

3.4 Патогенетичні механізми формування ускладнень ЧМТ в гострому та віддаленому періодах

Дані епідеміологічних досліджень останніх років показують, що травми нервової системи становлять 30–40% у загальній структурі травматизму та є однією з основних причин смертності та зниження трудової активності населення країни; а за сумарними економічними та медико-соціальними збитками травми, насамперед черепно-мозкові (ЧМТ), займають перше місце, випереджаючи серцево-судинні та онкологічні захворювання [176].

Після перенесеної травми головного мозку у 50-90% випадків зберігається неврологічна патологія чи формуються нові неврологічні синдроми. Інвалідизація таких пацієнтів становить 40–60%, що пов'язано зі значними економічними збитками, оскільки постраждалі працездатного віку. ЧМТ належать до категорії тяжких ушкоджень, що супроводжуються високою летальністю: від 5 до 10% при середньотяжких ЧМТ та до 70% – при важких [177].

У сучасних військових конфліктах у 50% поранених нейрохірургічного профілю спостерігаються рани м'яких тканин голови, у 28% – проникні пошкодження черепа та у 17% – непроникні. Майже у 70% постраждалих виявляють мінно-вибухові ушкодження. У ході військового конфлікту на сході України травму голови діагностовано у 37,5% поранених [178]. Наслідки бойових ушкоджень головного мозку є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, що пояснюється безперервними локальними війнами та військовими конфліктами, стійкою тенденцією до зростання поранень та черепно-мозкових ушкоджень [179, 180].

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) призводить до розвитку складного патофізіологічного комплексу реакцій, що включають первинне та вторинне пошкодження речовини головного мозку, у тому числі процеси запалення, гіпоксії, некрозу та апоптозу, порушення синаптичної пластичності та функціональної активності нейронів. При ЧМТ у пацієнтів розвиваються

одночасно деструктивні та репаративні процеси в структурах центральної нервової системи, що зачіпають, насамперед, нейрони та глію [181, 182].

Сучасні уявлення про патогенез ЧМТ. Близько 80-90% від усіх травм голови становить ЧМТ, проте патогенетичні механізми даної травми, особливості, що лежать у основі розвитку віддалених наслідків як у гострому, так і у віддаленому періоді вивчені недостатньо. Для ефективної профілактики, діагностики і лікування пацієнтів, які страждають від наслідків ЧМТ, потрібне чітке розуміння процесів і патофізіологічного каскаду подій, що відбуваються після гострої травми.

Сучасна концепція патогенезу ЧМТ заснована на дії первинних і вторинних факторів ушкодження головного мозку. Первинні ушкодження при ЧМТ – результат прямого впливу травмуючого агента і є зоною некрозу речовини мозку, ушкодження провідних шляхів і судинної стінки у цій частині. Ці пошкодження інтракраніальних структур виникають безпосередньо в момент травми у результаті дії кінетичної енергії і векторів сили лінійного прискорення або гальмування, ротаційного механізму або їх комбінації і залежать від місця застосування сили, що травмує, її інтенсивності і тривалості впливу. В області первинного пошкодження виникає некроз мозкової тканини, відбувається порушення структури нейронів та гліальних клітин, утворюються синаптичні розриви, виникає тромбоз судин та порушується цілісність судинної стінки. Навколо вогнища первинного ушкодження формується зона пенумбри, у якій клітини зберігають свою життєздатність, але стають вкрай чутливими до найменших змін доставки кисню та поживних речовин. До первинних травматичних ушкоджень відносять: дифузне аксональне пошкодження мозку, вогнища забитих місць і розмозжування головного мозку, первинне забиття стовбура мозку і внутрішньочерепні гематоми [183].

Вторинні ушкодження мозку є виробленою у процесі еволюції запальною реакцією, що розвивається у відповідь первинне механічне ушкодження. Такі пошкодження індукуються в момент травми та розвиваються з часом, призводячи до незворотного ішемічного ураження клітин, розташованих у безпосередній

близькості від вогнища первинного пошкодження (в зоні пенумбри); при цьому до патологічного процесу залучаються первинно інтактні клітини [184].

Дія первинного травмуючого агента запускає розвиток біохімічних та імунологічних реакцій, які призводять до деструктивних процесів. Порушується окисне фосфорилування в мітохондріях, збільшується концентрація внутрішньоклітинного кальцію, вивільняються вільні радикали кисню та вазоактивні метаболіти арахідонової кислоти, активуються механізми комплементного каскаду та перекисного окиснення ліпідів. Внаслідок пошкодження тканини мозку розвивається різка активація метаболізму нейронів, що супроводжується виснаженням запасів аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ) та порушенням функції кальцієвого насоса. В результаті збільшується проникність клітинних мембран для іонів кальцію і вихід кальцію з внутрішньоклітинних депо, що викликає деполяризацію нервових закінчень і викид з них «збуджувальних» нейротрансмітерів (глутамату, аспартату), які, у свою чергу, активуючи постсинаптичні комплекси, викликають приплив в клітину іонів натрію, деполяризацію та подальше надходження іонів кальцію через іонні канали. В результаті перевантаження клітини кальцієм розвивається її пошкодження, обумовлене активацією фосфоліпаз, протеаз і нуклеаз, що призводить до порушення цілісності клітинних мембран нейронів та ендотелію мозкових капілярів, фосфорилування, синтезу білків та експресії клітинного геному, лізису структурних білків клітини (ексайтотоксичність) [185].

Загибель нейронів при ЧМТ також виникає внаслідок ініціації процесів апоптозу, які можуть запускатися безпосередньо впливом травмуючого агента на геном клітини, так і за рахунок ушкоджуючого впливу медіаторів запалення. Причому на частку некрозу навіть при важкій ЧМТ припадає лише третина загинувших нейронів; загибель інших може бути віднесена до різних видів апоптозу. Апоптоз при ЧМТ починається через кілька годин після травми і може тривати кілька місяців, запускається шляхом ушкоджуючої дії медіаторів запалення та в результаті ексайтотоксичності, має перебіг за типом ланцюгової реакції [186]. Для ініціації апоптозу необхідний зв'язок рецепторів клітинної загибелі

(наприклад, ФНП-рецептор), розташованих на мембрані клітини, зі специфічними білками (в даному випадку з фактором некрозу пухлини). Інший механізм апоптозу реалізується за так званим внутрішнім шляхом, в якому провідну роль у загибелі клітини відіграють підвищені концентрації внутрішньоклітинного кальцію, вільні радикали кисню, глутамат, здатні зруйнувати мембрани мітохондрій, що супроводжується виходом у цитоплазму каталізаторів апоптозу: цитохрому С, фактору, що індукує апоптоз, кальпаїнів, каспаз та ендонукліази-Г. Описуваний процес супроводжується експресією певних генів та синтезом специфічних ензимів. Незважаючи на «запрограмованість» клітинної загибелі при ЧМТ, апоптоз може регулюватися шляхом експресії внутрішньоклітинних ферментів класу кіназ.

