

1. Meniere's disease. Ed. by J.P.Harris. Kugler Publications, Netherlands, 1999.
2. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г. и др. Клинические аспекты болезни Меньера. М.: Медицина, 2006;239 с.
3. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. М.: МИА, 1999;525 с.
4. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer, 2000;503 p.
5. Gates G.A. Meniere's disease review 2005. J Am Acad Audiol 2006;17(1):16–26.
6. Brandt T., Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complaints. London: Springer, 2004;208 p.
7. Semaan M.T., Alagramam K.N., Megerian C.A. The basic science of Meniere's disease and endolymphatic hydrops. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;13:301–7.
8. Chung W.H., Cho D.Y., Choi J.Y. et al. Clinical usefulness of extratympanic electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. Otol Neurotol 2004;25(2):144–9.
9. Колтышева Е.Б., Мельников О.А. Экстатимпанальная электрокохлеография в диагностике гидропса лабиринта у пациентов с болезнью Меньера и синдромом Меньера. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий», Сочи, 2001. СПб., 2001;210–3.
10. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Полякова Т.С. и др. Критерии диагностики гидропса лабиринта. Пособие для врачей. М., 1999.
11. Kim H.H., Wiet R.J., Battista R.A. Trends in the diagnosis and the management of Meniere's disease: results of a survey. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132(5):722–6.
12. Committee on Hearing and Equilibrium. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113(3):181–5.
13. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. J Laryngol Otol 1984;98:37–41.
14. Strupp M., Hupert D., Frenzel C. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. Acta Otolaryngol 2008;128(5):520–4.
15. Barrs D.M., Keyser J.S., Stallworth C. et al. Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease. Laryngoscope 2001;111(12):2100–4.
16. Silverstein H., Choo D., Rosenberg S.I. et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (Preliminary Report). ENT J 1996;75(8):468–76.
17. Silverstein H., Lewis W.B., Jackson L.E. et al. Changing trends in the surgical treatment of Meniere's disease: results of a 10-year survey. Ear Nose Throat J 2003;82(3):185–7.
18. Пальчун В.Т., Левина Ю.В. Рассечение эндолимфатического протока при болезни Меньера. Вестн оторинолар 2003;3:4–6.
19. De Beer L., Stokroos R., Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Meniere's disease. Acta Otolaryngol 2007;127(6):605–12.
20. Gierak T., Markowski J., Majzel K. et al. Disabling positional vertigo (DPV): syndrome of vestibulo-cochlear organ impairment during vascular compression of the vestibulo-cochlear nerve (VCS). Otolaryngol Pol 2005;59(3):403–7.
21. Ghossaini S.N., Wazen J.J. An update on the surgical treatment of Meniere's diseases. J Am Acad Audiol 2006;17:38–44

А.Э. Талыпов, С.С. Петриков, Ю.В. Пурас, А.А. Солодов, Ю.В. Титова

НИИСП им. Н.В. Склифосовского, Москва

Современные методы лечения ушибов головного мозга

Проведен анализ современных методов хирургического и консервативного лечения ушибов головного мозга с учетом концепции первичных и вторичных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: ушиб головного мозга, вторичные повреждения, лечение, цитиколин.

Контакты: Александр Эрнестович Талыпов Dr.Talypov@mail.ru

Current treatments for brain contusions

A.E. Talypov, S.S. Petrikov, Yu.V. Puras, A.A. Solodov, Yu.V. Titova

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Current surgical and medical treatments for brain contusions are analyzed in terms of the concept of primary and secondary brain injuries.

Key words: brain contusion, secondary lesions, treatment, citicoline.

Contact: Aleksandr Ernestovich Talypov Dr.Talypov@mail.ru

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — ведущая причина смерти и инвалидности в возрастной группе моложе 45 лет. В России ЧМТ получает около 600 тыс. человек в год. Среди 140 тыс. пациентов, госпитализированных в нейрохирургические отделения России, 57% составляют больные с ЧМТ [1]. В США ежегодно регистрируется около 1,4 млн ЧМТ [2], в Европе — более 750 тыс. (235 случаев на 100 тыс. населения) [3]. Количество инвалидов после ЧМТ в США достигает 3 млн человек, в России — более 2 млн.

В структуре ЧМТ пациенты с сотрясанием головного мозга составляют 50%, с компрессией головного мозга,

внутричерепными гематомами — около 20%, с ушибом головного мозга — около 30%. В России в год регистрируется 15 тыс. пострадавших с ушибом головного мозга. В нейрохирургические стационары Москвы ежегодно госпитализируют 3,5–4 тыс. пациентов с ушибом головного мозга разной степени тяжести, из них более 350 пациентов нуждаются в хирургическом лечении. При ушибах головного мозга операции выполняют 10–15% больных, при этом в стационарах Москвы проводят около 4000 таких вмешательств. В США пациенты с легкой, средней и тяжелой ЧМТ составляют соответственно 50, 30 и 20%. При ушибах

