

Активность симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов *

Е.В. Александрова, А.С. Тоноян, А.А. Сычев, К.К. Крюкова

В данной статье изложены результаты изучения взаимосвязи локализации повреждения мозга (ствола, подкорковых структур, лобных долей) с активностью двух звеньев симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), оцененной по соотношениям уровней норадреналина/адреналина и норадреналина/дофамина в плазме крови.

Обследовано 34 пациента с тяжелой ЧМТ, всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография и определены уровни катехоламинов в первые–третьи сутки после травмы. У пациентов без структурных повреждений ствола головного мозга отмечалась гиперактивация центрального (норадреналинового) звена симпатической системы, тогда как при наличии стволового повреждения гиперактивация этих систем не наблюдалась. При повреждении двух основных центральных регуляторных структур симпатической нервной системы (лобных долей и ствола головного мозга) ответ на травму протекал преимущественно по периферическому типу с повышением уровня адреналина и снижением коэффициента норадреналин/адреналин. Таким образом, для активации центрального звена симпатической системы, вероятно, необходима сохранность стволовых структур.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, симпатическая система, норадреналин, дофамин, адреналин, ствол, лобные доли.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 13-04-120-61 и 16-04-01472).

Введение

В настоящее время значительно улучшились показатели выживаемости среди пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ)», что связано с оптимизацией качества оказания нейрохирургической и нейрореанимационной помощи. Однако несмотря на высокий уровень современной высокотехнологичной медицины по-прежнему остро стоит вопрос дальнейшего ведения таких пациентов, поскольку параллельно со снижением летальности среди пациентов с тяжелой ЧМТ увеличивается число пациентов, длительное время остающихся в бессоз-

нательном состоянии, продолжительность которого отрицательно коррелирует с дальнейшим восстановлением функциональной активности таких больных. Таким образом, проблема сокращения длительности пребывания в бессознательном состоянии пациентов с тяжелой ЧМТ с каждым днем становится все более значимой [1].

В ряде работ доказано наличие выраженной дисфункции различных нейромедиаторных систем мозга при ЧМТ [2–5]. Показано, что острый период травмы сопровождается гиперактивацией нейротрансмиттерных систем. Избыточное количество нейромедиаторов постепенно снижается в течение первых недель после травмы [6, 7], однако точные временные рамки этого процесса не определены.

Известно, что существует два основных источника катехоламинов (КА) в крови – симпатическая и адрено-медулярная системы. При этом норадреналин (НА) выделяется преимущественно центральной, а адреналин (АН) – периферической симпатической системой. Поэтому соотношение уровней норадреналина и адреналина (НА/АН) позволяет судить о преимущественной активации той или иной системы. При повышении коэффициента НА/АН (более 5) отмечается гиперак-



**АЛЕКСАНДРОВА
Евгения Владимировна**
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



**ТОНОЯН
Арам Сергеевич**
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



**СЫЧЕВ
Александр Анатольевич**
Научно-исследовательский
институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко



**КРЮКОВА
Ксения Константиновна**
Первый Московский госу-
дарственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России

тивация центрального или истощение периферического звена симпатической системы, а при его снижении (менее 2) – наоборот, гиперактивация периферического или истощение центрального звена. В данной статье будут рассмотрены соотношения уровней НА/АН и НА/дофамин (ДА) в остром периоде у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от повреждения ключевых регуляторных структур мозга: ствола, базальных ядер, таламуса и лобных долей мозга.

Цель данного исследования – изучение взаимосвязи локализации повреждения мозга (ствола, подкорковых структур, лобных долей) по данным методов нейровизуализации с активностью симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой ЧМТ; активность оценивали по соотношениям уровней норадреналина/адреналина и норадреналина/дофамина в плазме крови.

Материалы и методы

Было обследовано 34 пациента (9 женщин и 25 мужчин) с тяжелой ЧМТ в возрасте 31.8 ± 13.8 лет. Всем пациентам было проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, T2*, SWAN [8,9] и определены уровни КА в остром периоде ЧМТ (1–3 сутки).