Встановлено [187], що після експериментальної ЧМТ значно змінюється концентрація внутрішньоклітинного ензиму мітогенактивованої протеїнкінази. Відзначено, що після експериментального пошкодження мозку також відбувається збільшення рівня внутрішньоклітинних ензимів, які сприяють збереженню клітини. До таких відносять протеїнкіназу-В, яка гальмує розвиток апоптозу за рахунок зміни фосфорилювання білків та інактивування проапоптотичного білка Bad, а також каспаз-8 та -9. Застосування інгібітору каспази-3 сприяє зменшенню обсягу пошкодження головного мозку на 30% через 3 тижні після травми. В експериментальних та клінічних роботах R. K. Narayan та M. E. Michel [188] підтверджено кореляцію відстроченої загибелі нейронів після травми з апоптозом астроцитів та олігодендроцитів. І.А. Борщенко із співавт. [189] за результатами своїх досліджень роблять висновок, що апоптоз нейронів призводить до прогресуючої втрати кількості активних клітин, а апоптоз глії перешкоджає виживанню та відновленню волокон, що залишилися при травмі спинного мозку.

Патофізіологія вторинного ушкодження. В основі вторинного ушкодження при ЧМТ лежить низка патофізіологічних процесів, які включають в себе безпосередню клітинну відповідь та низку віддалених подій, у тому числі ультраструктурні ушкодження, іонний дисбаланс, порушення процесів

нейротрансмісії. Значну роль у разі вторинного ушкодження головного мозку відіграють цереброваскулярні розлади та зміна проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Під час ЧМТ відбувається ураження аксонів, яке може виникати як у результаті пошкодження цитоскелету (нейрофіламентів і мікротрубочок), так і внаслідок порушення проникності клітинної мембрани аксонів. Хоча травматичне аксональне ураження найкраще описане на моделях важкої ЧМТ, воно також відіграє важливу роль при легкій ЧМТ та є причиною розвитку резидуальних нейропсихологічних розладів після струсу або забою головного мозку легкого ступеня. На експериментальних моделях було показано, що ущільнення нейрофіламентів відбувається вже через 5 хв після травми і триває біля 6 год. У кінцевому підсумку ультраструктурна дезорганізація нейрофіламентів і мікротрубочок викликає порушення аксонального транспорту. Вважається, що цей процес відбувається внаслідок фосфорилування, що призводить до нестабільності клітинної мембрани та розвитку фокального набряку мозкової тканини на стороні травми. Ознаки порушення аксональних зв'язків з'являються через 4 год після травми і зберігаються протягом декількох днів або тижнів. У результаті пошкодження мембрани нейронів відбувається порушення регуляції білкових каналів плазмолемі, що призводить до неконтрольованого потоку іонів і порушення процесів нейротрансмісії. Зокрема, відбувається вивільнення іонів калію і збуджувальних амінокислот, таких, як глутамат. Глутамат діє на декілька рецепторів, у тому числі N-метил-D-аспартат-рецептори, викликаючи подальшу деполяризацію клітинної мембрани і надходження кальцію в нейрон. У результаті для відновлення клітинного гомеостазу посилюється робота АТФ-залежних іонних насосів з наростанням витрат глюкози, що призводить до гіперметаболічного стану приблизно через 30 хв після травми. Через 5–6 год відбувається перехід від гіперметаболічного до гіпометаболічного стану, який може тривати біля 5 днів або довше. За переважанням процесів гліколізу, який спричиняє позаклітинний ацидоз, відбувається подальше збільшення проникності мембран.

Глутаматопосередковане накопичення внутрішньоклітинних іонів кальцію також призводить до порушення процесів енергетичного метаболізму у мітохондріях [190]. Це запускає подальший каскад дисметаболических процесів, що викликають порушення функціонування головного мозку одразу після легкої ЧМТ.

Цереброваскулярні розлади. У непошкодженому мозку відбувається чітка ауторегуляція кровообігу з метою забезпечення метаболічних потреб шляхом підтримання оптимального рівня перфузії. Відразу після легкої ЧМТ рівень кровопостачання головного мозку знижується. Yamakami і McIntosh (1989) на моделі струсу мозку в щурів показали, що зниження регіонального кровообігу відбувається у перші 15 хв і зберігається протягом принаймні 2 год після травми [191]. Maugans та співавтори (2012) провели обстеження пацієнтів з використанням фазово-контрастної ангіографії у перші 3 дні, на 14-й день, і через 30 або більше днів після струсу [192]. Було виявлено значне зниження мозкового кровообігу в порівнянні з контрольною групою протягом всього періоду дослідження. У 27% учасників рівень кровообігу повернувся у межі 10% від контрольного рівня протягом 2 тиж, і тільки у 64% – до кінцевого періоду часу.

Зміна проникності гематоенцефалічного бар'єра. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) розділяє внутрішньосудинний та позасудинний простір у центральній нервовій системі. Зміна проникності ГЕБ добре досліджена на тваринних моделях важкої ЧМТ. Дослідження за участю пацієнтів з посткоммоційним синдромом показали, що ушкодження ГЕБ можуть спостерігатися протягом тижнів або місяців після травми. Дія травмувального фактора викликає пошкодження ендотелію ГЕБ, у результаті чого підвищується проникність дрібних судин. У ранні терміни після травми локальне руйнування ГЕБ потенціює метаболічний дисбаланс у зоні гіпоксії мозкової тканини та інші механізми, такі, як спазм судин, зміни у мозковому кровообігу або коагулопатія. У віддалений період після травми подальше порушення функції ГЕБ спричиняють дисфункція астроцитів, запальні та дисметаболическі розлади. Унаслідок руйнування ГЕБ відбувається ексудація рідини в позасудинний простір та розвиток набряку мозку. Це може призвести до підвищення

внутрішньочерепного тиску, що в свою чергу спричинює зниження перфузійного тиску з порушенням відтоку рідини у судинне русло. Під час зриву ГЕБ відбувається дисрегуляція іонних потоків, що призводить до пошкодження мембран нервових клітин. Унаслідок порушення іонної та молекулярної рівноваги у сироватці крові та спинномозковій рідині відбуваються зміни мікросередовища нейронів, що створює передумови для фокальної судомної активності. Дані лабораторних досліджень свідчать про зростання кіркової збудливості, гіперсинхронізацію та епілептиформну активність клітин після ЧМТ [193].

Основу патологоанатомічної картини ізольованих ушкоджень головного мозку складають первинні травматичні дистрофії та некрози, розлади кровообігу та організація тканинного дефекту. Струс головного мозку характеризуються комплексом взаємопов'язаних деструктивних, реактивних і компенсаторно-пристосувальних процесів, що протікають на ультраструктурному рівні в синаптичному апараті, нейронах, клітинах. Забій мозку - ушкодження, що характеризується наявністю в речовині мозку і в його оболонках макроскопічно визнаних вогнищ деструкції та крововиливів, що у частині випадків супроводжуються пошкодженням кісток склепіння, основи черепа. Безпосереднє ушкодження при ЧМТ гіпоталамо-гіпофізарних, стовбурових структур та їх нейромедіаторних систем зумовлює своєрідність стресорної відповіді. Порушення метаболізму нейромедіаторів – найважливіша особливість патогенезу ЧМТ. Високочутливим до механічних впливів є мозковий кровообіг.

