

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЯК ПІДҐРУНТТЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ МОЗКУ

Канд мед. наук О. В. КУЛИК

*Харківська медична академія післядипломної освіти,  
Науково-практичний реабілітаційний центр «Нодус»,  
Бровари, Україна*

**Проаналізовано патофізіологічні аспекти гострої черепно-мозкової травми. Визначено анатомічні, патофізіологічні, метаболічні, нейромедіаторні механізми, що лежать в основі посткоматозних несвідомих етапів. Це дасть змогу розробити нові діагностичні підходи, розглянути можливості мозку щодо відновлення його функцій та напрями реабілітації таких пацієнтів.**

*Ключові слова: гостра черепно-мозкова травма, несвідомі стани, діагностика, психічна діяльність.*

На сьогоднішній день гостра черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою медичною та соціальною проблемою. Постраждали із гострою ЧМТ становлять переважну більшість (62–65%) від усіх госпіталізацій у нейрохірургічні відділення України [1]. Показник смертності від ЧМТ в Україні – 2,4 на 10 тис. населення на рік, тобто щороку внаслідок цієї травми помирає 11–12 тис. осіб: на догоспітальному етапі – до 60% постраждалих, на госпітальному – до 40% [1, 2].

Успіхи сучасної нейрохірургії, нейротравматології та реанімації дають змогу зберегти життя хворих із тяжкими ураженнями головного мозку після ЧМТ. Однак, якщо хворі виживають після тяжкої ЧМТ, то найчастіше неможливим виявляється повернення мозку головного його призначення – забезпечення психічної діяльності. Це пов'язано з тим, що багато із цих хворих перебувають у стані із затяжним (від кількох місяців до кількох років) порушенням свідомості.

Посттравматичні несвідомі стани можуть являти собою кому і різні варіанти посткоматозних розладів свідомості. У зарубіжній літературі виділяють два основних види посткоматозних розладів свідомості: вегетативний стан (ВС) і стан мінімальних проявів свідомості (minimal consciousness state – MCS) [3, 4].

За В. Jennett і F. Plum (1972) ВС визначається як відсутність можливості до мимовільної ментальної активності (декорткація) через великі пошкодження або дисфункцію півкуль головного мозку зі збереженням діяльності діенцефальної ділянки і стовбура мозку, що зберігають вегетативні й рухові рефлексії, а також цикл зміни сну та неспання (цит. за [4]).

Рівень свідомості та поведінкові реакції, які пов'язані з корою великих півкуль, таламусом і висхідною ретикулярною формацією, відіграють ключову роль у патогенезі відновлення пацієнтів. Збереження і функціонування зв'язків кори

з діенцефальною та мезенцефальною ретикулярною формацією впливають на рівень свідомості і когнітивної поведінки. Органічні та функціональні ураження кори великих півкуль, що призводять до несвідомих станів, можуть виникати у результаті генералізованих двосторонніх уражень та метаболічних розладів; односторонніх пошкоджень із подальшою компресією іншої півкулі внаслідок набряку і набухання; великих уражень кори і білої речовини однієї або обох півкуль із подальшою компресією стовбура мозку. Для переходу коми у ВС необхідна функціональна збереженість ретикулярної формації середнього мозку [3, 4].

Зараз дедалі більше досліджень присвячується проблемі повернення свідомості, оскільки якість подальшого відновлення психічної діяльності корелює з тривалістю періоду несвідомого стану. У зв'язку із цим не припиняються пошуки патофізіологічних механізмів, що лежать в основі формування тривалих несвідомих станів. Вплив на ці механізми дасть змогу розробити нові діагностичні підходи до визначення функціонального стану мозку та його можливостей до відновлення функцій.

Що на сьогодні відомо про патофізіологію посткоматозних несвідомих станів? Існує безліч теорій, які пояснюють формування та підтримку посткоматозних несвідомих станів, але більшість із них сходяться на дисбалансі різних нейромедіаторних систем (дофамінергічної, холінергічної, ГАМК-ергічної, глутаматергічної) [4–7].

Згідно з гіпотезою «серединних зв'язків» («mesocircuit») [7] функціональні порушення у взаємодії великих нейрональних зв'язків переднього мозку виявляються першими на тлі загального зниження збудливої нейротрансмісії [8]. Зв'язки переднього мозку включають складну систему взаємодії лобової кори, стріопалідарної системи і таламуса, вони є найбільш уразливими при травмі мозку. Ця гіпотеза заснована на

порушенні функції дорсального шляху, найважливішою структурою якого є таламус. Відомо, що центральний таламус, з одного боку, іннервується холін-, серотонін- і норадренергічними аферентами висхідної активуючої системи стовбура головного мозку [9, 10], а з іншого – еферентними шляхами від кори лобових часток, що забезпечують керуючі функції при цілеспрямованій поведінці. Вважається, що ці висхідні та нисхідні впливи на центральний таламус модулюють рівень неспання відповідно до загальної активності, різних когнітивних завдань, наявності чи відсутності стресу та інших процесів, характерних для цього стану [11].