Оценку тяжести ЧМТ осуществляли в соответствии с принятыми критериями [10]. Для оценки глубины комы использовали шкалу комы Глазго (ШКГ) [11] и классификацию нарушений сознания А.Н. Коновалова (1982): умеренная кома (кома I, 6–7 баллов), глубокая кома (кома II, 4–5 баллов), терминальная кома (кома III, 3 балла).

Среди данных нейромониторинга, проводившегося всем пациентам с тяжелой ЧМТ, поступавшим в Институт нейрохирургии в остром периоде в отделение реанимации, при анализе принимали во внимание длительность и степень внутричерепной гипертензии, нарушения гемодинамики, гипертермию.

Концентрации катехоламинов (НА, ДА, АН) и аминокислот (глутамата, аспартата) в плазме крови, взятой из периферической вены у всех пациентов, и ликворе (у части пациентов) были измерены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором (для КА).

Согласно требованиям к взятию анализов крови на КА венозную кровь объемом около 4 мл отбирали у пациента в положении лежа в охлажденную льдом пробирку с гепарином, охлаждение льдом проводили от момента взятия крови до начала центрифугирования, которое осуществляли в течение 20 мин при 4 °С и 2500 об/мин.

Обработку данных проводили в пакете программ Statistica 6.0. и 8.0. (StatSoft, США). Во всех случаях

для статистической оценки были использованы непараметрические критерии: для анализа качественных признаков – критерий Фишера (F), для сравнения двух зависимых наблюдений – критерий Уилкоксона (z), двух независимых наблюдений – критерий Манна–Уитни (U). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Влияние повреждения ствола головного мозга на соотношения уровней катехоламинов плазмы крови

Повреждение ствола головного мозга было отмечено у 26 пострадавших (двустороннее – у 17 из них (65.4%)), повреждение только на уровне среднего мозга – у половины из них.

Был проведен сравнительный анализ соотношений уровней КА в двух группах пациентов: с повреждением (26 человек) и без повреждения (8 человек) ствола. У пациентов с отсутствием повреждения ствола отмечалось статистически незначимое повышение коэффициента НА/АН ($p = 0.15$). Уровни адреналина не различались между двумя обследованными группами, а уровень НА был выше у пациентов с интактным (неповрежденным) стволом ($p = 0.07$) (табл. 1).

Таким образом, у пациентов с интактным стволом в остром периоде травмы отмечалась гиперактивация центрального звена симпатической системы с повышением уровня НА на фоне нормальной активности дофаминергической системы. У пациентов с повреждением ствола отсутствовал ответ на травму в виде гиперактивации симпатической системы в остром периоде травмы.

Соотношение катехоламинов при повреждении различных отделов ствола головного мозга

Сравнительный анализ соотношений КА проводили в группах пациентов с повреждением различных

отделов ствола: среднего мозга (13 человек в возрасте 29.1 ± 12.6 лет), моста (13 человек в возрасте 32.6 ± 15.5 лет) и интактным стволом (8 человек в возрасте 34.8 ± 13.8 лет). Следует отметить, что у всех пациентов с повреждением моста, кроме одного, выявлялись очаги в среднем мозге: у трех человек они были односторонними, у девяти (69.2%) – двусторонними. В группе пациентов с повреждением среднего мозга двусторонние очаги отмечены у 7 человек (58.3%).

Наименьшее значение коэффициента НА/АН выявлено у пациентов с повреждением среднего мозга. Однако его значение не различалось у пациентов с повреждением среднего мозга и моста. У пациентов с отсутствием повреждения ствола отмечалось более высокое соотношение НА/АН, чем у пациентов с повреждением среднего мозга ($p = 0.08$). Соотношение НА/ДА находилось у нижней границы нормы, но не различалось в обследованных группах пациентов. Уровни адреналина и дофамина были одинаковы у трех обследованных групп, а уровень НА был несколько выше у пациентов с интактным стволом ($p = 0.08$) (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с повреждением ствола не происходило повышения активности центрального звена симпатической и дофаминергической систем в острейшем периоде травмы. Уровень повреждения ствола не оказывал выраженного влияния на изменение активности этих систем в обследованной группе пациентов.