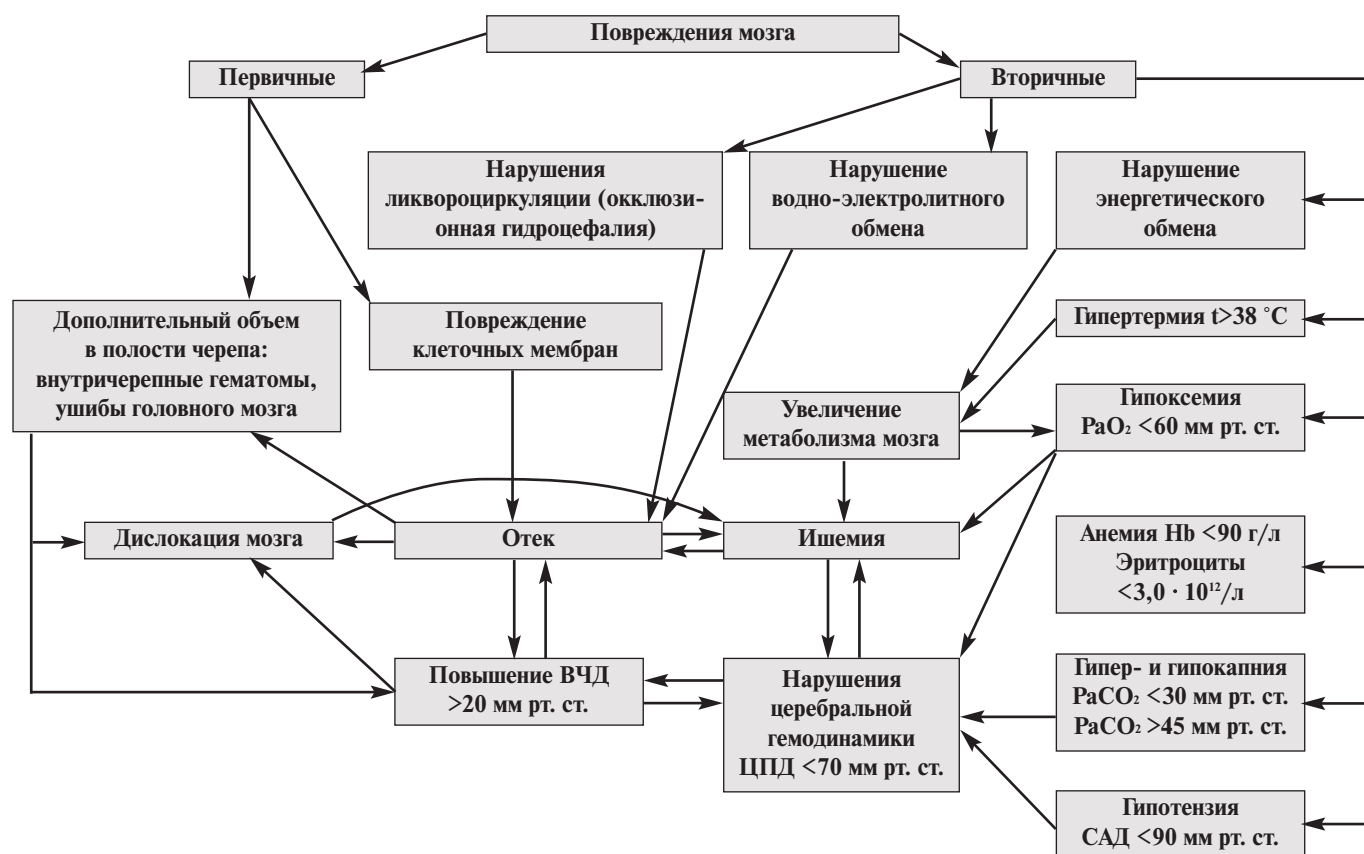


Схема 1. Патогенез повреждений при ЧМТ. ВЧД – внутричерепное давление. САД – систолическое АД

бе головного мозга у многих больных развиваются неврологический дефицит (парезы конечностей, нарушения речи, когнитивные расстройства и др.) и эпилептические припадки. При тяжелом ушибе мозга исходом может быть вегетативное состояние, или синдром минимального сознания. Ушиб головного мозга является фактором риска развития болезни Альцгеймера и паркинсонизма в отдаленном периоде [3, 4].

Патофизиология ушибов мозга

Повреждения мозга вследствие ЧМТ делят на первичные и вторичные (схема 1). *Первичные повреждения* обусловлены воздействием травмирующей силы на кости черепа, оболочки и ткань мозга, мозговые сосуды и ликворную систему. К первичным повреждениям относят и очаги ушибов головного мозга, первичные ушибы ствола мозга, диффузные аксональные повреждения (ДАП) и сосудистые повреждения мозга. При первичном повреждении мозга происходят механическое нарушение целостности структуры нейронов и клеток нейроглии, синаптические разрывы, нарушение целостности или тромбозы сосудов. Вследствие первичной травмы уменьшается доступ аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушается проницаемость клеточной мембраны («мембранной помпы»), что приводит к гибели клетки или цитотоксическому отеку.

Вторичные повреждения мозга возникают вследствие сложных и многообразных патофизиологических и биохимических процессов, которые индуцируются в момент травмы, и развиваются со временем. Эти изменения двусторонние: с одной стороны, они вызывают повреждение структур клетки, с другой — несут нейропротективный характер.

Развитие вторичных повреждений мозга обусловлено внут-
ри- и внечерепными факторами.

К внутричерепным факторам вторичных повреждений мозга относят внутричерепную гипертензию, отек мозга, ангиоспазм (констриктивная ангиопатия), нарушения регионарного и глобального мозгового кровотока, расстройства нейронального метаболизма, гидроцефалию, внутричерепные инфекционные осложнения, судороги, трансмембранный ионный дисбаланс, эксайтотоксичность (нейротоксичность возбуждающих аминокислот), свободнорадикальные клеточные повреждения и т. д.

