

Л.А. Дзяк, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, К.В. Мізякіна, к.м.н., О.О. Шульга, д.ф.н., В.М. Сук, кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО Дніпровського державного медичного університету

# Захист мозку з посттравматичними бойовими ушкодженнями

**Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є складною мультидисциплінарною медичною та соціальною проблемою, а також однією з провідних причин захворюваності, інвалідності й смертності [1]. В усьому світі >50 млн людей щороку страждають від наслідків ЧМТ [2]; приблизно 3,17 млн осіб, які вижили після ЧМТ, зазнають посттравматичних ускладнень: від неврологічних, психосоціальних проблем до тривалої інвалідності [3].**

Сьогодні ЧМТ – одна з найгостріших проблем системи охорони здоров'я України, оскільки внаслідок повномасштабної війни на території нашої країни ризик отримання ЧМТ мають як військово-службовці, так і цивільні особи. За даними офіційної статистики, в Україні до початку повномасштабного вторгнення кількість ЧМТ складала 120 тис. випадків/рік, а через активні військові дії такі показники зросли вдвічі. На відміну від ЧМТ мирного часу якісно змінилася їхня структура. З'явилися бойові травми черепа та головного мозку, які набули множинного і поєданого характеру, що суттєво ускладнює стан постраждалих, створює загрозу їхньому життю. Насамперед це стосується вогнепальних поранень, за яких >40% постраждалих із середньою та тяжкою травмою належать до групи високого ризику, несприятливих наслідків і тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Так, 5-річне спостереження в медичних центрах США за 408 пацієнтами з тяжкими закритими та проникними ушкодженнями головного мозку внаслідок вибухової травми, отриманими під час операції «Іракська свобода», встановило наявність легеневої емболії у 7%, витоку спинномозкової рідини у 8,6%, ушкодження спинного мозку та хребетного стовпа в 9,8%, цереброваскулярних порушень у 2,7%, а також менінгіту в 9,1% випадків. Виявлені зміни в осіб із проникними травмами голови та нижчим рівнем GCS були статистично пов'язаними з тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та вищими показниками тяжкості травми ( $p < 0,05$ ). Наявність за шкалою GCS 3-5 балів корелювала з погіршенням короткострокових та довгострокових балів згідно зі шкалою GOSE ( $p < 0,001$ ). Зазначено, що майже половина постраждалих досягла GOSE=3 лише через 1-2 роки спостереження [4]. Тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії спричиняє формування нових патологічних детермінантів (соматичних, неврологічних, психологічних), що виявляються в рамках ПІТ-синдрому (Post intensive care syndrome, PICS) та обмежують повсякденне життя пацієнта після перебування в ПІТ. У постраждалих, які пережили ЧМТ, зберігаються нейрокогнітивні розлади. Незважаючи на те що в низці спостережень відзначається покращення когнітивних функцій протягом року, в більшості постраждалих резидуальні явища та прогресування порушень інтегративної діяльності мозку було відзначено протягом багатьох років. Такі симптоми, як депресія, посттравматичні стресові розлади, тривожність, а також порушення циркадних ритмів, набували персистувального характеру.

Сучасні методи інтенсивної терапії, нейрохірургії, неврології дозволяють зберегти життя значної кількості постраждалих після перенесеної ЧМТ. Однак кількість пацієнтів, які потребують тривалої реабілітації, спрямованої на відновлення фізичного та психічного здоров'я, залишається високою. Так, за результатами досліджень, отриманих щодо оцінки якості життя великої однорідної когорти з тяжкими травматичними ураженнями головного мозку (ВТУГМ), підтверджено, що проблема інвалідизації залишається актуальною [5-8]. В 4-річному спостереженні за 245 постраждалими з тяжкими ушкодженнями головного мозку, представленим у дослідженні Paris-TBI, встановлено наявність тяжкої інвалідизації різного рівня. Так, при оцінці результатів за шкалою виходів Глазго (GOSE) 10% постраждалих мали тяжку інвалідність низького рівня, 21% – тяжку інвалідність високого рівня, 22% – помірну інвалідність низького рівня, 17% – помірну інвалідність високого рівня, при цьому в 22% спостерігалось задовільне відновлення низького рівня та в 7% – задовільне відновлення високого рівня. Щонайменше 1 соматичний або неврологічний синдром мали 83,7% постраждалих. До найчастіших проблем належали втома, головний біль, біль іншого характеру, порушення рівноваги. 25% пацієнтів демонстрували утруднену моторику верхніх чи нижніх кінцівок. Частота скарг на когнітивні порушення становила від 25 до 68%. За шкалою HADS, 43% хворих мали тривожні порушення, а 25% – депресію. За індексом Бартеля, >40% пацієнтів продемонстрували зниження мотивації, порушення уваги, розумову стомлюваність та депресивний настрій. При оцінці інтегрального показника життя за шкалою QOLIBRI, пов'язаного зі здоров'ям, встановлено, що 86% обстежуваних відчували стурбованість щодо власного здоров'я, проте 28% відзначали незначне занепокоєння, а 14% взагалі його не відчували, хоча цей контингент хворих виявив когнітивний дефіцит.