Соотношение катехоламинов при дву- и односторонних повреждениях ствола головного мозга

Обследованы две группы пациентов: с двусторонними повреждениями (17 человек в возрасте 32.1 ± 16.1 лет) и односторонним повреждением ствола головного мозга (9 человек в возрасте 30.0 ± 8.5 лет). Значимых отличий в уровнях КА в крови и их соотношении

Таблица 1. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия повреждения ствола головного мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Есть	221 (172-292)*	79 (42-100)	47 (27-174)	3.2 (1.6-6.0)	4.7 (1.2-11.3)
Нет	535 (245-580)	74 (61-119)	66 (38-167)	6.0 (4.1-6.5)	5.7 (2.2-9.8)
<i>p</i>	0.07	0.68	0.63	0.15	0.98

Примечание. Здесь и далее во всех таблицах N обозначает нормальные значения; * – в скобках указаны значения медианы (25–75 перцентили).

Таблица 2. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА у пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде (1–2 сутки) травмы в зависимости от наличия повреждения различных отделов ствола головного мозга

Повреждение ствола, в том числе:	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
среднего мозга	202* (122-247)	74 (63-100)	50 (30-111)	2.1* (1.6-6.0)	5.0 (1.0-9.8)
моста	222 (175-338)	65 (32-91)	42 (21-174)	3.9 (2.6-6.0)	4.4 (1.5-15.9)
Интактный ствол	535* (245-580)	74 (61-119)	66 (38-167)	6.0* (4.1-6.5)	5.7 (2.2-9.8)
<i>p</i>	0.08	>0.05	>0.05	0.08	>0.05

* – группы, для которых указано *p*.

Таблица 3. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от распространенности повреждения ствола головного мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Двустороннее	193 (140-259)	67 (32-92)	52 (30-193)	2.1 (1.0-6.0)	4.4 (0.7-11.3)
Одностороннее	228 (195-424)	71 (58-97)	37 (25-111)	2.0 (2.0-11.4)	5.6 (3.1-10.5)
<i>p</i>	0.21	0.68	0.51	0.63	0.47

яч между группами выявлено не было (табл. 3).

Таким образом, распространенность повреждения ствола также не оказывала выраженного влияния на изменение активности симпатической системы в обследованной группе пациентов.

Дополнительно было проведено сравнительное исследование соотношения уровней КА у пациен-

тов с повреждением ствола только на уровне среднего мозга (14 человек). Группы сравнения составили пациенты с двусторонним (7 человек в возрасте 30.7 ± 15.6 лет) и односторонним (5 человек в возрасте 29.2 ± 8.5 лет) повреждением среднего мозга.

У пациентов с двусторонним и односторонним повреждениями среднего мозга не отмечено различий в уровнях НА и АН и их соотношениях. Значения коэффициентов НА/АН находились в пределах нормы (на нижней ее границе). У пациентов с двусторонним повреждением ствола на уровне среднего мозга выявлена тенденция к большему повышению уровня ДА в крови и выраженное снижение коэффициента НА/ДА до 1 (при норме более 4) (табл. 4).

Таким образом, двустороннее повреждение среднего мозга не оказывает значимого влияния на активность симпато-адреналовой системы в остром периоде травмы (1–3 сутки), но ассоциировано с повышением активности дофаминергической системы.

С учетом того, что в среднем мозге расположены основные ядра дофаминергической системы мозга (черная субстанция и вентральное ядро покрышки), была

проведена дополнительная оценка пациентов с повреждением ствола (26 человек). Оказалось, что у 20 пациентов (76.9%) на МРТ присутствовало повреждение дофаминергических ядер – черной субстанции и/или вентромедиальной части покрышки среднего мозга (области расположения вентрального ядра покрышки). При этом у 12 из них повреждения носили двусторонний характер. Далее был проведен сравнительный анализ пациентов трех групп: 1) без повреждения ядер дофаминергической системы (6 человек); 2) с односторонним повреждением (8 человек); 3) с двусторонним повреждением указанных ядер (12 человек).

Проведенный анализ показал, что у пациентов с повреждением дофаминергических ядер среднего мозга отмечались значимо более низкие уровни ДА в крови и более высокие значения коэффициента НА/ДА в остром периоде травмы по сравнению с уровнями ДА у пациентов без повреждения последних ($p = 0.02$) (табл. 5). Отмечена тенденция к более низкому содержанию ДА в крови и повышению коэффициента НА/ДА с увеличением выраженности повреждения дофаминергических ядер среднего мозга. Интересно, что у пациентов с односторонним повреждением дофаминергических ядер наблюдались наиболее высокие уровни адреналина и низкое соотношение НА/АН, что может свидетельствовать о гиперактивации адрено-медуллярного (периферического) звена симпатической системы (табл. 5).

