

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Д. В. Вялов, Н. В. Никифорова, Ю. А. Чурляев

Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк

Systemic Inflammatory Response in Brain Injury

D. V. Vyalov, N. V. Nikiforova, Yu. A. Churlyayev

Branch of the Research Institute of General Reanimatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Цель исследования. Изучение особенностей системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии при черепно-мозговой травме. **Материалы и методы.** Обследовано 109 человек. Из них 60 практически здоровых доноров составили контрольную группу (полученные данные были приняты за норму) и 49 пациентов с изолированной тяжёлой черепно-мозговой травмой в острый период. Степень выраженности системного воспалительного ответа оценивали по содержанию в крови реактантов острофазного ответа: С-реактивный белок, гаптоглобин, α_1 -антитрипсин, церулоплазмин, трансферрин, белки комплемента C_3 , C_4 , альбумин. **Результаты.** При оценке материала было выявлено, что при тяжёлой черепно-мозговой травме развивался системный воспалительный ответ, но он имел свои особенности. Так, имела место меньшая степень повышения уровня С-реактивного белка, плюс, имело место снижение в крови концентрации позитивного реактанта острофазного ответа — гаптоглобина. Изменение же количественного содержания остальных исследуемых острофазовых белков было таким же, как описано для классического СВО при септических состояниях и при хирургической агрессии. **Заключение.** Выявленные особенности изменения уровня С-РБ и ГГ подтверждают мнение об ограничении очага повреждения головного мозга функционирующим гематоэнцефалическим барьером, определяя особенность течения системного воспалительного ответа у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой. **Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, тяжёлая черепно-мозговая травма, белки острой фазы воспаления.

Objective: to study the specific features of a systemic inflammatory response in critical ill patients with brain injury. **Subjects and methods.** A hundred and nine patients were examined. Of them, there were 60 apparently healthy donors who formed a control group (whose obtained values were taken as normal) and 49 patients with isolated severe brain injury in the acute period. The magnitude of a systemic inflammatory response was evaluated from the blood levels of acute-phase response agents, such as C-reactive protein, haptoglobin, α_1 -antitrypsin, ceruloplasmin, transferrin, proteins of complement C_3 , C_4 , albumin. **Results.** Analysis of the findings revealed that the systemic inflammatory response developed in severe brain injury, but it had its own features. Thus, there was a less increase in the level of C-reactive protein and a decrease in the blood concentrations of the positive acute-phase response agent haptoglobin. The change in the content of the other study acute-phase proteins was the same as described for a classical systemic inflammatory response in septic states and during surgical intervention. **Conclusion.** The revealed changes in the levels of C-reactive protein and haptoglobin support the view of limitation of a brain lesion focus by the functioning blood-brain barrier, by determining the course of a systemic inflammatory response in patients with severe brain injury. **Key words:** systemic inflammatory response, severe brain injury, acute brain injury, acute-phase inflammatory proteins.

Одним из характерных механизмов развития системного воспалительного ответа (СВО), является изменение уровня определённых белков в организме человека, так называемых белков острой фазы. Согласно литературным данным, белки острой фазы подразделяются на две большие группы: позитивные, когда их концентрация увеличивается при воспалительном ответе — С-реактивный белок, гаптоглобин, α_1 -антитрипсин, церулоплазмин, белки системы комплемента C_3 , C_4 , и др., а также негативные — альбумин, трансферрин и др., их концентрация снижается. Синтез белков острой фазы находится под прямым или косвенным влиянием цитокинов — интерлейкина-6, интерлейкина-1 и туморнекротического фактора [1–4]. На сегодняшний день классическим считается течение СВО, описанного для септических состояний. Этой проблеме посвящён це-

лый ряд работ, подробно указаны принципы развития и особенности течения системной воспалительной реакции у данной категории больных [1–5]. Что же касается особенностей развития СВО у пациентов с травматическим повреждением головного мозга, его влияния на течение и исход травмы, то данный вопрос в литературе освещен в недостаточной степени и нуждается в дальнейшем изучении и рассмотрении. Поэтому, целью нашего исследования является изучение особенностей системного воспалительного ответа при тяжёлой черепно-мозговой травме (ТЧМТ).