Основні зміни, що розвиваються при цьому в судинній системі, виражаються спазмом або розширенням судин, а також підвищенням проникності судинної стінки. Безпосередньо із судинним фактором пов'язаний і інший патогенетичний механізм формування наслідків ЧМТ – порушення ліквородинаміки. Зміна продукції ліквору та його резорбції внаслідок ЧМТ пов'язана з пошкодженням ендотелію хоріоїдних сплетень шлуночків, вторинними порушеннями мікроциркуляторного русла мозку, фіброзом мозкових

оболонки, в окремих випадках – ліквореєю. Ці порушення призводять до розвитку лікворної гіпертензії, рідше гіпотензії.

В основі кожної ЧМТ лежить раптове переміщення мозку, що веде за собою прискорення його окремих структур, крові і ліквору, а також різного ступеня пошкодження аксонів, глії. Описано виникнення крапкових петехіальних крововиливів області стовбура і гіпоталамуса, твердої і м'якої оболонки мозку. При будь-якому впливі відбувається натяг стовбуру мозку, ніжки гіпофіза, що спричиняє порушення кровообігу, ендокринні та обмінні порушення, тобто різною мірою страждає гіпоталамус. Таким чином, очевидний першочерговий вплив на високочутливі структури ретикулярної формації, зосереджені в оральних відділах стовбура мозку, схильні до особливо значних механічних впливів (перекручування ніжок мозку, розтягнення ніжки гіпофіза). Л.Б. Ліхтерман вказує, що саме порушенню ретикуло-кортико-субкортикально-спінальної нейродинаміки з різними варіантами патологічних змін висхідних і низхідних впливів належить визначальна роль у раптовій зміні свідомості, м'язового тону, дихання, серцево-судинної діяльності, вегетативно-обмінних функцій у відповідь на ЧМТ [194].

Важливою обставиною є те, що вплив, обумовлений вибуховою хвилею, характеризується значним переміщенням ліквору, порушенням його відтоку з відповідним множинним ураженням вегетативних і неспецифічних структур, розміщених у стінках і на дні III та IV шлуночків ГМ, а також значимими є удари медіабазальних відділів мозку і черепно-мозкових нервів (ЧМН) об кісткові виступи основи черепа з порушенням функції мовленнєвого і слухового апаратів, пов'язаних зі скроневою часткою. Підвищення лікворного тиску не викликає безпосереднього розриву судинної стінки, просто поштовх ліквору порушує функції вегетативних апаратів мозку і змінює іннервацію судин. При цьому спочатку відбувається спазм судин, потім параліч їх з виходом формених елементів і плазми.

Згідно з останніми дослідженнями [195], основна дренажна система ГМ – це глімфатична система (ГС), де стартовою точкою є простори Вірхова-Робіна

(ПВР), там церебро-спінальна рідина (ЦСР) перекачується в параартеріальний простір через транспаренхімальний обмінний шлях в екстрацелюлярну тканину і виходить через паравенозні простори назад в субарахноїдальні відсіки. Напрямок току периваскулярного дренажу слідує за нормальним напрямком течії крові. Весь лімфатичний комплекс сформований астроцитарними мережами, аквапорін 4 (AQP 4) – залежними водними каналами астроцитів і параваскулярними просторами, які сприяють обміну рідини і метаболізму між цереброспінальною та інтерстиціальною рідинами. AQP 4-водні канали, які рясно оточені астроцитами і високо поляризовані до астроцитарних «судинних закінчень», мають двосторонню здатність водного транспорту, сприяючи обміну рідин.

Решітчаста пластинка етмоїдальної кістки між ольфакторними цибулинами і носом в передньому відділі мозку вважається «ключовим екстракраніальним місцем відтоку ЦСР». Ліквор в субарахноїдальних просторах проходить через решітчасту пластинку вздовж нюхових нервів в назальні лімфатичні судини і виходить в шийні лімфатичні вузли, формуючи так званий ольфакторно-шийний лімфатичний дренажний шлях. У патологічних умовах підвищеного гідростатичного тиску арахноїдальні ворсинки і грануляційний шлях, як допоміжні шляхи, можуть сприяти очищенню ЦСР, яка виходить з субарахноїдальних просторів через арахноїдальні ворсинки і грануляції прагнучи до церебральних і спінальних венозних синусів, і, нарешті, осідають в кров'яне русло.

Проста концепція току ЦСР була поставлена під сумнів ідентифікацією мозкової лімфатичної системи. Ліквор функціонує як еквівалент лімфи для очищення відходів мозку. Як доповнення до регуляції церебрального водного балансу в різноманітних нейропатологічних станах, включаючи травму, набряк, епілепсію, ішемію, припускається, що водні канали AQP 4 можуть впливати на синаптичну пластичність, здатність до навчання і пам'ять. Травматична втрата периваскулярних AQP 4 не тільки порушувала водний потік через астроцити, але і призвела до дисгомеостазу обміну екстрацелюлярного калію і тенденції до

нападів [196]. Можливий також негативний вплив на цілісність лімфатичної дренажної системи, що призведе до дисгемеостазу екстрацелюлярного середовища ЦНС і порушення дренажу антигенів з мозкової паренхіми в регіонарні лімфовузли, що може призвести до судинної патології.

У осіб, які перенесли ЧМТ, виникають вестибулярні розлади, пов'язані з дисциркуляторними змінами в ділянці мозкового стовбура. При цьому порушується ауторегуляція церебрального кровотоку, відбувається зниження її швидкості та порушується місцевий метаболізм, призводить до підвищення реакції мозкових судин на вуглекислоту, еуфілін, нітрогліцерин, вазомоторної лабільності з нейротрофічними змінами (38,39). Особливу роль розвитку гострих судинних порушень (40) грають складні рефлекторно-судинні реакції, зумовлені фізичним впливом травмуючого чинника на вегетативні нервові утворення, закладені у стінках судин. Логічним завершенням судинних порушень є поступовий перехід посттравматичної енцефалопатії в дисциркуляторну, через функціональну недостатність та виснажливість механізмів регуляції судинного тону, зокрема симпатико-адреналової системи, що підтверджується добовою динамікою вмісту катехоламінів у сечі. У гострому періоді ЧМТ відбувається порушення складної інтегративної функції ГМ, що виявляється порушенням взаємозв'язків його кори і стовбура, наслідком чого є порушення свідомості і вегетативних функцій. Об'єднує ці дві системи порушення функціонування ретикулярної формації (РФ), розташованої в нижньому і середньому відділах стовбура і частини гіпоталамуса. Клініка травми відповідно обумовлена в кожному окремому випадку ступенем залучення в патологічний процес неспецифічних стовбурових структур, що мають відношення до судиннорухових реакцій, терморегуляції та роботи ендокринних залоз. Загальномозкові і частина фокальних симптомів при ЧМТ пов'язані зі змінами функції центральних вегетативних апаратів – лімбічної області, гіпоталамуса [197].