Влияние сочетанного повреждения лобных долей и ствола головного мозга на соотношения уровней катехоламинов плазмы крови

Анализ ранговых корреляций показал наличие корреляции между степенью повреждения лобных долей и значениями коэффициента НА/АН ($r = -0.38, p = 0.02$), НА/ДА ($r = -0.26, p = 0.12$) в остром периоде травмы (1–3 сутки). Степень по-

Таблица 4. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от распространенности повреждения среднего мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95–446)	АН (N = 10–67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2–5)	НА/ДА (N > 4)
Двустороннее	191 (68–247)	67 (37–92)	111 (50–471)	2.1 (1.0–6.0)	6.7 (4.6–10.1)
Одностороннее	202 (188–494)	94 (65–100)	30 (27–45)	2.0 (2.0–11.4)	1.0 (0.2–5.9)
<i>p</i>	0.34	0.34	0.09	0.64	0.08

Таблица 5. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром (1–3 сутки) периоде тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия и распространенности повреждения дофаминергических ядер среднего мозга

Повреждение ствола	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95–446)	АН (N = 10–67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2–5)	НА/ДА (N > 4)
Нет	197 (115–222)	79 (58–92)	171 (111–223)	2.6 (2.0–3.8)	1.1 (0.6–1.5)
Одностороннее	182 (131–290)	109 (63–177)	44 (33–291)	1.3 (0.9–4.0)	4.3 (1.1–4.9)
Двустороннее	240 (207–403)	64 (32–83)	36 (19–55)	5.5 (2.8–9.8)	10.5 (5.3–16.4)
<i>p</i>	0.85* 0.18**	0.22* 0.03**	0.34* 0.18**	0.28* 0.04**	0.34* 0.03**

* – различия между группой с интактными ядрами дофаминергической системы и группой с односторонним повреждением последней;

** – различия между группами с одно- и двусторонним повреждением дофаминергической системы.

вреждения ствола слабо и незначимо коррелировала со значениями НА/АН ($r = -0.18, p = 0.29$), НА/ДА ($r = -0.11, p = 0.54$). Однако при учете степени сочетанного повреждения ствола и лобных долей корреляция с коэффициентом НА/ДА стала более очевидной ($r = -0.23, p = 0.19$), сохранялась (но была несколько менее выраженной) корреляция с коэффициентом НА/АН ($r = -0.30, p = 0.07$). Поэтому был проведен подробный анализ уровней КА и их соотношений у пациентов в зависимости от степени и сочетанности повреждения этих структур мозга.

В анализ были включены 34 пациента, которые составили три группы. В первую группу вошли пациенты, у которых сочетанное повреждение лобных долей и ствола отсутствовало – 13 человек в возрасте 34.3 ± 13.8 лет: у четырех из них (30.8%) отмечалось повреждение ствола, у девяти (69.2%) – повреждение лобных долей. В третью группу вошли пациенты с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола – 12 человек в возрасте 31.9 ± 16.9 лет. Оставшиеся пациенты составили вторую группу – 9 человек (средний возраст 28.0 ± 8.9 лет), среди которых у четырех человек (44.4%) отмечено двустороннее повреждение лобных долей и одностороннее повреждение ствола, у пяти (55.6%) – одностороннее повреждение лобных долей и двустороннее повреждение ствола.

Пациенты с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола имели самые высокие уровни ДА и АН и самые низкие значения коэффициентов НА/АН и НА/ДА в остром периоде тяжелой ЧМТ. Более низкое соотношение НА/АН у них было обусловлено не только более низким уровнем НА, но и повышением уровня АН. У пациентов без сочетанного повреждения лобных долей и ствола отмечались значительно более высокие уровни НА и повышенное соотношение НА/АН (табл. 6).

