунология. - 2007. – Т5, №2. – С. 100-101.

14. Садова В.А., Львовская Е.И., Бельская Г.Н., Сумная Д.Б. Нарушение процессов липидной пероксидации как аспект нейрхимических особенностей межполушарной асимметрии в остром периоде ЧМТ // Неврологический вестник. - 2008.- Т.Х., Вып. 4.- С. 130 – 133

15. Садова В.А., Львовская Е.И., Сумная Д.Б. Содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов при право- и левополушарных повреждениях при черепно-мозговых травма // Патогенез. - 2008. – Т.6, №3. – С. 84-85

16. Садова В.А., Кучин Д.Г., Сумная Д.Б. Мозговая межполушарная асимметрия и иммуно-биохимические показатели в остром периоде сочетанных травм // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №2 (25) – С. 126-127.

17. Садова В.А. Львовская Е.И., Сумная Д.Б. Содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов при черепно-мозговой травме в различных биологических средах // Вестник Южно-Уральского государственного университета. - Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2009. – №27[160]. – С. 81-83.

18. Садова В.А. Львовская Е.И., Сумная Д.Б. Клинико-иммунологическое значение явления межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговой травмы // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 22, №6 [182]. – С. 79-81.

19. Садова В.А., Бельская Г.Н., Львовская Е.И., Сумная Д.Б. Межполушарная асимметрия цитокинового ответа в остром периоде ушибов головного мозга средней тяжести // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н.Новгород, 2012. - С. 596.

20. Садова В.А., Львовская Е.И., Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Шкаредных В.Ю., Сорвилов И.В. Состояние свободнорадикального окисления в свете явлений межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм // Аллергология и иммунология – 2013 – Том 14, № 2. – С. 112

21. Садова В.А., Сумная Д.Б., Львовская Е.И. Явления межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговой травмы (клинико-иммунологическое значение) // Актуальные проблемы подготовки и сохранения здоровья спортсменов: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры спортивной медицины и физической реабилитации (г. Челябинск, 20 декабря 2013г.) / Под ред. Е.В. Быкова. – Челябинск: УралГУФК, 2013. – 656 С. - С. 448-453

22. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. Мозг – один из центральных органов иммунной системы // International Journal on immunorehabilitation. – 1995. – №1. – P.10-17.

23. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина – Здоровье. – 2003. – 239 С.

24. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунологич. – 2003. – Т.4, №2. – С. 5 – 14.

25. Сумная Д.Б. Динамика про и противовоспалительных факторов периферической крови и спинно-мозговой жидкости в остром периоде черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. – 2003. – №4. – С. 11-15.

26. Сумная Д.Б. Гуморальные факторы периферической крови и спинно-мозговой жидкости в остром периоде черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. - 2003. - Т.1, №2.-С. 142-143.

27. Сумная Д.Б., Сумная В.А., Чернов С. В. Функциональная асимметрия мозга и цитокиновый ответ при черепно-мозговой травме // Нейроиммунология. – 2003. – Т.1, №2. – С. 143-144.

28. Сумная Д.Б., Козель А.И., Попов Г.К. Нейроиммунноэндокринные взаимодействия в остром периоде черепно-мозговой травмы // Физиология и патология иммунной системы. Int. J. on Immunorehabilitation, 2004. – V.6, №1. – P.182 – 183.

29. Сумная Д.Б. Автономность мозга и роль белка теплового шока ферритина в антиоксидантной защите в остром периоде черепно-мозговой травмы // Аллергология и иммунология. – 2004.- Т.5, №1. – С. 36-37

30. Сумная Д.Б., Попов Г.К., Сумная В.А. Особенности нейроиммунноэндокринного реагирования в остром периоде черепно-мозговой травмы // Дизрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология): тез. докл. III Российского конгресса по патофизиологии с международным участием. Москва (9-12 ноября). – М., 2004. – С. 108-109.

31. Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Львовская Е.И., Садова В.А. Участие провоспалительных цитокинов, лактогенных гормонов и белка теплового шока ферритина в нейроиммунных и гормональных механизмах регуляции в остром периоде черепно-мозговой (ЧМТ) и черепно-лицевой (ЧЛТ) травмы // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конф. с международным участием, посвященная 80-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб, 2005. – С. 236 – 237

32. Сумная Д.Б., Садова В.А., Бельская Г.Н., Львовская Е.И. Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т.7, №4. – С. 27-31

33. Сумная Д.Б., Садова В.А., Шкаредных В.Ю., Кучин Д.Г., Кузнецов Н.Ю., Львовская Е.И. Роль биохимических маркеров в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы // 7th International Scientific Conference “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches”: Papers of the 7th International Scientific Conference. December 16, 2013, Stuttgart, Germany. 162 p. – P.32-34.

34. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И., Кучин Д.Г., Шкаредных В.Ю., Сорвилов И.В., Кузнецов Н.Ю., Атманский И.А. Иммуно-биохимический мониторинг в остром периоде черепно-мозговых (ЧМТ) и сочетанных (СТ) травм // Аллергология и иммунология. - 2014 – Том 15, №2 – С. 147.

35. Шкаредных В.Ю., Садова В.А., Сумная Д.Б. Оценка динамики изменения содержания ферритина в периферической крови и ликворе при отеке головного мозга и воспалительных осложнениях после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т.13, №1. – С. 76.

36. Шкаредных В.Ю., Садова В.А., Сумная Д.Б., Кучин Д.Г. Ферритин в периферической крови и ликворе при отеке головного мозга в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм // Аллергология и иммунология – 2013. – Том 14, № 2. – С. 111-112.

37. Berczi I., Nagy E. Immune – endocrine interactions // Molecular and Cellular Endocrine Pathology / Ed.: L. Stefanescu, H. Sasano, K. Kovacs. – Chapman and Hall, 2000. – P. 425 – 456.

38. Berczi I., Gorczynski M. New foundation of biology // Neuroimmune biology / Ed.: L. Matera, R. Rapaport, I. Berczi. – Elsevier Amsterdam – London – New York – Oxford – Paris – Shannon – Tokyo, 2001. – Vol. 1. – P. 3 – 45.

39. Berczi I., Szentivanyi A. Growth and Lactogenic Hormones // Neuroimmune Biology / Ed.: L. Matera, R. Rapaport, I. Berczi. – Elsevier Amsterdam – London – New York – Oxford – Paris -Singapore – Tokyo, 2002. – Vol.2. – P. 3 – 27.

40. De Benedetti F., Bozzola M. Reciprocal interactions between the GH/IGF-1 system and cytokines // Neuroimmune biology / Ed: L. Matera, R. Rapaport, I. Berczi – Elsevier Amsterdam -London – New York – Oxford – Paris – Shannon-Tokyo. – 2002 – Vol. 2 – P.27 – 35.

41. De Deyne C, De Jongh R. Euro-Neuro 1998 survey on the management of severe head injury // Europ. J. Anaesth. -2000. – №.18. – P. 3 – 5.

42. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // J. Lipid Res. – 1993. -№34. – P. 2135-2145.

43. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. – 1984. – P.1396-98
44. Krinsky N.L. Membrane antiixidants // Ann. NY. Acad. Sci. – 1988. -№551. – P. 17-33.
45. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma // In: Sies H. ed Oxidative stress: oxidants and antioxidants. – London: Academic Press. – 1991. – P.213-243.