Системными причинами вторичных повреждений мозга являются артериальная гипотензия, гипоксемия, анемия, гипер- и гипокапния, электролитные расстройства, гипер- и гипогликемия, гипертермия, нарушения кислотно-щелочного состояния и воспалительные реакции (так называемый синдром системного воспалительного ответа).

В результате первичного повреждения мозга инициируются биохимические и иммунологические деструктивные процессы, которые являются эволюционно выработанной воспалительной реакцией (см. схему 1). Изменяется концентрация внутриклеточного кальция, освобождаются свободные радикалы кислорода и вазоактивные метаболиты арахидоновой кислоты, активируются механизмы комплементного каскада и перекисного окисления липидов. Происходит накопление «возбуждающих» аминокислот, таких как глутамат и аспарат, что в итоге приводит к повреждению мембран нейронов и эндотелия мозговых капилляров. На тканевом уровне признаками воспалительной реакции являются отек, нарушения церебральной микроциркуляции и метаболизма.

Свободные радикалы могут образовываться при освобождении железа из депо ферритина в поврежденных клетках мозга. Цереброспинальная жидкость имеет низкую концентрацию ферритин-связывающих белков, поэтому большая часть высвобождающегося железа остается несвязанной и катализирует образование гидроксильного (ОН-) и других групп радикалов, индуцируя процесс перекисного окисления липидов, ведущий к повреждению белков, нуклеиновых кислот и липидов [5, 6].

Вследствие повреждения происходит резкая активация метаболизма нейронов, что сопровождается истощением АТФ и нарушением функции кальциевого насоса [7, 8]. В результате увеличиваются проницаемость клеточных мембран для ионов кальция и выход кальция из внутриклеточных депо, что вызывает деполяризацию нервных окончаний и выброс из них «возбуждающих» нейротрансмиттеров (глутамата). Глутамат, активируя постсинаптические комплексы, вызывает приток в клетку ионов натрия, деполяризацию и еще большее поступление ионов кальция через ионные каналы. Вследствие повышения концентрации ионов кальция активируются фосфолипазы, протеазы и нуклеазы, что способствует нарушению целостности клеточных мембран, фосфорилированию и синтезу белков и экспрессии генома, лизису структурных белков клетки. Гибель нейронов при ЧМТ также происходит вследствие процессов апоптоза. Апоптоз может запускаться как прямым воздействием травмирующего агента на геном клетки, так и опосредованно — путем повреждающего действия медиаторов воспаления. Некроз клеток после ЧМТ является главной причиной развития неврологических расстройств и летальности. Участки некроза мозговой ткани с резко сниженным мозговым кровотоком (<15 мл на 100 г вещества мозга в 1 мин) окружены так называемой пенумброй — зоной, в которой кровоток составляет 20–40% нормальной величины (50 мл на 100 г вещества мозга в 1 мин).

Классификация ушибов мозга

Согласно принятой в России классификации травмы по клиническому течению и выраженности повреждения мозговой ткани выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень ушибов мозга, а также формы ушиба мозга — ДАП и травматическое субарахноидальное кровоизлияние [9].

Ушиб головного мозга средней степени тяжести встречается в 49% случаев, легкой степени — в 33%, тяжелой степени — в 18%. Критериями тяжести ушиба головного мозга являются степень нарушения бодрствования, тяжесть состояния больного, выраженность неврологической симптоматики и данные инструментальных (компьютерная томография — КТ — и магнитно-резонансная томография головного мозга) и лабораторных методов исследования.

Ушиб головного мозга легкой степени характеризуется быстрым восстановлением бодрствования после первичной его утраты, которая длится в течение нескольких минут. В клинической картине преобладают головная боль, тошнота, рвота, головокружение, ослабление внимания, памяти. Могут выявляться нистагм (чаще горизонтальный), асимметрия рефлексов, иногда легкий гемипарез. Возможны переломы костей черепа. У 40–50% больных при КТ выявляются очаги пониженной плотности. При гистологическом исследовании таких очагов обнаруживается отечная мозговая ткань, могут быть разрывы мелких сосудов, точечные диапедезные кровоизлияния. Указанные морфологические изменения проходят в течение 2–3 нед.

Ушиб головного мозга средней степени тяжести характеризуется утратой бодрствования от нескольких десятков минут до 2–4 ч. Степень бодрствования снижена до уровня умеренного или глубокого оглушения, это состояние сохраняется в течение нескольких часов или суток. Характерно нарушение сознания, обычно развивается травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Возможны очаговые неврологические симптомы: афазия, центральные парезы конечностей, нарушения чувствительности и др. Дыхание нарушено в виде умеренного тахипноэ при нормальном ритме, аппаратной коррекции не требуется. У большинства больных (62%) выявляются переломы черепа, из них у 35% — переломы свода, у 50% — основания и у 15% — свода и основания черепа.