При травмі черепа без порушення його цілісності (ЗЧМТ) виникає прогинання його м'яких еластичних оболонок в порожнині черепа, що викликана переміщенням ліквору з появою лікворного поштовху, наступним за ним

підвищенням внутрішньочерепного тиску, що веде до швидкого і вираженого порушення функції вегетативних структур мозку, парези іннервації судин, з подальшим спазмом, що веде до стазу крові, дрібних крововиливів, подальшою гіпоксією. Гузєєва В.І. (2004) вказує на характерну топографію цих крововиливів – стовбур і гіпоталамічна область. Залучення до процесу стовбурових утворень призводить до ураження численних як специфічних, так і неспецифічних систем мозку, що реалізуються у вигляді різних вегетативних і нейропсихологічних порушень. Крім пошкодження переважно стовбурових відділів головного мозку при ЧМТ, структурні зміни виявляються в корково-підкіркових утвореннях, гіпоталамусі, гіпофізі, чим і пояснюється формування у віддаленому періоді порушень вегетативної, обмінної та нейротропної регуляції [198].

Дослідженнями показано, що при травмі мозку, в патологічний процес залучаються надсегментарні вегетативні утворення в 100% випадків. Страждання лімбіко-ретикулярного комплексу (ЛРК) при травмі призводить до порушення кровопостачання, трофіки, окислювальних процесів і діяльності синаптичного апарату кори ГМ і великих півкуль. Також ретикуло-кортико-субкортикальні порушення ускладнюються вторинними дисциркуляторними розладами, нейрогуморальними, нейрогормональними та обмінними порушеннями в організмі, що виникають за механізмом «напруги», характерного для будь-якої стресової ситуації. Одним словом, травма в гострому періоді викликає перш за все стресову реакцію, яка своїм впливом на ЦНС призводить до порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системі. Відповідно до думки основоположників нейровегетології – немає жодної травми черепа, яка не залишала б своїх наслідків в гіпоталамусі [199], що призводить до порушення функції РФ, гіпофіза, викликаючи нестабільність гіпоталамо-гіпофізарної нейросенсорної системи, яка супроводжується розладами вегетативної, обмінної та нейроендокринної регуляції.

Роль нейрозапалення. Унаслідок ЧМТ розвивається імунна реакція у відповідь на руйнування мозкової тканини, ключову роль в ініціюванні запального процесу відіграє мікроглія. Протягом першої години після травми

внаслідок активації мікроглії в позаклітинний простір потрапляють анти- та прозапальні цитокіни, простагландини, фактори росту, вільні радикали, продукти перекисного окислення ліпідів, оксид азоту і збуджуючі амінокислоти. Цей процес може тривати до 30 днів. У нормі після перенесеної легкої ЧМТ через певний період часу мікроглія входить в репаративну фазу, що сприяє відновленню пошкоджених клітини, і в кінцевому підсумку повертається до стану спокою. У разі повторної черепно-мозкової травми мікроглія може тривалий період перебувати в активованому стані і спричинити низку нейродеструктивних процесів, які можуть бути причиною розвитку хронічної післятравматичної енцефалопатії [200].

Наявні фактичні дані дозволяють вважати доведеним залучення до травматичного процесу імунної системи, яка змінюється у певній послідовності, характеризуючи періодизацію травматичної хвороби. У низці досліджень показано, що відразу після травми у периферичній крові постраждалих з'являються зміни, що характеризують зрушення у клітинному та гуморальному імунитеті. Запалення, будучи універсальною клітинною відповіддю організму, включаючи імунний та неімунний компонент, є ключовою реакцією на травматичну дію. Незважаючи на те, що запалення розглядається як головний механізм санації вогнища ушкодження, воно може призвести до надмірного виділення медіаторів та розвитку гіперергічних клітинних реакцій, що в свою чергу викликає та посилює такі процеси, як ішемія та апоптоз. У момент травми в ендотелії капілярів головного мозку та на поверхні лейкоцитів, що циркулюють, експресуються фактори адгезії. Лейкоцити через судинну стінку можуть мігрувати до паренхіми мозку. Великі скупчення гранулоцитів відмічені капілярах зони пенумбри. Просвіт судин може бути повністю тромбований гранулоцитами, що ще більше посилює порушену мікроциркуляцію цієї галузі.

Потрапляючи в паренхіму мозку, активовані лейкоцити (гранулоцити, макрофаги, моноцити, лімфоцити) починають експресувати ряд поверхнево активних молекул (цитокінів та хемокінів), серед яких найбільш значущими є фактор некрозу пухлини та інтерлейкіни. Внаслідок активації збільшується

проникність гематоенцефалічного бар'єру та активується протромботична здатність ендотелію церебральних капілярів. Важлива роль у запальній відповіді при пошкодженні мозку також належить клітинам мікроглії, які мають здатність до проліферації, фагоцитозу, експресії поверхнево активних молекул та продукції вільних радикалів [201].

Одними з основних медіаторів запалення та імунно-клітинних реакцій є **цитокини** – біологічно активні фактори, що продукуються багатьма клітинами та тканинами організму, забезпечуючи тим самим багаторівневу, полісистемну регуляцію в нормі та при патологічних станах. У головному мозку цитокини виробляються в основному в активізованій макро- та мікроглії, нейронах, клітинах імунної системи, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр із загальної циркуляції, а також мозковим васкулярним ендотелією. Вони можуть виступати як нейродегенератори, так і нейропротектори, модулюючи активність нейропептидів і нейротрансмітерів. Czigner, A. зі співавторами [202] при вивченні динаміки клітинної імунної відповіді при індукованій ЧМТ визначили, що активація мікроглії та тимчасовий Т-клітинний інфільтрат паренхіми мозку були знайдені у всіх зонах, починаючи з 30 хвилин після травми, досягаючи максимальних значень та о 3 годині після індукції травми. Ці результати дозволяють припустити, що гостра реакція на важку ЧМТ з раннім виникненням набряку, ймовірно, пов'язана із запальними явищами, які можуть бути спричинені активацією мікроглії та інфільтрацією лімфоцитами.

При травматичному пошкодженні головного мозку дисбаланс системи цитокінів асоціюється з оксидантним стресом та активацією системи антиоксидантного захисту, що дозволяє розглядати ці процеси як компоненти єдиного механізму ушкодження головного мозку. Особливо наочно ця закономірність проявляється у постраждалих із поєднаною ЧМТ. При вивченні зміни імунного статусу у постраждалих в гострому періоді важкої ЧМТ ряд авторів приходять до висновку, що у більшості пацієнтів після підвищення цитокінової активності відбувається її пригнічення, найбільш виражене у пацієнтів з неблагополуччям. результатом травми. Кравцов Ю.І. із співавт. [203]

виявили дисбаланс у вмісті про- та протизапальних цитокінів у чоловіків з важким забиттям головного мозку (УГМ), відзначивши підвищення вмісту IL-1 β , IL-6, а також IL-10 у сироватці крові в перші дні травми.