Другою ключовою структурою є середні шпикові нейрони (MSN) стріатума, що містять глутамат. Вони посилають інгібіторні (ГАМК-ергічні) проєкції до внутрішнього сегмента білої кулі (GPi), яка за відсутності цих входів інгібує центральний таламус [12]. Активність MSN, у свою чергу, регулюється збудливими (глутаматними) таламостріарними, фронтостріарними, а також гіпокампальними проєкціями [12]. Активність MSN також регулює дофамінергічна система (від вентральної покривкової ділянки та чорної субстанції) [11, 12]. Таким чином, зниження активності MSN у результаті зменшення дофамінергічної або глутаматергічної модуляції цих нейронів або при їх безпосередньому пошкодженні може відігравати ключову роль у порушенні функціонування нейрональних систем переднього мозку і призводити до розвитку синдромів порушеної свідомості.

Дофамінова гіпотеза ґрунтується на частому прямому чи непрямому травматичному пошкодженні висхідних (нігрозстріарних і мезокортиколімбічних) і низхідних (від префронтальної кори до стріатума і таламуса, від передніх відділів поясної звивини до стріатума) шляхів дофамінергічної системи, що згодом призводить до розвитку виражених когнітивних порушень [14].

Було показано, що в забезпеченні керуючих функцій і робочої пам'яті важливе значення має взаємодія дорсолатеральної префронтальної кори і стріатума, яка, у свою чергу, модулюється дофамінергічною системою [15].

Третя гіпотеза полягає у порушенні взаємодії між норадренергічною і дофамінергічною системами мозку, які, як відомо, беруть спільну участь у здійсненні психічної діяльності (зокрема, емоційних реакцій), рухових, ендокринних функцій. Перш за все слід відзначити схожість їх топографічного розподілу і принципу організації. Так, основні ядра обох систем локалізовані у стовбурі головного мозку, звідки починаються довгі аксони, які іннервують практично всі відділи ЦНС. Окремі ядра (парабрахіальні і паранігральні) містять як дофамінергічні, так і норадренергічні нейрони [8, 14–15]. Одним із свідчень важливості взаємодії цих систем для підтримки рівня свідомості є наявність різних варіантів динаміки рівня норадреналіну і дофаміну плазми крові у несвідомих станах і після відновлення свідомості у пацієнтів із тяжкою ЧМТ [16].

У корі лобових часток вивільнення дофаміну перебуває під сильним модулюючим впливом норадреналових нервових закінчень [16]. Це має важливе значення, оскільки норадреналін під час неспання відповідальний за часткове інгібування зон кори, а дофамін забезпечує її специфічну активацію, особливо при мотиваційних процесах, пошуку нової інформації та набутті нового досвіду. Таким чином, норадренергічна і дофамінергічна системи тісно взаємодіють між собою як агоністи або антагоністи практично на всіх рівнях ЦНС, що, можливо, є важливим для підтримки рівня свідомості і здійснення цілісної психічної діяльності.

У ВС, на відміну від коми, збережені функції стовбурових структур, немає пошкодження будь-якої конкретної анатомічної структури і виявляються порушення багатьох кортико-кортикальних і кортико-таламичних зв'язків [17, 18]. Патологічною основою ВС є прогресуюча валлеровська і трансинаптична дегенерація комісуральних і асоціативних волокон головного мозку на фоні зниженого церебрального метаболізму, що призводить до пригнічення функції кори і висхідних активуючих впливів ретикулярної формації. Швидкість відновлення корково-підкоркових і корково-коркових взаємодій відображає швидкість відновлення свідомості. За даними позитрон-емісійної томографії (ПЕТ) відзначається зниження рівня метаболізму на 40–50% порівняно з нормою [19]. Однак, за результатами ряду досліджень, ділянкою мозку з найбільш порушеним метаболізмом у хворих у ВС є *precuneus* (останнім часом розглядається як стратегічний резервуар нейрональних мереж, що відповідають за свідомість).