При КТ определяются очаги ушиба мозга. Перифокальный отек обычно не распространяется далее одной доли мозга. При гистологическом исследовании обнаруживаются мелкоочаговые кровоизлияния, отек мозговой ткани, субпиаальные кровоизлияния, очаги некроза коры и подлежащего белого вещества на участке 1–2 извилин. В случаях вдавленных переломов имеются очаги механического повреждения коры мозга и прилежащего белого вещества на глубину до 1–2 см. Вокруг очага деструкции имеются мелкоочаговые, часто сливные, участки кровоизлияния с перифокальным отеком. Обычно очаги ушиба мозга средней степени тяжести не требуют хирургического лечения, за исключением вдавленных переломов черепа.

Ушиб мозга тяжелой степени. При данном виде повреждения расстройство сознания до сопора или комы длится от нескольких часов до нескольких суток, переходя у части больных в апаллический синдром или акинетический мутизм. Характерны признаки поражения ствола головного мозга, центральные парезы конечностей, иногда нарушения мышечного тонуса по типу горметонии. Нарушения жизненно важных функций (дыхания и кровообращения) в большинстве случаев требуют коррекции. У всех пострадавших имеются переломы свода, основания или свода и основания черепа. При КТ обнаруживаются очаги ушиба мозга различного объема, сопровождающиеся перифокальным или распространенным отеком мозговой ткани. При патологоанатомическом исследовании выявляются очаги деструкции мозга на значительном протяжении. Объем детрита может быть равен количеству сгустков крови или превышать его.

Особой формой ушиба мозга является *ДАП*, которое вызвано возникающими при травме ускорением (или замедлением), вращением, смещением относительно друг друга серого и белого вещества, имеющего различную плотность, и разрывом вследствие этого аксональных связей, нарушением аксоноплазматического тока. ДАП проявляется угнетением сознания до глубокой комы, нарушением жизненно важных функций, которые требуют обязательной медикаментозной и аппаратной коррекции. Для ДАП характерно нарушение сознания, у 25% пострадавших оно длится более 2 нед. Летальность при ДАП очень высока (80–90%), а у большинства выживших развивается апаллический синдром. ДАП может протекать самостоятельно или сопровождаться образованием внутричерепных гематом.

Наиболее часто встречаются ушибы *лобных долей* (более 50% случаев) и височных долей (35–45%) головного мозга. Травма *затылочных долей* вследствие их небольшой массы и размеров, наличия массива затылочных мышц, намета мозжечка, смягчающего удары, и близости к точке вращения головы

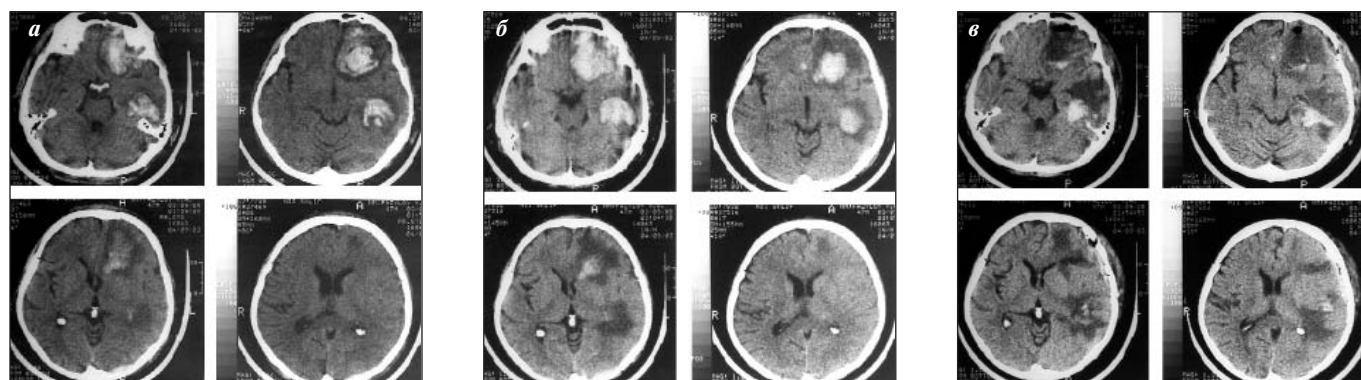


Рис. 1. КТ при ушибе головного мозга.

а — при поступлении: геморрагические ушибы левой лобной и височной долей (объем повреждения — 26 и 15 мл), латеральная дислокация 3 мм; *б* — через 2 сут: небольшое нарастание объема плотной части ушиба левой височной доли, увеличение зон отека, нарастание латеральной дислокации до 6 мм; *в* — после костно-пластической трепанации черепа и удаления очагов ушибов

наблюдается крайне редко (3–5% больных). Развивающиеся вторичные нарушения мозга могут приводить к повторным кровоизлияниям, нарастанию зоны некроза и ишемии.

Лечение ушибов мозга

В последние 30 лет стратегия лечения ушибов головного мозга направлена на адекватную хирургическую коррекцию первичных повреждений и консервативную терапию вторичных повреждений с применением современных методов нейровизуализации и нейромониторинга.

Хирургическое лечение

Хирургическому лечению подвергаются 10–15% больных с ушибом головного мозга (рис. 1). У 20% пострадавших травматические внутричерепные гематомы сочетаются с очагами ушиба головного мозга, которые удаляют во время операции. Показания к операции при ушибах мозга возникают в случае развития компрессии мозга, внутричерепной гипертензии и дислокации мозга.