Таблица 6. Уровни катехоламинов и соотношения НА/АН и НА/ДА в остром периоде (1–3 сутки) тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия и распространенности сочетанного повреждения лобных долей и ствола головного мозга

Повреждение	Катехоламин, пг/мл				
	НА (N = 95-446)	АН (N = 10-67)	ДА (N > 20)	НА/АН (N = 2-5)	НА/ДА (N > 4)
Нет (изолированно лобные доли или ствол) (n = 13)	355 (225–568)	68 (59–100)	57 (38–120)	5.9 (2.3–6.6)	6.71 (2.4–10.1)
Одностороннее (n = 9)	193 (172–233)	65 (42–76)	42 (22–57)	3.1 (1.9-5.9)	4.6 (3.0–16.8)
Двустороннее (n = 12)	206 (129–253)	86 (50–116)	113 (31–307)	2.6 (1.0–5.6)	2.7 (0.5–7.8)
<i>p</i>	0.01* 0.77**	0.85* 0.32**	0.53* 0.15**	0.05* 0.67*	0.16* 0.2**

Примечание.

N обозначает границы нормальных значений, n – количество пациентов. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия; * – различия между группами пациентов без повреждений и пациентов с односторонним повреждением; ** – различия между группами пациентов с односторонним повреждением и пациентов с двусторонним повреждением.

Таким образом, у пациентов с двусторонними повреждениями лобных долей и ствола выявлена повышенная активность дофаминергической системы и тенденция к повышению активности периферического звена симпатической системы в остром периоде травмы (1–3 сутки). У пациентов без сочетанного повреждения этих структур мозга отмечена повышенная активность центрального звена симпатической системы в первые сутки после травмы.

Обсуждение результатов

Анализ активности центрального (симпатического) или периферического (адрено-медулярного) звена симпатической системы в 1–3 сутки после тяжелой ЧМТ показал ее связь с повреждением ключевых регуляторных структур мозга – ствола, базальных ядер, таламуса и лобных долей мозга. Известно, что острый стресс характеризуется повышением плазматических уровней всех КА, т.е. происходит увеличение активности как симпатической (отвечающей преимущественно выбросом НА), так и адрено-медулярной (ответ которой связан с выбросом АН) систем. При хроническом нескомпенсированном стрессе происходит сдвиг в сторону адрено-медулярного звена с повышением уровня АН и снижением коэффициента НА/АН. При хроническом скомпенсированном стрессе повышается актив-

ность симпатического звена с повышением уровня НА и увеличением коэффициента НА/АН [12].

У пациентов с интактным стволом в первые–третьи сутки после травмы отмечалась гиперактивация центрального (норадренинового) звена симпатической системы на фоне нормальной активности дофаминергической системы. В группе пациентов с повреждением ствола в целом гиперактивации норадренергической и дофаминергической систем не отмечалось. При сочетанном повреждении обеих лобных долей и ствола выявлена повышенная активность дофаминергической системы и тенденция к повышению активности периферического (адренинового) звена симпатической системы. При отсутствии сочетанного повреждения этих структур мозга отмечена повышенная активность центрального звена симпатической системы. Таким образом, для активации центрального звена симпатической системы, вероятно, необходима сохранность стволовых структур. При повреждении двух основных центральных регуляторных структур симпатической нервной системы (лобных долей и ствола головного мозга) ответ на ЧМТ протекает преимущественно по периферическому типу с повышением уровня АН и снижением коэффициента НА/АН. Известно, что регуляция центрального звена симпатической системы осуществляется посредством взаимодействия лобных долей с норадренергическим центром моста (А5- и А6-ядра). Периферическое звено симпатической системы также имеет свой центральный регуляторный центр, расположенный в продолговатом мозге (адренергические С1-ядра) и находящийся под ингибиторным контролем голубого пятна (*locus coeruleus*, LC) [13; 14]. Можно предположить, что такое расположение регуляторного центра обуславливает его большую сохранность при травме ввиду более редкого первичного повреждения продолговатого мозга или его несовместимости с жизнью. Поэтому у выживших пациентов с повреждениями ствола более вероятны повреждения центрального звена, и, следовательно, протекание ответа на травму через активацию периферического звена симпатической системы, как и было отмечено в обследованной выборке пациентов. Подобные изменения были выявлены в работе М.В. Пясецкой (1986) [2], где при исследовании КА в моче у пациентов с ЧМТ было показано, что повреждение срединно-стволовых структур головного мозга сопровождается выраженной, но кратковременной реакцией активации симпатической системы с последующим быстрым истощением (в течение первых двух суток). При этом активация симпатической системы также происходила, главным образом, за счет периферическо-

го звена с выраженным повышением экскреции АН. Для корково-полушарных повреждений была характерна сбалансированная активация всех звеньев симпато-адреналовой системы, которая не истощалась и сохранялась до 2–3 недель. Полушарно-подкорковые повреждения характеризовались выраженной и длительной (до одной недели) активацией всех звеньев симпато-адреналовой системы, однако более длительная активация отмечалась со стороны центрального звена [2].