Материалы и методы

Обследовано 109 пациентов. Из них — 60 практически здоровых доноров составили контрольную группу (полученные данные были приняты за норму) и 49 пациентов с изоли-

Содержание в крови С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина, церулоплазмينا, трансферрина, белков комплемента C_3 , C_4 , альбумина, при тяжёлой черепно-мозговой травме ($M \pm m$)

Белки	Контрольная группа (n=60)	Значение изучаемых показателей на этапах исследования в группе пострадавших			
		1-е (n=47)	3-и (n=49)	5-е (n=42)	7–9-е сутки (n=34)
С-РБ (г/л)	0,002±0,0003	0,007±0,002*	0,011±0,003*	0,007±0,001*	0,016±0,003*
ГГ (г/л)	1,79±0,05	0,35±0,05*	0,45±0,05*	0,48±0,06*	0,52±0,07*
ЦП (г/л)	1,63±0,36	2,56±1,12*	2,76±1,26*	3,07±0,79*	3,15±0,93*
C_3 (г/л)	0,372±0,28	1,75±0,48*	1,80±0,48*	1,75±0,46*	1,82±0,48*
C_4 (г/л)	0,33±0,01	0,47±0,16*	0,48 ±0,10*	0,50±0,10*	0,48±0,17*
α_1 -АТ (г/л)	2,64±0,24	4,78±0,48*	6,42±0,54*	5,69±0,58*	5,32±0,57*
ТФ (г/л)	3,14±0,04	2,02±0,13*	1,89±0,11*	1,72±0,13*	1,77±0,17*
АЛБ (г/л) бр. кр.	51,3 + 0,6	31,3 + 0,5*	33,1 + 2,5*	29,8 + 2,0*	34,6 + 3,0*
АЛБ (г/л) иммун.	44,61±0,41	22,19±0,90*	18,37±0,59*	15,95±0,81*	16,89±0,72*

Примечание. * — достоверность сравнения средних показателей группы пострадавших и контрольной группы ($p < 0,05$); АЛБ (г/л) бр. кр. — альбумин, определённый биохимическим методом с использованием бромкризолового зелёного; АЛБ (г/л) иммун. — альбумин, определённый иммунологическим методом; n — число больных.

рованной ТЧМТ. Исследования проводили в динамике на 1-е, 3-и, 5-е, 7-9-е сутки. По характеру травматического повреждения головного мозга, пострадавшие были распределены следующим образом: сдавление головного мозга внутричерепными гематомами (эпи-, субдуральные, внутримозговые) на фоне тяжелого ушиба — 33 пациента (67%), тяжелый ушиб головного мозга — 16 пациентов (33%). Степень утраты сознания определялась по шкале ком Глазго и составляла 3–9 баллов. Тяжелая травма оценивалась в соответствии с «Классификацией черепно-мозговой травмы» и расценивалась как крайне тяжелая [6, 7]. Средний возраст пострадавших — 36,3±5,6 лет. Пациентам со сдавлением головного мозга внутричерепными гематомами выполнялись следующие оперативные вмешательства: костнопластическая трепанация черепа, декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов размножения, энцефалотомия, пункция и дренирование желудочков мозга. Оперативные вмешательства проводились в условиях эндотрахеального наркоза (нейролептанальгезия), общая кровопотеря не превышала 500–800 мл. Комплексное обследование больных включало в себя клиническую оценку неврологического статуса, рентгенологические исследования (компьютерная томография головного мозга, интракаротидная ангиография и рентгенография органов грудной клетки), нейрофизиологические методы исследования — эхоэнцефалография (ЭХО-ЭГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), АВСП-акустически вызванные стволовые потенциалы, транскраниальная ультразвуковая доплерография). Степень выраженности СВО оценивали по содержанию в крови белков острофазного ответа: С-реактивного белка (С-РБ), гаптоглобина (ГГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), церулоплазмينا (ЦП), трансферрина (ТФ), белков системы комплемента C_3 , C_4 , и альбумина (АЛБ). Исследовалась венозная кровь из подключичной вены. Концентрацию белков плазмы крови, таких как С-РБ, ГГ, α_1 -АТ, ЦП, ТФ, C_3 , C_4 — определяли методом иммунотурбидиметрии, а АЛБ определялся как твёрдофазным иммуноферментным методом, так и биохимическим — с использованием бромкризолового зелёного [8]. Иммунохимические методы исследования проводили на базе ЦНИЛ ГОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ Росздора». Результаты обрабатывали с помощью методов математической статистики на персональном компьютере и пакета сертификационных компьютерных программ In Stat 2 (Sigma, USA) [9].