Показаниями к хирургическому лечению очаговых ушибов головного мозга служат:

- наличие очагов ушиба-размозжения головного мозга, вызывающих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, стойкую внутричерепную гипертензию, рефрактерную к интенсивной терапии, или наличие признаков масс-эффекта;
- нарушение сознания до сопора или комы при объеме очага в лобной или височной доле $>20 \text{ см}^3$, если смещение срединных структур $>5 \text{ мм}$ и имеется деформация охватывающей цистерны;
- объем очага размозжения $>30 \text{ см}^3$ (диаметр внутримозговой гематомы $>4 \text{ см}$).

В зависимости от объема и локализации очагов ушиба мозга используют различные методы лечения (схема 2). Мониторинг ВЧД необходим у пациентов с ушибом мозга тяжелой степени, находящихся в коматозном состоянии с клиническими признаками внутричерепной гипертензии. Для измерения ВЧД в вещество мозга устанавливают вентрикулярный или парен-

химатозный датчик, подключаемый к монитору. Показанием к хирургическому лечению при диффузном ушибе мозга служит стойкое повышение ВЧД $>25 \text{ мм рт. ст.}$, рефрактерное к консервативной терапии. В этом случае выполняют декомпрессионную бифронтальную трепанацию черепа.

Летальность больных, оперированных по поводу ушиба мозга, составляет 40%. Хороший исход отмечается у 20% пациентов, инвалидизация различной степени — у 40% (рис. 2). Результаты хирургического лечения зависят от степени нарушения сознания перед операцией. Хороший исход лечения возможен только у пациентов со степенью бодрствования не ниже сопора.

Консервативная терапия

Важнейшая задача интенсивной терапии при тяжелой ЧМТ — профилактика и лечение вторичных повреждений головного мозга, в том числе вторичной ишемии мозга. Важная роль при этом отводится нейропротекции, которая уменьшает действие вторичных повреждающих факторов и предотвращает гибель нервных клеток. Под вторичным ишемическим повреждением мозга понимают ухудшение

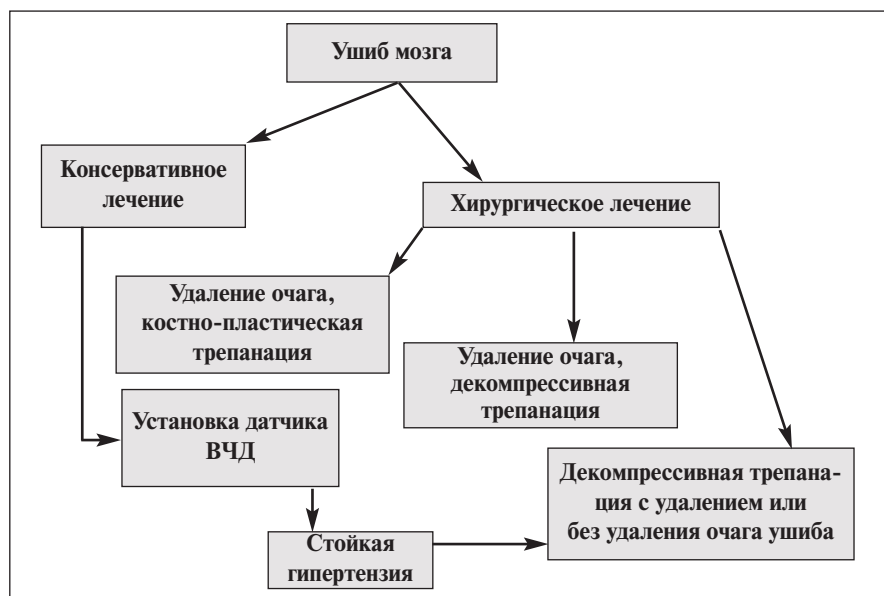


Схема 2. Методы лечения ушибов головного мозга

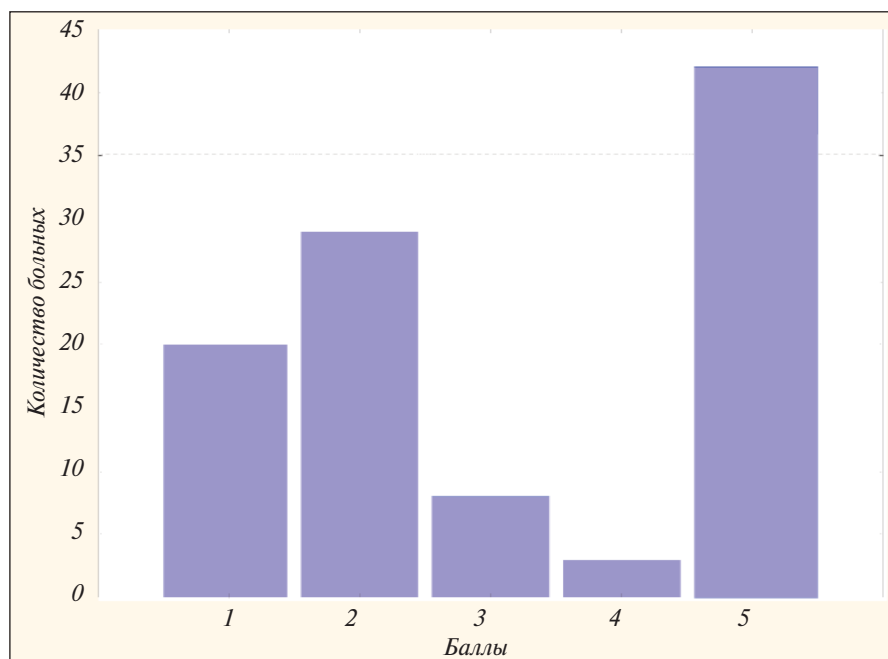


Рис. 2. Исходы хирургического лечения у пациентов с ушибом головного мозга (данные НИИСП им. Н.В. Склифосовского). 1 — хорошее восстановление; 2 — умеренная инвалидизация; 3 — тяжелая инвалидизация; 4 — вегетативное состояние; 5 — смерть