За результатами оцінки 5-річних результатів у пацієнтів із ВТУГМ, проведеної у дослідженні J.D. Corrigan і співавт., було виявлено, що ½ хворих потребувала допомоги під час здійснення щоденної діяльності. Так, за шкалою Функціональної незалежності (FIM), 30,1% пацієнтів мали когнітивне зниження, а 36,1% – порушення моторики. За результатами оцінки Шкали наглядку, 33,4% хворих перебували під повним наглядом у нічний час і частковим – у години активності. Водночас у дослідженні було показано, що 29% відчували незадоволеність життям, а 8% повідомляли про стійкий пригнічений настрій, 57% страждали через втрату працездатності

середнього чи тяжкого ступеня тяжкості, при цьому 39% демонстрували погіршення стану порівняно з результатами через 1 або 2 роки після травми. 55% пацієнтів, які працювали до травми, були безробітними. Комплексне погіршення результатів не виявилось пов'язано з віком.

Установлено, що травматичні ушкодження мозку супроводжуються не лише структурно-функціональними змінами в центральній нервовій системі (ЦНС), а й комплексом патофізіологічних порушень у всіх органах і системах організму. Екстрацеребральні порушення, своєю чергою, зумовлюють зміну перфузії та оксигенації мозку й запускають різні механізми відтермінованого в часі ушкодження структур мозку [9], при цьому відомо, що наслідки не лише тяжкої, а і легкої травми головного мозку можуть бути непередбачуваними, а також спричинити розвиток грубих психічних порушень у довгостроковому періоді.

Наразі численні дослідження свідчать про те, що ЧМТ є хронічним хворобливим процесом, який відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я характеризується перманентною течією з наявністю незворотних патологічних змін, що потребують тривалого періоду спостереження та/або догляду, а також спеціальної підготовки пацієнта для реабілітації [10].

Визнання ЧМТ як початок пролонгованого, можливо, довічного процесу має важливе практичне значення, оскільки дозволяє визначити патофізіологічну обґрунтованість використовуваних лікувально-тактичних підходів церебротропної інтенсивної терапії та способів нейропарації/цитопротекції як компонентів комплексної патогенетичної терапії, які зможуть запобігти прогресувальному перебігу травми.

Результати патоморфологічних, експериментальних та клінічних досліджень, а також впровадження методів прижиттєвої візуалізації мозку останніми роками суттєво змінили уявлення про патофізіологію черепно-мозкових ушкоджень при бойових травмах. Установлено, що структура, характер і тяжкість ушкоджень черепа та головного мозку під час бойової травми залежать від виду зброї, що застосовується, а також умов ведення бойових дій, які наразі докорінно відрізняються від раніше відомих збройних конфліктів. У сучасній війні найпоширенішими є вибухові травми, за яких не лише військовослужбовці, а й мирні жителі зазнають впливу вибухової хвилі як на структури мозку, так і на інші анатомічні зони. Багатовекторність впливу вибухової зброї формує різні механізми ушкоджень, пов'язаних із вибухом.

Незважаючи на специфічність внутрішньочерепних ушкоджень у разі вибухової травми, розвиток морфологічних і патофізіологічних процесів у ЦНС мають загальні закономірності як при первинних ушкодженнях, які здебільшого є незворотними, так і за подальших вторинних ушкоджень, що розвиваються та прогресують протягом місяців чи років [11].

## Первинні та вторинні ураження головного мозку при вибуховій травмі [12]

Мозок за первинних ушкоджень скомпрометований поширеним надзвуковим градієнтом тиску, що виникає під час детонації вибухового пристрою. В мілісекундному діапазоні хімічна реакція вивільняє хвилю високого позитивного тиску, яка поширюється радіально від місця вибуху, після чого спостерігається триваліша фаза негативного тиску. Хвиля надлишкового тиску, зумовлена вибуховою речовиною, може започаткувати макроскопічне поступальне й обертальне прискорення головного мозку, що спричиняє стиснення та зсув мозкової тканини. Крім того, мозок під час руху всередині черепа може безпосередньо впливати на нього, викликаючи забої, рвані рани чи субдуральні гематоми, а кутувий рух може зумовити дифузні мікрокрововиливи та ушкодження аксонів. У разі взаємодії з тілом людини частка ударної хвилі відбивається, але більша її частина поглинається. Поверхні між паренхімою, кровоносними судинами та наповненими повітрям або рідиною відділами, як-от легені, кишечник і головний мозок, є особливо схильними до травм. Складна перфузувальна судинна мережа головного мозку, глибокі борозни та циркулювальна спинномозкова рідина у везикулярному й павутинному просторах можуть сприяти ушкодженню за допомогою декількох процесів. Пряма деформація черепа може ефективно передавати хвилі стиснення через середовище спинномозкової рідини, яка ревербує усередині черепа. Відшарування може відбуватися на межах розподілу тканин різної щільності так, що фрагменти тканини зміщуються зі щільнішого середовища до менш щільного. Ефекти інерції чи зсуву виникають, коли найлегша тканина рухається швидше за тяжчу, спричиняючи стрес і напругу, а також, імовірно, розрив тканини. Раптове стискання дурального мішка