У подальшому досліджувані цитокіни поступово знижувалися в групі пацієнтів з тенденцією клінічного поліпшення, а у хворих зі смертельними наслідками спостерігалось зниження IL-1 β при зростанні вмісту IL-6 та IL-10. Є.А. Лебедева, вивчивши цитокіновий статус при поєднаній ЧМТ з важким УГМ дійшла висновку про односпрямоване підвищення про-і протизапальних цитокінів у досліджуваної групи осіб. При цьому у випадках з летальним кінцем спостерігалася глибока супресія вироблення ФНП. На підвищення кількісного вмісту прозапальних цитокінів, особливо IL-1 β , периферичної крові при травматичній хворобі головного мозку вказують також група дослідників, очолювана Зяблицевим С.В.. Е. М. Мамитова та співавтори при УГМ середнього ступеня тяжкості отримали дані, що свідчать про те, що імунна відповідь при даному виді травми супроводжується активацією синтезу як про-, так і протизапальних цитокінів з великим зрушенням у бік прозапальних, зокрема IL-6. Клініко-імунологічні дослідження легкої ЧМТ також підтвердили активацію імунної системи у вигляді надлишкового синтезу прозапальних (IL-1 β , IL-6, ФНП- α) цитокінів.

Зіставляючи цитокіновий профіль залежно від тяжкості ЧМТ, Абу Іммар Ібрахім відзначив підвищення прозапальних та зниження протизапальних маркерів запалення, що чітко корелює зі ступенем тяжкості отриманої травми. Автор зазначив, що чим більшою мірою відзначено дисоціацію спрямованості про- та протизапальних цитокінів (при підвищенні про-ряду зі зменшенням протизапальних), тим несприятливіший прогноз. Банецький М.В., проводячи дослідження в центрі травматології та ортопедії РУДН, виявив, що вміст протизапального IL-10 у лікворі також залежить від ступеня тяжкості ЧМТ, статистично підвищуючись при більш важких формах, зіставивши цим дані про підвищення IL-10 периферичної крові при більш тяжких мозкових ушкодженнях. Надмірний синтез прозапальних цитокінів у порівнянні зі здоровими

зберігається навіть після легкої ЧМТ. Цитокінний дисбаланс, що виник у гострому періоді ЧМТ і зберігається надалі, підтримує хронічний запальний процес, сприяє прогресуванню пошкодження мозкової тканини, що призводить до відстроченої загибелі нейронів [204]. Таким чином, очевидна роль цитокінів у реакції головного мозку на травматичне ушкодження вказує також на можливість їхньої участі у симптомоутворенні наслідків, у тому числі функціональних порушень.

Одночасно з процесами вторинних ушкоджень у відповідь на травму в нервовій тканині індуються процеси нейропротекції та нейрорегенерації, основну роль у яких відіграють ендogenous *нейротрофічні фактори* (НТФ), розташовані в субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампу та під епендимальним шаром бічних шлуночків. Нейротрофіни – специфічні внутрішньоклітинні білки, дія яких полягає в регуляції експресії генів функціонально значущих білків, рецепторів, медіаторів. НТФ відіграють ключову роль у розвитку та збереженні структур центральної та периферичної нервової системи. Головним можна вважати їх участь у контролі процесів фізіологічного розвитку нейронів та збереження структурної та функціональної цілісності нервових та гліальних клітин, а також участь у регуляції апоптозу.

Від самого початку трофічні фактори синтезуються в лімітованих кількостях, активно експресуючись відповідно до функціональної потреби. В експериментальних дослідженнях Ekdahl, С.Т. [205] було доведено, що при пошкодженні головного мозку ці клітини здатні мігрувати в уражену ділянку і потім протягом декількох місяців трансформуватись у нейрональну або гліальну тканину. Основними властивостями практично всіх НТФ є нейропротекція (обмеження ексайтотоксичності, придушення процесів апоптозу, зменшення запалення, запобігання утворенню вільних радикалів) та нейрорегенерація, що полягають в активації процесів утворення нових міжнейронних зв'язків, а також підтримка росту та міграції нових нейронів. В даний час у людини відомі такі фактори росту з сімейства нейротрофінів: фактор росту нервів (ФРН), мозковий

нейротрофічний фактор (МНТФ), нейротрофін-3 (НТ-3) та нейротрофін-4 (НТ-4), нейротрофін-6 (НТ-6).

При патології головного мозку з усіх ростових факторів найбільш значущим є МНТФ, який бере участь у розвитку та збереженні нейронів, включаючи дофамінергічні нейрони чорної субстанції, холінергічні нейрони переднього мозку, гіпокампи, ганглії сітківки. У головному мозку МНТФ ідентифікований у гіпокампі, амігдалі, таламусі, пірамідних клітинах кори головного мозку, у мозочку. У цілому нині, поширення їх у нейроструктурах значно більше, ніж ФРН. Доведеним фактом вважається участь МНТФ у регуляції програмованої загибелі нейронів. Шляхом блокування активації апоптотичного каскаду МНТФ здатний попереджати в експерименті нейрональну деструкцію. Після превентивного застосування МНТФ до гіпоксичного пошкодження культури гіпокампу *in vitro* були відсутні всі виявлені негативні ефекти кисневого голодування.

Зокрема, доведено негативну кореляцію між рівнем МНТФ та маркерами програмованої загибелі клітин. Існує кілька рецепторів, здатних взаємодіяти з нейротрофінами. Найбільш універсальним, але низькоафінним (незначним за силою зв'язку) є Р75NTR – рецептор із сімейства ФНП. Високоафінними до НТФ є тирозинкінази TrkA-, TrkB, TrkC-рецептори. Причому ФРН взаємодіє тільки з TrkA-рецептором, а МНТФ – з TrkB-рецептором. Р75NTR рецептори, здатні як потенціювати, так і пригнічувати нейротрофічну дію Trk-В рецепторів або незалежно від них запускати апоптотичний сигнальний каскад. У нормі у більшості областей дорослого мозку, опосередкована через р75NTR рецептори, активність пригнічена, але при пошкодженні головного мозку, активність р75NTR рецепторів швидко експресується, що може спричинити загибель нейронів. Вивчення різноманітності рецепторів та їх ефектів дозволило зробити висновок, що дія НТФ залежить не тільки від їх кількості, а також від рівня експресії "споріднених" їм (високоафінних) рецепторів [206].

Дослідження здорових чоловіків та жінок виявили сильний ступінь кореляційної залежності між низьким рівнем МНТФ сироватки крові та

схильністю до депресії. Отже, мозковий трофічний фактор може розглядатися як маркер ризику виникнення дезадаптивних захворювань. Як зазначено раніше, при травмі головного мозку із пошкоджених клітин вивільняються активатори астроцитів, мікроглії, а також ростові нейротрофічні фактори, які сприяють виживанню та зростанню нервової тканини. При цьому мікроглія відіграє ключову роль репарації стовбурових клітин. Однак, якщо має місце недостатня кількість НТФ або обмеження їхньої дії (наприклад, за рахунок блокування Trk-В рецепторів), відбувається порушення трофічних та регенераторних функцій клітини, внаслідок чого процеси вторинного пошкодження починають переважати над відновними. Наприклад, при травмі ЦНС апоптотичне ушкодження клітин часто перевершує репараційний потенціал, значно збільшуючи зону ушкодження. Причому апоптоз нейронів збільшує втрату активних нейронів, апоптоз гліальних клітин – дегенерацію мієліну. Доведено, що при травмі спинного мозку МНТФ пригнічує апоптоз олігодендроцитів та нейронів, стимулює нейрогенез у ділянці пошкодження. Зміст сироваткового МНТФ 300 пг/мл і менше в перші дні ЧМТ було несприятливим прогнозом у подальшому для розвитку депресії, пов'язаної з підвищеною суб'єктивною оцінкою вегетативної дисфункції з питання. Зважаючи на вплив нейротрофічної терапії на кількісний вміст МНТФ після лікування, доведено посилення позитивної статистичної залежності трофічного фактора на формування нейродинамічних функцій та якості життя в катамнезі. Таким чином, на рівні експериментальних, клінічних, генетичних та молекулярно-біологічних досліджень підтверджено роль НТФ, особливо МНТФ, у патогенезі когнітивних та депресивних розладів.