состояния пенумбры, а также условно интактного вещества мозга вследствие каких-либо воздействий после развития первичного повреждения. Развитие вторичных ишемических повреждений головного мозга увеличивает риск летального исхода и ухудшает неврологическое восстановление при тяжелой ЧМТ. Патофизиология ЧМТ крайне сложна и многообразна и затрагивает не только головной мозг, но и множество различных систем и тканей. Экспериментальные исследования показали, что терапия, направленная на предотвращение некроза нервных клеток, может увеличить клеточный апоптоз [10]. Таким образом, для предотвращения развития вторичных повреждений мозга необходимо воздействовать на различные звенья их патогенеза.

Основными направлениями консервативной терапии при ушибах головного мозга тяжелой степени являются:

- респираторная поддержка;
- коррекция гемодинамики и инфузионная терапия;
- диагностика и коррекция внутричерепной гипертензии;
- нейропротекция.

Респираторная поддержка. Показания к проведению интубации трахеи и респираторной поддержке у пострадавших с тяжелой ЧМТ следующие:

- угнетение уровня бодрствования ≤ 10 баллов по шкале комы Глазго;
- отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ);
- остро развившиеся нарушения ритма дыхания, патологические ритмы, дыхание агонального типа;
- тахипноэ > 30 в минуту, не связанное с гипертермией или выраженной неустраненной гиповолемией;
- клинические признаки гипоксемии и(или) гиперкапнии ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 < 90\%$, $\text{PaCO}_2 > 55$ мм рт. ст.);
- эпилептический статус.

Таким образом, показанием к интубации трахеи и искусственной вентиляции легких служит не только ды-

хательная, но и церебральная недостаточность.

Основные задачи респираторной поддержки — сохранение относительной нормокапнии (PaCO_2 33–40 мм рт. ст.) и достаточной оксигенации артериальной крови ($\text{PaO}_2 > 100$ мм рт. ст.). При неповрежденных легких дыхательный объем должен составлять 8–10 мл на 1 кг идеальной массы тела. При необходимости длительной искусственной вентиляции легких в течение 48 ч после начала респираторной поддержки проводят трахеостомию. Выбор режима респираторной поддержки осуществляют индивидуально. Как правило, в процессе проведения респираторной терапии периодически меняют режимы вентиляции в зависимости от потребности больного.

Коррекция гемодинамики и инфузионная терапия. Инфузионная терапия является одним из основных методов интенсивной терапии при тяжелой ЧМТ. Более половины пациентов с угнетением сознания до сопора и комы при поступлении в отделение реанимации находятся в состоянии гиповолемии. Причиной гиповолемии чаще всего являются кровопотеря, обезвоженность, повышенная температура тела, рвота, сахарный диабет. Адекватная инфузионная терапия позволяет достичь нормоволемии, нормализовать сердечный выброс и доставку кислорода к пораженному мозгу. Быстрая коррекция объема циркулирующей крови предотвращает развитие значительного количества вторичных ишемических повреждений головного мозга и сопровождается снижением летальности.

Для точного определения объема циркулирующей крови следует использовать методы оценки системной гемодинамики (транспульмональная термодилуция, чреспищеводная доплерография и т. д.). Желательно использовать инвазивный мониторинг АД; такие параметры, как среднее АД, частота сердечных сокращений и центральное венозное давление, обладают низкой чувствительностью и не отражают выраженность гиповолемии. Для обеспечения достаточной церебральной перфузии необходимо поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) в пределах 60–70 мм рт. ст. и не допускать развития артериальной гипотензии ($\text{САД} \leq 90$ мм рт. ст.). Для индивидуального подбора ЦПД осуществляют мониторинг церебральной оксигенации и метаболизма (сатурация в луковиче яремной вены, напряжение кислорода в веществе головного мозга, тканевый микродиализ). В состав инфузионной терапии необходимо включать современные коллоидные препараты, а для индивидуального подбора объема и структуры инфузионной терапии использовать мониторинг системной гемодинамики. При расчете объема инфузионной терапии следует учитывать физиологическую потребность в жидкости (30–40 мл/кг/сут), а также дополнительные факторы, влияющие на водный обмен.

Диагностика и коррекция внутричерепной гипертензии. Для быстрой диагностики и своевременного лечения синдрома внутричерепной гипертензии всем пострадавшим с

угнетением уровня бодрствования ≤ 8 баллов по шкале комы Глазго необходимо мониторировать ВЧД.

Выделяют базовую (профилактическую) и экстренную терапию внутричерепной гипертензии. *Базовая терапия* направлена на профилактику и устранение факторов, которые могут ухудшить или ускорить развитие этого состояния. Для оптимизации венозного оттока из полости черепа головной конец кровати поднимают на $30\text{--}40^\circ$, а голову пациента укладывают в срединном положении. Для снижения внутригрудного давления и синхронизации респиратора с пациентом обеспечивают проходимость дыхательных путей, подбирают параметры искусственной вентиляции легких, при необходимости используют седативные препараты и миорелаксанты. Важна коррекция гипертермии с помощью антипиретических препаратов и(или) методов физического охлаждения.