Полученные в настоящей работе данные представляют интерес с точки зрения нейрогуморальных механизмов регуляции, поскольку разные пути активации симпатической системы запускают различные патогенетические механизмы (нейроиммунные и гормональные) ответа и могут оказывать разное влияние на течение и исход ЧМТ, что требует дальнейшего более подробного изучения. Так, активация периферического звена чаще ассоциирована с повышением уровней серотонина, кортизола, адренокортикотропного, соматотропного гормонов, эстрогенов и повышением Th2-гуморального иммунитета, тогда как активация центрального звена связана с повышением уровней пролактина, гонадотропного рилизинг-фактора, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, андрогенов и Th1-клеточного иммунитета [12].

У пациентов с повреждением среднего мозга в области дофаминергических ядер (черной субстанции и вентролатеральной области покрышки) отмечались значительно более низкие уровни ДА в крови и более высокие значения коэффициента НА/ДА в 1–3 сутки после травмы по сравнению с уровнями ДА у пациентов с повреждением ствола не в области дофаминергических ядер. Наблюдалась тенденция к более низкому содержанию ДА в крови и повышению коэффициента НА/ДА с увеличением выраженности повреждения

дофаминергических ядер среднего мозга. Учитывая это, можно предположить, что полученное снижение уровня ДА в первые трое суток после травмы отражает в целом снижение дофаминергической трансмиссии в мозге в условиях повреждения дофаминергических нейронов ствола и при наличии возможного нарушения гематоэнцефалического барьера. Эти данные могут служить патогенетическим обоснованием назначения таким пациентам дофаминергических препаратов. Показано, что эта терапия оказывается наиболее эффективной для восстановления сознания именно у пациентов с наличием сопутствующих симптомов паркинсонизма, признаков повреждения дофаминергических структур по данным МРТ головного мозга. Кроме того, есть работы, указывающие на снижение уровней свободного ДА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15] и моче [16, 17] у пациентов на развернутых стадиях болезни Паркинсона, при которой происходит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции. На начальных стадиях этого заболевания снижения свободного ДА в плазме крови не отмечается, однако выявляется повышение уровня НА [18], что, вероятно, обусловлено сохранностью компенсаторных механизмов на начальных стадиях заболевания. Показано также, что тяжесть клинических проявлений при нелеченной болезни Паркинсона коррелирует со степенью снижения в ЦСЖ метаболитов ДА – дигидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислот [19]. В другом исследовании показано, что снижение уровня ДА в ЦСЖ коррелирует с тяжестью заболевания по шкале Хен–Яра, выраженностью ригидности, акинезии и деменции [20].

Интересно, что у пациентов с односторонним повреждением дофаминергических ядер отмечались наиболее высокие уровни адреналина и низкое соотношение НА/АН, что свидетель-

ствует о гиперактивации адreno-медуллярного (периферического) звена симпатической системы. При отсутствии повреждения дофаминергических ядер наблюдались нормальные соотношения НА/АН, при двустороннем их повреждении – тенденция к активации центрального звена симпатической системы. Таким образом, вероятно, дофаминергическая система оказывает выраженное активирующее или ингибирующее (в зависимости от рецептора и концентрации ДА) влияние на активность ЛС, приводя к изменению его реципрокных взаимодействий с адренергическими нейронами С1. Так, двустороннее повреждение дофаминергических ядер приводит к выраженному снижению концентрации ДА, который будет связываться преимущественно с активирующим D1-рецептором за счет его в 10 раз большего сродства к ДА, чем у D2-рецептора. Стимуляция нейронов ЛС через D1-рецепторы вызовет повышение уровня НА за счет активации центрального звена симпатической системы и уменьшение уровня АН вследствие ингибирования периферического звена, что, возможно, является механизмом преимущественной активации центрального звена симпатической системы при двустороннем повреждении ядер ствола, содержащих ДА. При одностороннем повреждении дофаминергических ядер может происходить компенсаторное повышение синтеза и высвобождения ДА, что приведет к его связыванию с D1- и D2-рецепторами. При связывании компенсаторно повышенного ДА с D2-рецепторами происходит ингибирование нейронов ЛС и растормаживание адренергических нейронов С1, что, возможно, является механизмом преимущественной активации периферического звена симпатической системы при одностороннем повреждении дофаминергических ядер ствола.