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при исследовании, представлены в табл. 1. Анализ результатов показал, что у всех пострадавших с ТЧМТ отмечались количественные ко-

лебания исследуемых острофазовых белков. Изменения регистрировались в период с 1-х по 9-е сутки, и имелась достоверная разница в сравнении с контрольной группой. При оценке С-реактивного белка было установлено достоверное увеличение концентрации в первые сутки ($p < 0,0001$), затем с 3-х по 5-е сутки его уровень оставался повышенным. На 9-е сутки отмечался повторный рост концентрации С-РБ и она превышала норму уже в 7,9 раз ($p < 0,0001$).

Изучение изменений концентрации белков системы комплемента показало, что уровень C_3 увеличился с момента травмы до 1,75±0,48 г/л (в 4,7 раза выше нормы, $p < 0,0001$) и на протяжении всего периода исследования оставался практически неизменным. Одновременно с этим концентрация C_4 возрастала в 1,4 раза ($p < 0,0001$) и в динамике так же не изменялась. Таким образом, мы видим активацию системы комплемента по классическому пути [1, 2, 4]. В этом случае происходило увеличение уровня как C_3 , так и C_4 . Тем не менее, поскольку C_4 расходовался первым, то регистрировалась различная степень увеличения концентрации указанных белков, чем и объяснялась разность количественного содержания C_4 по отношению к C_3 [1–4].

Концентрация α_1 -АТ увеличилась с первых суток после травмы. Максимальное содержание белка в крови отмечалось к третьим суткам ($p < 0,0001$) и далее, по 9-е сутки включительно, достоверно не изменялось.

Для ЦП выявлено повышение его количественного содержания сразу после травмы ($p < 0,0001$). Уровень этого белка в динамике, оставаясь повышенным, не изменялся.

Интересен тот факт, что концентрация ГГ (0,35±0,05 — 0,52±0,07 г/л), позитивного белка острофазного ответа, описанного для больных с септическим состоянием, у пострадавших с ТЧМТ была ниже нормы уже с первых суток исследования ($p < 0,0001$). При этом, достоверного увеличения или снижения величины данного показателя за всё время наблюдения не выявлено.

Для ещё одного белка острой фазы воспаления — ТФ, установлено достоверное снижение его концентрации сразу после травмы. Далее, с 1-х по 5-е сутки уро-

вень трансферрина становился ещё более низким ($p < 0,0001$) и в динамике не менялся.

Как уже указывалось, альбумин определялся двумя способами: биохимическим и иммунологическим. В первые сутки содержание АЛБ в крови, определённого иммунологическим методом, было достоверно ниже ($p < 0,005$), чем при использовании биохимического способа ($22,19 \pm 0,9$ г/л и $31,5 \pm 0,37$ г/л, соответственно). К 5-м суткам по данным иммуноэлектрофореза концентрация АЛБ становилась более низкой ($p < 0,02$) и составила $15,95 \pm 0,81$ г/л (см. таблицу). Содержание этого же белка, определённого с использованием биохимического метода, в динамике изменения не претерпевало. Кроме того, как в том, так и в другом случае, уровень был ниже нормы до конца исследования.

Проведённое исследование показало, что при ТЧМТ происходило изменение количественного содержания белков острой фазы в крови пострадавших. Это свидетельствовало о том, что в ответ на травматическое повреждение головного мозга развивался системный воспалительный ответ. Тем не менее, он имел свои особенности и отличался от течения классического СВО, описанного для больных с сепсисом и хирургической патологией.