Із точки зору нейрофізіології, елементи свідомості відображають ступінь біоелектричної активності відповідних нейрональних ансамблів, а оптимальний рівень свідомості досягається збалансованою дією збуджуючих і гальмівних нейромедіаторів на нейрогліальні комплекси. Динамічність – одна з відмінних особливостей свідомості, при цьому особливу роль відіграють нейрональні мережі режиму очікування, розташовані в медіальній префронтальній корі, задній поясній зоні (внутрішня поверхня лівої гемісфери), медіальна префронтальна кора, латеральна парієтальна зона (зовнішня поверхня правої гемісфери) у праворуких. Ці мережі найбільш активні у той час, коли людина не зайнята ніякою справою, та неактивні при виконанні цілеспрямованої роботи та концентрації уваги, мають когерентні нейрональні осциляції з частотою менше 0,1 Гц і відповідають за процес внутрішнього діалогу, швидкі епізодичні спонтанні думки [20].

Відомо, що відновлення свідомості часто не супроводжується значущою зміною рівня загальної метаболічної активності головного мозку; в цьому випадку відбувається реактивізація кортико-таламокортикальних зв'язків внаслідок аксонального спрутинга, реституції синаптичної активності й нейрогенезу в рамках нейропластичності [21]. Зниження метаболізму зумовлено

ішемією, гіперперфузією, гіпоксією нейрогліальних клітинних масивів; біохімічними порушеннями; порушенням функціонування гематоенцефалічного бар'єру і розподілу води в головному мозку; патологічними змінами паренхіматозних органів. Ділянка необоротних змін нейроглії поширюється за межі зони первинного ушкодження переважно за рахунок зони вторинного ушкодження, нейрони якої перебувають у стані нестійкої рівноваги («молекулярного струсу») [22].

Крім того, системоутворююча функція ЦНС зумовлює залучення у патофізіологічні процеси практично всіх функціонуючих систем організму. На тлі страждання вищої регуляторної ланки – ЦНС – екстракраніальні розлади формують окремий додатковий патогенний фактор, що сприяє дезінтеграції та руйнуванню нервової тканини. Нейрони переважно в зоні вторинного ушкодження, перебуваючи у стані нестійкої рівноваги, дискоординатії ауторегуляторних механізмів мозкового кровотоку, надзвичайно сприйнятливі до коливань параметрів системної гемодинаміки. Додаткового впливу екстракраніального фактору будь-якої модальності цілком достатньо для

прогресування ураження нервової тканини, критичного підвищення внутрішньочерепного тиску і декомпенсації стану в цілому [23, 24].

Найбільш інформативними у визначенні метаболічної загибелі мозку є надпорогові критичні величини таких біохімічних показників ліквору і венозної крові, що відтікає від мозку, як лактат і піруват, феноли при різкому зниженні рН із переважанням критичних рівнів наведених показників у лікворі порівняно із кров'ю.

Таким чином, знання анатомічних, фізіологічних, патофізіологічних, метаболічних та нейро-медіаторних механізмів, які формують структурно-функціональну цілісність мозку, що лежить в основі всієї психічної діяльності, є дуже важливими для реаніматологів, нейрохірургів, неврологів, реабілітологів, психіатрів, психологів, які працюють із пацієнтами, що потребують відновлення функцій мозку при ЧМТ.

Патофізіологічні аспекти гострої ЧМТ є підґрунтям для формування нових діагностичних підходів визначення можливостей головного мозку щодо відновлення функцій та напрямів реабілітації таких пацієнтів.