Л.А. Дзяк

всередині хребтового каналу зумовлює ретроградне передання хвилі тиску спинномозковою рідиною до шлуночків головного мозку, що сприяє розвитку ліквородинамічних порушень.

Вплив сили високого тиску під час вибуху на артерії порушує їхню здатність до авторегуляції, що супроводжується дисрегуляцією в системі центральної гемодинаміки (ІМАР), церебрального перфузійного тиску (ICPP), змінами об'ємного мозкового кровообігу (СВФ) і розвитком гіпоксії, ішемії мозку [13]. Вплив сили високого тиску при вибуху спричиняє порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), який є високоселективним динамічним інтерфейсом між паренхімою мозку та судинною системою.

Основа фізіологічної та патофізіологічної проникності ГЕБ – активність транспортних систем клітин нейроваскулярної одиниці (NVU). NVU має вирішальне значення для підтримки належної бар'єрної функції ГЕБ за допомогою сигнальних шляхів, що включають шлях Wnt/ $\beta$ -catenin, який регулює ангіогенез і бар'єрогенез. Селективність ГЕБ частково визначається ендотеліальними білками щільних контактів, які утворюють фізичний бар'єр між сусідніми клітинами, тоді як мембранні транспортні й інші механізми везикулярного транспорту утворюють транспортний бар'єр. ГЕБ захищає нейротрансмісію в ЦНС, обмежуючи проникнення периферичних медіаторів запалення, в т. ч. цитокінів і антитіл. Анатомічні елементи, з яких складається структура ГЕБ, захищають мозок і регулюють його життєдіяльність, живлення, виділення продуктів обміну. Цими елементами є функціонально й анатомічно пов'язані між собою ендотеліоцити капілярів головного мозку, астроцити, макроглія, нейрони та перицити, тобто елементи нейроваскулярного блоку. Секреторна активність кожного типу клітин та робота широкого спектра транспортних систем, що експортують у них, визначають не лише індивідуальну відповідь клітин на дію регуляторних молекул, а й міжклітинні взаємодії, що зумовлюють узгоджені зміни метаболічного статусу.

## Ендотеліальні клітини

Ендотеліальні клітини та їхні білки щільного контакту (наприклад, оклюдин і клаудин-5) – основні структурні елементи ГЕБ. Ендотеліальні клітини активно залучені до регуляції мозкового кровотоку: у відповідь на гуморальні, нейрональні, метаболічні стимули вони продукують і виділяють низку вазодилаторів (NO, простагліцин, брадікінін), а також вазоконстрикторів (ендотелін, ангіотензин II), що регулюють тонус судин, підтримують їхню анатомічну будову (синтез, інгібування факторів проліферації), зберігають гемостаз (синтез, інгібування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (вироблення про- та протизапальних факторів). Ендотеліальні клітини судин мікроциркуляторного русла головного мозку як внутрішня частина ГЕБ беруть участь у транспортуванні поживних речовин із крові до головного мозку, а також у виведенні токсичних метаболітів із головного мозку, міграції лейкоцитів, що циркулюють, і формуванні нових судин.

## Перицити

Перицити розташовані в базальній мембрані мікроциркуляторного русла головного мозку, а їхня покриття є зворотно пропорційним цілісності ГЕБ. Перицити виконують декілька функцій у ГЕБ, як-от регуляція кровообігу в мікросудинах головного мозку, рух запальних клітин, виведення токсичних відходів, модуляція ритмів експресії специфічних генів ГЕБ в ендотеліальних клітинах та індукція поляризації кінців астроцитів, що оточують мікроциркуляторне русло головного мозку.

## Астроцити

Астроцити – гліальні клітини, які формують NVU ГЕБ і виконують різні функції, як-от гомеостаз поживних речовин, рециркуляція нейротрансмітерів, імунна сигналізація, регуляція нейронального синаптогенезу, захист від запалення ЦНС і підтримка ГЕБ.

## Мікроглія

Мікроглія – фагоцитувальні клітини в ЦНС, які швидко реагують на нейрозапалення та ушкодження тканин за рахунок підвищеної фагоцитарної активності й продукції цитокінів. Метаболізм і транспорт  $\text{NAAD}^+$  – одна із ключових характеристик клітин астроцитарної, ендотеліальної та нейрональної природи, що входять до складу НВЕ.