Наиболее значимые различия в изменении концентрации исследуемых белков отмечались для С-РБ и ГГ. С-реактивный белок, как известно, является самым чувствительным и самым быстрым маркером повреждения. Его уровень возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6–8 ч) и значительно (в 20–100 раз, в отдельных случаях — в 1000 раз). Основной функцией данного белка является — распознавание потенциально токсических веществ, образующихся при распаде собственных клеток организма, их связывание, детоксикация и последующее удаление [1–4, 10]. Согласно проведённым исследованиям, у пострадавших с ТЧМТ степень повышения концентрации этого основного белка острой фазы воспаления была более низкой, что не характерно для классического СВО. Тем не менее, повышенный уровень С-РБ свидетельствовал о развитии, пусть и не такой, как описано при септических состояниях и хирургической агрессии, системной воспалительной реакции. Выявленные особенности, по-видимому, объясняются недостаточной стимуляцией синтеза С-РБ в печени продуктами распада клеток, образующимися в организме непосредственно в очаге повреждения. Так как синтез С-РБ находится под прямым влиянием интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2–4], возможно нарушение синтеза в головном мозге активирующих факторов данного интерлейкина и/или нарушение поступления этих факторов активации к точке приложения вне очага повреждения. Вероятнее всего, особенность изменения количественного содержания С-РБ обусловлено ограничением очага деструкции ткани головного мозга функционирующим гематоэнцефалическим барьером, что делало невозможным массивное поступление продуктов распада нервных клеток в общий кровоток [11].

Как уже говорилось, при ТЧМТ отмечалось снижение концентрации ГГ, который является позитивным

белком острофазного ответа при классическом течении СВО. Основным биологическим свойством этого белка является связывание свободного гемоглобина (Hb) в сыворотке, при внутрисосудистом гемолизе, что предохраняет организм от потери железа. Кроме того, ГГ обладает неспецифической защитной функцией (образует комплексы с белками, освобождающимися при распаде повреждённых клеток) и имеет антипротеазную активность (ингибитор катепсина-В) [1, 3, 4, 10]. В тех случаях, когда ГГ ведёт себя как противовоспалительный агент и выполняет свои неспецифические функции, его концентрация в организме возрастает за счёт стимуляции синтеза продуктами распада клеток, поступающими в общий кровоток. Однако, согласно результатам нашего исследования, при травме головного мозга количественное содержание ГГ снижалось уже в первые сутки, что означало превалирование процессов потребления белка над его синтезом. У ГГ, как известно, имеется некая особенность — если он расходуется на связывание свободного Hb и/или катепсина В, то его уровень снижается и даже может достигать нулевого значения. Такой повышенный расход не сопровождается одновременным усилением выработки ГГ [2, 4]. Выявленные изменения свидетельствовали о том, что при ТЧМТ имела место именно высокая степень потребления указанного белка. Это ещё раз подтверждает мнение об отграничении очага деструкции и отсутствии массивного выброса белков из повреждённого головного мозга в системный кровоток.

Изменения в количественном содержании АЛБ, ТФ, α_1 -АТ, ЦП, белков системы комплемента соответствовало тому, что описано для классического СВО и было связано с наличием в организме эндогенной интоксикации, повышенной активности протеиназ и перекисного окисления [2–4, 10]. Эндогенной интоксикацией обусловлена разница в концентрации альбумина определённой двумя различными методами — биохимическим и иммунологическим. Более низкое содержание по данным иммуноэлектрофореза, говорило о том, что при ТЧМТ, по-видимому, происходило не просто снижение общей концентрации АЛБ вследствие перераспределения белка между сосудистым руслом и интерстициальным пространством, но и имела место потеря антигенных свойств и транспортной способности частью его молекул. Данный факт объясняется соединением АЛБ с различными лигандами, поскольку на сегодня установлено, что основная функция этого белка — связывание и транспорт метаболитов и токсинов [2–4, 10]. Наличием эндогенной интоксикации у пострадавших с ТЧМТ объясняется и изменение уровня белков системы комплемента, активация которых происходила по классическому пути, что характерно для появления в кровотоке антителонесущих клеток, а не чужеродных агентов, таких как бактерии или грибы, активирующих C_3 по альтернативному пути [1–4]. С возрастанием протеолитических процессов связано увеличение концентрации α_1 -АТ, на долю которого приходится более 80% антипротеазной активности сыворотки крови [2–4, 10].