Дія факторів вторинного пошкодження мозку призводить до порушення доставки кисню та поживних речовин до клітин головного мозку та обумовлює їх недостатню утилізацію. Виникають порушення мозкової мікроциркуляції, оксигенації та метаболізму нейронів, розвивається набряк мозку та його ішемія. Вторинні ішемічні пошкодження мозку, за даними різних авторів, розвиваються у 36,0–42,6% потерпілих із ЧМТ, тяжкість якої відповідає середньому ступеню,

та у 81,0–86,4% хворих із ЧМТ. Розвиток вторинних пошкоджень мозку суттєво ускладнює стан постраждалих із ЧМТ, погіршує відновлення психічної та моторної діяльності та збільшує ризик розвитку несприятливого результату. У зв'язку з цим профілактика та своєчасна корекція факторів вторинного пошкодження мозку залишаються найважливішим завданням лікування постраждалих з ЧМТ.

Фактори, що сприяють розвитку вторинного ішемічного ушкодження мозку, поділяють на внутрішньочерепні та позачерепні. До внутрішньочерепних факторів відносять: внутрішньочерепну гіпертонію, порушення церебральної гемодинаміки, оклюзійну гідроцефалію, ішемію, набряк головного мозку та дислокаційний синдром. Позачерепними факторами вторинного пошкодження мозку вважають: артеріальну гіпотонію, гіпоксемію, гіпертермію, анемію, гіпертагіпокапнію, порушення водно-електролітного обміну та енергетичного обміну.

Внутрішньочерепна гіпертонія. Внутрішньочерепний тиск (ВЧД) є різницею між тиском в порожнині черепа і атмосферним тиском. У нормальних умовах дорослої людини ВЧД становить 7–15 мм рт.ст. (63-136 мм вод. ст.). Підвищення ВЧД має прогностичне значення з метою оцінки перебігу і результату ЧМТ. Виникнення внутрішньочерепної гіпертонії збільшує ризик розвитку несприятливого результату. Неконтрольована «злоякісна» внутрішньочерепна гіпертонія стає основною причиною смертельних випадків у хворих на ЧМТ [207]. Критичним рівнем ВЧД, у якому потрібна медикаментозна корекція, вважається 20 мм рт.ст. За нашими даними, у разі підвищення ВЧД понад 20 мм рт.ст. ризик розвитку несприятливого результату у постраждалих із ЧМТ збільшується в 1,5 раза, при підвищенні понад 30 мм рт.ст. – у 2 рази, а більше 40 мм рт.ст. – у 3 рази.

Порушення мозкової гемодинаміки. Ішемія мозку. Порушення мозкової гемодинаміки, що призводять до недостатньої перфузії мозку та розвитку його ішемії, вважаються основними факторами, що зумовлюють вторинне пошкодження мозку при ЧМТ. У момент отримання травми розвивається різке пригнічення автономної системи регуляції МК, що призводить до значного

зниження об'ємного МК у зоні забиття та прилеглої тканини мозку. При розладі ауторегуляції МК в гострому періоді ЧМТ порушується здатність мозкових капілярів до компенсаторної зміни тонуусу у відповідь на зміни АТ та рівня вуглекислоти в артеріальній крові, що зумовлює підвищення чутливості мозку до ішемічних ушкоджень. У разі зниженого МК навіть невелике зменшення ЦПД може призвести до розвитку вторинних ішемічних ушкоджень мозку. Крім зниження ЦПД, причиною зменшення МК може бути збільшення опору мозкових судин, що розвивається внаслідок набряку мозку або спазму судин при субарахноїдальному крововиливі. Погіршення МК також сприяє підвищенню в'язкості крові внаслідок гіповолемії та гемоконцентрації [208].

Невідповідність МК до метаболічних потреб мозку призводить до порушень, обумовлених ішемією. У хворих, що померли внаслідок тяжкої ЧМТ, при патологоанатомічному дослідженні ішемічні зміни в головному мозку виявляють у 55% випадків. Крім зниження МК за умов ушкодження значно зростає метаболічна активність мозку. Формується невідповідність між потребою пошкодженої речовини у кисні та її доставкою до головного мозку. Недолік кисню або нездатність мозку утилізувати кисень призводять до переходу клітин на анаеробний метаболізм, що також сприяє розвитку ішемії. Вторинна ішемія головного мозку нині вважається одним із основних патофізіологічних факторів, що ведуть до розвитку несприятливого результату у постраждалих із ЧМТ.

Набряк мозку. Зниження МК, що супроводжується порушенням оксигенації мозку та розвитком його ішемії, призводить до розвитку набряку мозку, тобто. збільшення вмісту води в тканинах мозку, яке, у свою чергу, обумовлює збільшення об'єму мозку та внутрішньочерепну гіпертонію. Набряк стає універсальною реакцією речовини мозку на патологічний процес. Залежно від патогенезу виділяють такі основні види набряку мозку: вазогенний, цитотоксичний, осмотичний та інтерстиціальний.

Набряк мозку при ЧМТ, як правило, змішаний. Оскільки в результаті первинного пошкодження речовини мозку порушується структура мембран

клітин та гематоенцефалічних бар'єрів (вазогенний та осмотичні компоненти набряку), знижується МК, що призводить до зменшення церебральної перфузії та ішемії (цитотоксичний компонент набряку). Наростання набряку мозку при ЧМТ відбувається поступово протягом кількох днів, досягаючи максимуму у перші 3-5 діб з моменту травми. Зворотний розвиток набряку здійснюється шляхом резорбції набрякової рідини в лікворопровідні шляхи та судинне русло. Наростаючий набряк мозку призводить до збільшення обсягу мозкової тканини та подальшого підвищення ВЧД [209].

Дислокаційний синдром. У міру прогресування внутрішньочерепної гіпертонії та перерозподілу тиску в порожнині черепа виникає зміщення мозку у бік нижчого тиску як поблизу, так і на відстані від основного вогнища ураження. Ділянки мозку, близько розташовані до жорстких анатомічних структур, утворених твердою мозковою оболонкою та кістками черепа, можуть піддаватися здавленню та утиску з вторинними розладами кровообігу в них, інфарктом та некрозом. Зміщення мозку в анатомічні отвори порожнини черепа (отвір палатки мозочка, великий потиличний отвір) призводить до дислокації та здавлення стовбура мозку з подальшим порушенням життєво важливих функцій дихання та кровообігу. Такий механізм усунення мозку при внутрішньочерепній гіпертонії отримав назву дислокаційного синдрому.