Экстренная терапия. Показанием для начала экстренных лечебных мероприятий при внутричерепной гипертензии является повышение ВЧД ≥ 21 мм рт. ст. Используют пошаговый алгоритм снижения ВЧД:

1) проводят КТ головного мозга для исключения причин внутричерепной гипертензии, требующих хирургической коррекции;

2) при наличии внутрижелудочкового катетера налаживают контролируемый сброс цереброспинальной жидкости, который является экстренной мерой коррекции внутричерепной гипертензии;

3) применяют гипервентиляцию как временную меру снижения повышенного ВЧД. При использовании гипервентиляции следует контролировать достаточность снабжения мозга кислородом, определяя SvO_2 и/или PbO_2 ;

4) проводят инфузию гиперосмолярных растворов: болюсное введение 15% раствора маннитола в дозе $0,25\text{--}1,0$ г/кг массы тела или ГиперХАЕСа в дозе $2\text{--}4$ мл/кг. Противопоказаниями к введению гиперосмолярных растворов являются осмолярность плазмы крови >319 мОсм/кг и(или) гипернатриемия ≥ 159 ммоль/л;

5) при наличии рефрактерной внутричерепной гипертензии используют медикаментозную кому. Для проведения медикаментозной комы чаще всего применяют тиопентал натрия (индукция $30\text{--}40$ мг/кг + инфузия $4\text{--}8$ мг/кг/ч);

6) осуществляют искусственную гипотермию в умеренном режиме (температура тела $33\text{--}35^\circ\text{C}$);

7) при неэффективности консервативных мероприятий выполняют декомпрессионную трепанацию черепа.

Нейропротекция

Наряду с интенсивной терапией большое значение у больных с ЧМТ имеет нейропротекция. В последние десятилетия проводились многочисленные клинические испытания различных нейропротективных препаратов и методик, которых в настоящее время насчитывается более 130 [11]. Однако не все они дают одинаково хорошие результаты при ЧМТ. Так, не подтвердилась эффективность у таких пациентов глюкокортикоидов, барбитуратов, блокаторов кальциевых каналов, окислителей свободных радикалов, антагонистов глутамата [12, 13]. Главные причины относительно небольших успехов в этом направлении — сложность и многосторонность патогенеза ЧМТ, а также очень небольшое «терапевтическое окно» — время, в течение которого применение препарата эффективно. Правильной оценке эффективности препаратов нередко препятствуют и большая разнородность пациентов с ЧМТ по полу, возрасту, со-

путствующим заболеваниям, а также трудности проведения клинических испытаний и интерпретации их результатов, сложность фармакокинетики препаратов и механизмов развития вторичных повреждений [14–16].

В настоящее время наиболее перспективными в лечении ЧМТ считаются несколько препаратов. Эритропоэтин — физиологический фактор кроветворения, активирующий митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников. Препарат широко применяется у пациентов с хронической анемией, связанной с патологией почек, онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией. Показана [17] возможность снижения летальности и улучшения функциональных исходов у больных с ЧМТ при использовании эритропоэтина. Количество эритропоэтина и его рецепторов в здоровой мозговой ткани невелико, однако оно увеличивается в ответ на ее повреждение. Нейропротективное действие эритропоэтина заключается в ингибировании процессов апоптоза, противовоспалительной активности, уменьшении выраженности ангиоспазма и улучшении мозгового кровотока. При лечении препаратом отмечается небольшое количество побочных эффектов (эритропоэтин несколько повышает риск венозного тромбоза). В подострой фазе ЧМТ эритропоэтин стимулирует процессы нейро- и ангиогенеза.

Прогестерон — основной гормон желтого тела, который также вырабатывается у мужчин в коре надпочечников и является предшественником в синтезе глюкокортикоидов. Рецепторы к прогестерону в большом количестве представлены в ЦНС и участвуют в процессе дифференцирования нейронов во время эмбрионального развития [18]. При ЧМТ прогестерон предотвращает повреждение гематоэнцефалического барьера, уменьшает выраженность вазогенного и цитостатического отека мозга, концентрацию свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, ингибирует апоптоз, тормозит воспалительный ответ и синтез провоспалительных цитокинов при повреждении мозга.

Статины — коферменты ингибиторов редуктазы, тормозящих синтез холестерина. Показано [19], что в острой стадии ЧМТ проявляются противовоспалительное действие статинов, уменьшающее развитие отека мозга и ВЧД, и их нейропротективный эффект благодаря уменьшению воспаления. Статины регулируют уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и стабилизируют поверхность эндотелия мозговых сосудов, что приводит к улучшению перфузии мозга. В подостром периоде ЧМТ статины стимулируют процессы ангио- и нейрогенеза.

Особое место среди нейропротекторов занимает — **цераксон** (цитиколин: цитидин-5-дифосфохолин), синтезированный в 1967 г., в состав которого входят рибоза, цитозин, пирофосфат и холин. Цитиколин является эндогенным веществом, промежуточным метаболитом цикла Кеннеди — биосинтеза фосфатидилхолина, структурного компонента мембран нейронов, необходимого для поддержания и восстановления ее целостности. Цитиколин участвует в синтезе сфинголипидов, являющихся компонентами мембран нейронов, и влияет на уровень различных нейромедиаторов, особенно катехоламинов (допамина, серотонина, норадреналина).