#### Список літератури

1. Педаченко Е. Г. Нейрохирургическая служба в Украине в 2013 г. Оптимизация нейрохирургических ресурсов / Е. Г. Педаченко, Н. А. Сапон, А. Н. Никифорова // Укр. нейрохірургічний журн.— 2014.— № 3.— С. 5–9.
2. Порівняльна оцінка частоти виявлення черепно-мозкової травми у великих містах України / М. Є. Поліщук, О. В. Марков, Ю. О. Гайданов [та ін.] // Укр. нейрохірург. журн.— 2002.— № 4.— С. 44–47.
3. Поліщук М. Є. Закрита черепно-мозкова травма: сучасний погляд на проблему / М. Є. Поліщук, О. М. Гончарук // Міжнарод. мед. журн.— 2015.— № 6.— С. 73–79.
4. Лихтерман Л. Б. Классификация черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман // Судебная медицина.— 2015.— № 3.— С. 38–42.
5. Targeting Dopamine in Acute Traumatic Brain Injury. Open Drug. Dis. J.— 2010.— Vol. 2.— P. 119–128.
6. Clauss R. P. Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions / R. P. Clauss // Med. Hypoth.— 2010.— Vol. 75, № 3.— P. 287–290.
7. Proposal for a coordinated effort for the determination of brainwide neuroanatomical connectivity in model organisms at a mesoscopic scale / J. W. Bohland, C. Wu, H. Barbas [et al.] // PLoS Comput. Biol.— 2009.— Vol. 5 (3).— : e100034
8. Schiff N. D. Recovery of consciousness after severe brain injury: The role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface / N. D. Schiff // Cleveland Clin. J. Med.— 2010.— Vol. 77, № 3.— P. 27–33.
9. Baars B. Brain, conscious experience and the observing self / B. Baars, T. Ramsay, S. Laureys // Trends Neurosci.— 2003.— Vol. 26.— P. 671–675.
10. Augustenborg C. C. Endogenous Feedback Network: a new approach to the comprehensive study of consciousness / C. C. Augustenborg // Consciousness and cognition.— 2010.— Vol. 19.— P. 547–579.
11. Schiff N. D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis / N. D. Schiff // Trends Neurosci.— 2009.— Vol. 33, № 1.— P. 1–9.
12. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis / J. W. Bales, A. K. Wagner, A. E. Kline, C. E. Dixon // Neurosci Biobehav. Rev.— 2009.— Vol. 33.— P. 981–1003.
13. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials / A. Ragazzoni, C. Pirulli, D. Veniero [et al.] // PLoS One.— 2013.— Vol. 8, № 2: e57069
14. Уровень преимущественного поражения головного мозга // Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы; под ред. О. С. Зайцева.— М: МЕДпресс-информ, 2011.— С. 226–236.
15. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA (A) receptors in an endogenous sleep pathway / L. E. Nelson, T. Z. Guo, J. Lu [et al.] // Nat. Neurosci.— 2002.— Vol. 5, № 10.— P. 979–984.
16. Stahl S. M. Neurotransmission of cognition, pt. I: Dopamine is a hitchhiker in frontal cortex: Norepinephrine transporters regulate dopamine (Brainstorms) / S. M. Stahl // J. Clin. Psychiatry.— 2003.— Vol. 64.— P. 4–5.
17. Катехоламины плазмы крови в процессе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Е. В. Александрова, О. С. За-

- йцев, В. Д. Тенедиева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии.— 2011.— № 3.— С. 58–63.
18. *Александрова Е. В.* Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний / Е. В. Александрова, О. С. Зайцев, А. А. Потапов // *Вопр. нейрохирургии.*— 2014.— № 4.— С. 26–32.
  19. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state / H. U. Voss, A. M. Uluc, J. P. Dyke [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol. 116.— P. 2005–2011.
  20. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness / S. Laureys, C. Lemaire, P. Maquet [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.*— 2009.— Vol. 67.— P. 121–122.
  21. PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state / S. Laureys, M. E. Faymonville, G. Moonen [et al.] // *The Lancet.*— 2000.— Vol. 355.— P. 1825–1826.
  22. Principles of intralaminar thalamic neurons and their striatal projections / C. J. Lacey, J. P. Bolam, P. J. Magill // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27.— P. 4374–4384.
  23. The new neuroscience frontier: Promoting neuroplasticity and brain repair in traumatic brain injury / P. DeFinaa, J. Fellusb, M. Z. Politoa [et al.] // *Clin. Neuropsychol.*— 2009.— Vol. 23, № 8.— P. 1391–1399.
  24. Prediction of «awakening» and outcome in acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs / A. Amantini, A. Grippo, S. Fossi [et al.] // *Clin. Neurophysiol.*— 2005.— Vol. 116, № 1.— P. 229–235.

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ МОЗГА**

О. В. КУЛИК

**Проанализированы патофизиологические аспекты острой черепно-мозговой травмы. Определены анатомические, патофизиологические, метаболические, нейромедиаторные механизмы, лежащие в основе посткоматозных бессознательных состояний. Это позволит разработать новые диагностические подходы, рассмотреть возможности мозга относительно восстановления его функций и направления реабилитации таких пациентов.**

*Ключевые слова: острая черепно-мозговая травма, бессознательные состояния, диагностика, психическая деятельность.*

### **PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE CRANIOCEREBRAL TRAUMA AS A BASIS FOR DETERMINING THE CAPABILITIES OF BRAIN FUNCTION RESTORATION**

O. V. KULYK

**The pathophysiological aspects of acute craniocerebral trauma are analyzed. The anatomical, pathophysiological, metabolic, neurotransmitter mechanisms accounting for the postcomatous unconscious stages, were determined. This can enable the development of new diagnostic approaches, study the ability of the brain to restore its functions and directions of rehabilitation of such patients.**

*Key words: acute craniocerebral trauma, unconscious states, diagnosis, mental activity.*

Надійшла 23.08.2017