Розрізняють бічну та аксіальну дислокацію мозку. При бічній дислокації з появою градієнта тиску між півкулями виникає зміщення серединних структур мозку на протилежну від вогнища ураження сторону. Розвивається характерна деформація шлуночків мозку – на боці компресії бічний шлуночок стискається, на протилежній – вікарно розширюється (деформація Вінкельбауера). Внаслідок порушення лікворовідтоку через отвір Монро виникає оклюзійна гідроцефалія, що призводить до ще більшого збільшення ВЧД та посилення дислокаційних процесів. При аксіальній дислокації відбувається зміщення мозку з його осі. Градієнт тиску у цьому випадку спостерігається між супра- та субтенторіальними відділами мозку. Залежно від локалізації вогнища ураження аксіальна дислокація може бути спрямована зверху вниз або знизу вгору [210].

Окклюзійна гідроцефалія. При тяжкій ЧМТ гостра окклюзійна гідроцефалія виникає внаслідок формування блоку в лікворопровідних шляхах та надмірному накопиченні СМР вище за рівень оклюзії. Формування гострого окклюзійного синдрому спостерігається при масивних субарахноїдальних і внутрішньошлуночкових крововиливах, що викликають блокаду лікворопровідних шляхів згортками крові, а також при дислокаціях мозку і компресії шлуночкової системи ззовні (наприклад, при здавленні IV шлуночка внаслідок гематоми в ЗЧ мозочкового намета).

З появою перешкоди у лікворопровідних шляхах виникає невідповідність між продукцією та відтоком СМР. Надмірне накопичення СМР у шлуночках мозку призводить до формування гідроцефалії, сприяє пропотіванню СМР у перивентрикулярну ділянку та розвитку інтерстиціального набряку мозку. Розвиток гострої окклюзійної гідроцефалії призводить до різкого підвищення ВЧД та розвитку дислокаційного синдрому [211].

ПОЗАЧЕРЕПНІ ФАКТОРИ ВТОРИННОГО ПОШКОДЖЕННЯ МОЗКУ.

Артеріальна гіпотонія. Одним із найбільш ранніх позачерепних факторів вторинного пошкодження мозку, який починає діяти відразу після травми, стає артеріальна гіпотонія (зниження систолічного артеріального тиску менше 90 мм рт.ст.). Внаслідок зниження АТ зменшується перфузія мозку та розвивається його ішемія. До найчастіших причин артеріальної гіпотонії у постраждалих із тяжкою ЧМТ відносять гіповолемію та порушення центральної регуляції гемодинаміки. Гіповолемія – невідповідність обсягу циркулюючої крові (ОЦК) ємності судинного русла – може бути обумовлена шоком і крововтратою у постраждалих з ЧМТ і тяжкими позачерепними ушкодженнями (переломами великих кісток скелета, пошкодженнями внутрішніх органів, великими ранами шкірних покривів), а також за порушення рівня пильнування, втрат рідини при гіпертермії, діареї, блювоті, поліурії (при центральному нецукровому діабеті).

Гіпоксемію при ЧМТ найчастіше спостерігають у поєднанні з гіперкапнією. Причинами гіпоксемії та гіперкапнії у постраждалих з ЧМТ стають: порушення ритму дихання, поява патологічних типів дихання, порушення прохідності

дихальних шляхів, аспірація (кров'ю, шлунковим вмістом), наявність супутньої ускладненої травми грудної клітки з ушкодженням легень, гемо- або або набряк легень. Зниження парціального тиску кисню або підвищення напруги вуглекислоти в артеріальній крові призводять до вазодилатації церебральних артеріол, збільшення МК, підвищення ВЧД та посилення набряку мозку [212].

Гіпокапнія. Розвиток гіпокапнії при ЧМТ, як правило, пов'язаний з гіпервентиляцією (при порушеннях ритму дихання у постраждалих або внаслідок застосування глибокої гіпервентиляції при лікуванні внутрішньочерепної гіпертензії). Небезпека гіпокапнії полягає у розвитку рефлекторного спазму мозкових артерій, що призводить до зниження МК та зменшення перфузії мозку, що відбивається у зниженні основних показників оксигенації та метаболізму мозку.

Гіпертермія призводить до посилення обмінних процесів у речовині головного мозку, і у постраждалих із тяжкою ЧМТ вона відзначається при порушенні центральних механізмів терморегуляції з вивільненням цитокінів та медіаторів запалення у тканині мозку. У таких випадках гіпертермія обумовлена реакцією у відповідь на травму або розвиток гнійно-запальних ускладнень. При підвищенні температури тіла на 1°C метаболізм головного мозку може зростати на 9-13%, що супроводжується збільшенням МК, кровонаповнення мозку та підвищенням ВЧД. Внутрішньочерепна гіпертонія, у свою чергу, призводить до набряку мозку та його вторинного ішемічного ушкодження.

Водно-електролітні розлади відіграють важливу роль у виникненні та підтримці вторинних ішемічних ушкоджень мозку. Найчастіше у постраждалих із ЧМТ зустрічаються порушення обміну натрію та калію. Іони натрію відіграють центральну роль у регуляції осмотичного тиску крові та визначають баланс води між внутрішньосудинним руслом та інтерстиціальним простором мозку [213].

Порушення енергетичного обміну. При тяжкій ЧМТ спостерігається різке збільшення споживання глюкози у речовині мозку, оскільки процеси відновлення порушеного гомеостазу вимагають великих витрат енергії. В умовах порушеного кровопостачання мозку, гіпоксії та максимальної метаболічної активності

посилюється цитотоксичний набряк мозку та запускається анаеробний шлях гліколізу, що призводить до утворення лактату. Зниження концентрації глюкози та підвищення рівня лактату в інтерстиціальній рідині головного мозку свідчать про недостатню церебральну перфузію та стають факторами ризику розвитку несприятливих результатів при тяжкій ЧМТ [214].

Таким чином, механізми вторинних ушкоджень мозку, сильно пов'язані між собою, зумовлюють залучення в патологічний процес не тільки пошкоджені, а й інтактні клітини головного мозку, посилюючи тим самим тяжкість первинних ушкоджень. Попереджаючи та обмежуючи дію вторинних ішемічних факторів ушкодження головного мозку, можна суттєво покращити прогноз при тяжкій ЧМТ.

Узагальнення сучасних уявлень про патогенез бойової ЧМТ. При пораненні навіть м'яких тканин можуть виникати струс або забій ГМ внаслідок передачі кінетичної енергії пошкоджувальним снарядом. Особливість структури мозкової речовини передбачає обширну та віддалену від ранового каналу зону вторинних пошкоджень та молекулярного струсу. Вогнепальні поранення черепа і ГМ викликають ряд патогенетичних процесів ГМ: охоронне і позамежове гальмування; контузійні прояви; руйнування у формі некрозу, кровотечі; циркуляторні розлади; набряк, набухання мозку; порушення центральної регуляції органів і систем тощо.