Одними из эффектов цитиколина в остром периоде ЧМТ являются снижение уровня свободных жирных кислот и уменьшение деструкции клеточных мембран за счет индукции синтеза фосфатидилхолина. Благодаря

усилению функции мембранных рецепторов и ионных обменников плазмолеммы цитиколин уменьшает отек мозга. В экспериментальных моделях отека мозга цитиколин восстанавливал активность Na^+/K^+ -АТФазы посредством превращения цитиколина в мембранный фосфатидилхолин. Цитиколин улучшает мозговой кровоток и метаболизм, стимулирует восходящую ретикулярную формацию, пирамидные и экстрапирамидные пути и тем самым улучшает восстановление при расстройствах сознания и неврологических нарушениях. Это происходит за счет увеличения синтеза фосфатидилхолина, снижения уровня свободных жирных кислот и повышения высвобождения ацетилхолина в дорсальных ядрах гиппокампа, что было показано в опытах на крысах с экспериментальным травматическим повреждением мозга. Предполагается также, что цитиколин уменьшает перекисное окисление липидов, образование свободных радикалов и лактата, восстанавливает активность Na^+/K^+ -АТФазы, стабилизирует мембраны нервных клеток, ингибирует апоптоз. Цераксон — один из немногих препаратов, эффективность которого в лечении ЧМТ и ее последствий доказана несколькими крупными, в том числе слепыми рандомизированными, исследованиями. Установлено, что цитиколин улучшает исход лечения, особенно больных с коматозными состояниями, улучшает двигательные функции, сокращает продолжительность госпитализации [20, 21].

В настоящее время завершается еще одно исследование, посвященное применению цитиколина в лечении травматического поражения головного мозга. Исследование по применению цитиколина в лечении ЧМТ (The Citicoline Brain Injury Treatment Trial — COBRIT) представляет собой двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое клиническое исследование III фазы с параллельными группами для оценки влияния препарата на функциональную активность и когнитивные функции у лиц с осложненной легкой, средней тяжести и тяжелой ЧМТ. Соответствующие критериям включения пациенты были рандомизированы на две группы, одна из которых получала цитиколин (1000 мг 2 раза в сутки) в течение 90 дней, вторая — плацебо (2 раза в сутки) с последующим наблюдением в течение 90 дней для оценки продолжительности эффекта после прекращения приема препарата. В исследование запланировано включить 1292 пациентов.

В ближайшее время результаты исследования COBRIT будут опубликованы, что, несомненно, позволит получить новую клинически важную информацию относительно возможного лечения острой ЧМТ.

Таким образом, лечение пациентов с ушибами головного мозга остается трудной задачей. Стратегия лечения пациентов с ушибами головного мозга направлена на снижение тяжести последствий ЧМТ и улучшение функциональных исходов, чему способствует применение комбинированного лечения, учитывающего патогенез вторичных повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по нейрохирургии. Под ред. В.В. Крылова. М.: Медицина, 2010;318 с.
2. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:375–8.
3. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:255–68.
4. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin P. et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 2007;130:2508–19.
5. Kontos H.A., Povlishock J.T. Oxygen radicals in brain injury. *Cent Nerv Syst Trauma* 1986;3:257–63.
6. Smith S.L., Andrus P.K., Zhang J.R. et al. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *J Neurotrauma* 1994;11:393–404.
7. Xiong Y., Gu Q., Peterson P.L. et al. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1997;14:23–34.
8. Singh I.N., Sullivan P.G., Deng Y. et al. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1407–18.
9. Черепно-мозговая травма. Клиническое рук-во. Под ред. А.Н. Коновалова. Т.2. М.: Антидор, 2001; 675 с.
10. Temple M., O'Leary D., Faden A. The role of glutamate receptors in the pathophysiology of traumatic brain injury. In: L. Miller, R. Hayes, J. Newcomb (eds). *HeadTrauma*. New York: John Wiley & Sons, 2001;87–113.
11. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J. et al. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2006;12:1645–80.
12. Faden A.I. Pharmacologic treatment of acute traumatic brain injury. *JAMA* 1996;276:569–70.
13. Bullock M., Lyeth B., Muizelaar J. Current status of neuroprotection trials for traumatic brain injury: lessons from animal models and clinical studies. *Neurosurg* 1999;45:207–17.
14. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical option or realistic proposition. *Curr Opin Neurol* 2002;15:707–12.
15. Narayan R.K., Michel M.E., Ansell B. et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002;19:503–57.
16. Maas A.I., Marmarou A., Murray G.D. et al. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the Impact study. *J Neurotrauma* 2007;24:232–8.
17. Corwin H.L., Gettinger A., Rodriguez R.M. et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346–50.
18. Camacho-Arroyo I., Pasapera A.M., Cerbon M.A. Regulation of progesterone receptor gene expression by sex steroid hormones in the hypothalamus and the cerebral cortex of the rabbit. *Neurosci Lett* 1996;214:25–8.
19. Wang H., Lynch J.R., Song P. et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007;206:59–69.
20. Tanovic A., Alfaro V., Secades J. Citicoline in the treatment of traumatic brain injury. *Drugs on today* 2004 (Suppl. B):1–18.
21. Maas A.I. Neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:753–67.