Это, по своей сути, защитный механизм, так как повышение уровня эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ без соответствующего увеличения ингибиторной ёмкости крови, может привести к вторичному повреждению тканей, не задействованных в патологическом процессе. Изменение концентрации ЦП связано с возрастанием свободнорадикальных процессов в организме пострадавших с ТЧМТ. На этом фоне повышенное содержание ЦП, обладающего заметной антиоксидантной активностью, позволяет тормозить перекисное окисление липидов и нейтрализовать активные метаболиты кислорода [2–4]. Изменение уровня ТФ было таким же как при остром воспалении, когда состояние обмена железа напоминает анемию, наблюдающуюся при хронических заболеваниях, сопровождающихся количественным снижением содержания ТФ. Из литературы известно, что ТФ транспортирует трёхвалентное железо из мест его поглощения и деградации гема в места хранения и утилизации. Основным адресатом являются ретикулоциты, которые, в свою очередь, осуществляют синтез Hb. Кроме того, ТФ является ростковым фактором для эритропоэтических клеток. В результате, при его недостатке, у пациентов с ТЧМТ могут возникать железодефицитные состояния, что утяжеляет течение анемии и увеличивает риск присоединения гнойно-септических осложнений [2–3].

Заключение

Изменение концентрации в крови острофазовых белков — С-реактивного белка, гаптоглобина, альбуми-

на, церулоплазмينا, белков системы комплемента C_3 , C_4 , трансферрина, α_1 -антитрипсина, при травматическом повреждении головного мозга обусловлено развитием системной воспалительной реакции в организме, имеющей свои особенности.

Основные отличия, в сравнении с классическим системным воспалительным ответом, выявлены для С-реактивного белка и гаптоглобина, основным пусковым механизмом синтеза которых является циркулирующие в общем кровотоке продукты деградации клеток из очага повреждения. По-видимому, более низкая степень повышения концентрации С-реактивного белка и снижение уровня позитивного белка ОФО гаптоглобина подтверждают мнение об ограничении очага повреждения головного мозга функционирующим гематоэнцефалическим барьером, что и определяет особенность течения системного воспалительного ответа у пациентов с ТЧМТ. Это связано с недостаточной стимуляцией синтеза С-реактивного белка и гаптоглобина в печени, продуктами распада клеток, образующимися в организме непосредственно в очаге повреждения.

Изменение же концентрации остальных исследуемых острофазовых белков (альбумина, церулоплазмينا, белков системы комплемента C_3 , C_4 , трансферрина, α_1 -антитрипсина) было таким же, как описано для классического системного воспалительного ответа.

Выявленные особенности системной воспалительной реакции, развивающейся в организме при тяжёлой черепно-мозговой травме, необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

Литература

1. *Алешкин В. А., Новикова Л. И., Лютов А. Г., Алешкина Т. Н.* Белки острой фазы и их клиническое значение. *Клинич. медицина* 1988; 66 (8): 39–47.
2. *Долгов В. В., Шевченко О. П.* Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. Пособие для врачей. М.; 1997.
3. *Назаров П. Г.* Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука; 2001.
4. *Сорокин А. В., Ефремов О. М.* Механизмы повышения белков острой фазы в крови при воспалении. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1988; 5: 41–44.
5. *Кузин М. И.* Синдром системного ответа на воспаление. *Хирургия* 2000; 2: 54–59.
6. *Конавалов А. Н., Самошкин Б. А., Васин Н. Я.* Классификация нарушения сознания при ЧМТ. *Вопр. нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко* 1982; 4: 11–16.
7. *Конавалов А. Н.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. 3. Под ред. Конавалова А. Н. М.: Антидор; 2002.
8. *Аксельсен Н., Крелль И., Беке Б.* Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. Метод и применение. М.; 1977.
9. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.; 1998.
10. *Иванина Т. А. и др.* Содержание белков в плазме крови и его динамика у больных в нейрореанимационных отделениях. *Клинич. медицина* 2003; 9: 46–49.
11. *Никифорова Н. В.* Регуляторная и защитная функции гематоэнцефалического барьера при критических состояниях у пострадавших с черепно-мозговой травмой: автореф. дис... д-ра мед. наук. Новокузнецк; 2004.

Поступила 12.07.06