У наш час більшість травм на полі бою — це ушкодження всього тіла внаслідок вибуху, а не лише вогнепального поранення. Розрізняють 4 типи ушкоджень, спричинених вибухом: первинне, вторинне, третинне та четвертинне [215]. Первинне ушкодження є результатом проходження хвилі підвищеного та зниженого тиску через м'які тканини (баротравма). До вторинного ушкодження, спричиненого вибухом, відносять проникні поранення, спричинені уламками вибухового пристрою та сторонніх предметів. Третинне ушкодження виникає внаслідок прискорення та гальмування тіла людини та його зіткнення з іншими об'єктами. Четвертинне ушкодження є результатом термічної травми (опіків) і вдихання токсичних газів. Зазвичай вибухи спричиняють ушкодження тіла людини шляхом складної комбінації всіх 4 механізмів ушкодження. Слід

зазначити, що найменш вивченим механізмом вибухової травми є саме первинне ушкодження.

Якщо внаслідок вибуху виникає лише первинне ушкодження ГМ, його вважають нейротравмою, спричиненою вибухом [216]. Проте, більшість ушкоджень внаслідок вибуху спричинені комбінацією різних механізмів, тому їх називають комбінованою ЧМТ. Розрив барабанної перетинки є найпоширенішою фізичною ознакою вибухової травми, деякі автори вважають, що це точний тест для виявлення первинного ушкодження ГМ, спричиненого вибухом. Розрізняють 3 основні механізми ушкодження внаслідок дії первинної сили вибуху: інерцію, відшарування, імплізію, вони найбільш характерні для первинного позачерепного ушкодження, спричиненого вибуховою хвилею.

Інерційний ефект вибуху зумовлений його впливом на суміжні тканини різної щільності, які набувають різного прискорення під дією вибухової хвилі. Інерцію вважають найважливішим механізмом первинного ушкодження, спричиненого вибухом. В результаті між двома суміжними тканинами виникають сили розтягнення та зміщення, що спричиняє мікро- та макроскопічні розриви на поверхні розділу тканин. Вибухові хвилі, які проходять через тканини або відбиваються від них, внаслідок зміщення спричиняють розрив судин, забиття серця і легень, мезентеріальні ушкодження.

Вивчення механізмів первинного внутрішньочерепного ушкодження (вибухової нейротравми) доводить, що ГМ реагує на вибух як неоднорідна тканина, внаслідок різного впливу інерції вибухова хвиля спричиняє зміщення на поверхні розділу між його суміжними структурами. Напрямок волокон білої речовини робить її надзвичайно вразливою до поширення сил зміщення та виникнення розривів.

Визначені патологоанатомічні характеристики нейротравми, спричиненої вибухом. В експерименті у тварин виявляли невеликі вогнища крововиливу у білій речовині ГМ, під м'якою оболонкою ГМ, субдурально, дифузне ушкодження речовини мозку, венозну гіперемію. Гістологічні та ультраструктурні зміни ГМ при вибуховій нейротравмі включають крововиливи в мієлінову оболонку та

периваскулярні проміжки, хроматолітичні зміни нейронів і їх апоптоз, активацію мікроглії, цитоплазматичні вакуолі, деформацію мієліну, аксоплазматичне стягування, які частіше виявляють у поверхневих шарах речовини півкуль великого мозку і мозочка. Крім того, зазвичай мішенню при первинному ушкодженні ГМ є гіпокамп.

Нещодавні дослідження ушкоджень цитоскелету виявили надмірну стимуляцію інтегринів, що зумовлює скорочення аксонів і звуження судин за їх раптового розтягнення. При травмі, спричиненій вибухом, на спазм судин також можуть впливати зміни активності синтази окису азоту.

Нейротравма, спричинена вибухом, порушує низку біохімічних процесів, що призводить до гіперглікемії, ішемії, запалення, гормональних змін, окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції. Доведено, що гіперглікемія, яка виникає протягом кількох хвилин після ушкодження, сприяючи утворенню молочної кислоти, метаболічному ацидозу та порушенню метаболізму фосфору, поглиблює ішемічне ушкодження тканини ГМ. Молекули, що сприяють запаленню, зокрема окис азоту, простогландини, безкисневі радикали, глутамат і цитокіни руйнують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), зумовлюють виникнення набряку ГМ. Багатофакторність і багатовекторність порушень метаболізму внаслідок вибухової травми деякі автори називають «мультисистемним метаболічним безладом», що створює шкідливе середовище для ушкодженого ГМ.

Первинні ушкодження, спричинені вибухом, характеризуються набуханням і набряком тканин. Набряк і гіперемія ГМ більш характерні для бойових травм, ніж побутових. За даними СКТ, при гіперемії ГМ розмежування між білою і сірою речовиною збережене, при набряку ГМ — у більшості спостережень втрачається. Гіперемія і набряк ГМ спричиняють рефрактерну ВЧГ.

При парабазальних пораненнях, окрім тяжких уражень медіобазальних структур ГМ, є загроза інфікування через сполучення з повітровмісними структурами. При поєднаній ЧМТ виникає характерний синдром взаємного обтяження, для якого при розмаїтті різнопланових патогенетичних механізмів центральними ланками є порушення регуляторної функції центральної нервової

системи, гіпоксемія, ендотоксикоз різного генезу.

Військова травма ГМ відрізняється від інших ЧМТ за ступенем тяжкості, поширеності функціональних дефектів, поєднаним впливом на організм фізичного і психологічного чинників. Зрозумілим є те, що очікування події, що становить загрозу для організму, викликає гострий емоційний стрес, який призводить до змін в лімбіко-ретикулярній системі ГМ. Ці процеси визначають порушення інтегративної діяльності ГМ, нормальних взаємин між окремими функціональними системами, при цьому спостерігається певна кореляція між вираженістю психоемоційних і вегетативних розладів.

Таким чином, травма головного мозку, крім безпосереднього впливу, що ушкоджує, викликає складний комплекс вторинних біохімічних дезорганізацій. Як показав аналіз літературних даних, посттравматичні зміни представляють сукупність компенсаторно-приспосувальних і патологічних процесів, що сформувалися, які можуть самостійно розвиватися і визначати стан хворих. При цьому патологічні процеси, що розвиваються після травми, мають затяжну, прогресуючу течію, трансформуються в різні неврологічні симптоми та синдроми, призводять до інвалідизації та ранньої смерті. Основним негативним процесом виявляється експресія прозапальних та проапоптотичних систем. Деструкція нейрональних структур, особливо гіпокампальної зони, відбивається на функціональному рівні як неврологічного осередкового, і когнітивного дефіциту, з частим розвитком емоційних (депресивних) ускладнень. Ступінь виразності зазначених дисфункцій залежить від масштабів шкідливого впливу, а також від здатності підключення протективних та репаративних нейрохімічних систем. Однією з терапевтичних стратегій у терапії ЧМТ є обмеження поширеності первинного ураження, раннє визначення можливих вторинних ускладнень і факторів, що сприяють розвитку вторинного ішемічного ушкодження мозку. Попереджаючи та обмежуючи дію таких факторів, можна суттєво покращити результат при ЧМТ, в тому числі бойовій.