Таким образом, в настоящей работе была впервые выявлена зависимость реакции симпато-адреналовой системы от повреждения основных центральных регуляторных структур симпатической системы (ствола и лобных долей) в первые сутки после тяжелой травмы мозга в рамках синдрома ретикуло-фронтального разобщения.

Заключение

Таким образом, в рамках настоящей работы установлено, что активация симпато-адреналовой системы в ответ на травму в острейшем периоде зависит от повреждения определенных структур мозга:

- преимущественная активация периферического (адреналового) звена симпатической системы отмечается при повреждении лобных долей и ствола

головного мозга и сопровождается повышением уровня адреналина, дофамина и снижением коэффициента норадреналин/адреналин;

- наиболее низкие уровни дофамина в крови наблюдаются при двустороннем повреждении среднего мозга в области дофаминергических ядер (черной субстанции и вентролатеральной области покрышки);
- для определения сохранности регуляции функций симпатической системы со стороны лобных

долей и ствола головного мозга желателен мониторинг уровней катехоламинов плазмы крови с вычислением коэффициентов НА/АН и НА/ДА, позволяющими выявить преимущественное звено активации симпатической системы в остром периоде тяжелой ЧМТ и провести специфическую корригирующую терапию.

Литература

1. **Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, В.Д. Тенедиева, А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, Е.Ю. Соколова, В.А. Шухрай, Ю.В. Воробьев**
Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2011, **111**(3), 58.
2. **М.В. Пяецкая**
Автореф. диссерт. канд. мед. наук, Москва, 1986, 28 с.
3. **Т.К. McIntosh**
Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1994, **6**(2), 109.
4. **Т.К. McIntosh, М. Juhler, Т. Wieloch**
J. Neurotrauma, 1998, **15**(10), 731. DOI: 10.1089/neu.1998.15.731.
5. **Т.В. Mcallister, L.A. Flashman, М.В. Sparling, А.А. Saykin**
Brain Injury, 2004, **18**(4), 331. DOI: 10.1080/02699050310001617370.
6. **М. Markianos, А. Seretis, S. Kotsou, I. Baltas, H. Sacharogiannis**
Acta Neurol. Scand., 1992, **86**(2), 190.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05064.x.
7. **М. Markianos, А. Seretis, А. Kotsou, М. Christopoulos**
Acta Neurochir., 1996, **138**(1), 57. DOI: 10.1007/BF01411725.
8. **Н. Захарова, В. Корниенко, А. Потапов, И. Пронин**
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp.
DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
9. **Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов, И.Н. Пронин**
Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга, Москва, Изд. Андреева Т.М. 2013, 160 с.
10. **Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: Практическое пособие в 3-х тт.**, под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова, том 1, Москва, Изд. «Антидор», 1998, 550 с.
11. **G. Teasdale, B. Jennett**
Lancet, 1974, **304**(7872), 81.
DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
12. **F. Lechin, B. van der Dijs, M.E. Lechin**
Neurocircuitry and Neuroautonomic Disorders: Reviews and Therapeutic Strategies, Switzerland, Basel, Karger AG, 2002, 134 pp.
DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-00842-5.
13. **M. Li, J.W. West, Y. Lai, T. Scheuer, W.A. Catterall**
Neuron, 1992, **8**(6), 1151. DOI: 10.1016/0896-6273(92)90135-Z.
14. **P.G. Guyenet**
Brain Res., 1984, **303**(1), 31. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90207-5.
15. **H. Tohgi, H. Suzuki, K. Tamura, B. Kimura**
Stroke, 1991, **22**(1), 17. DOI: 10.1161/01.STR.22.1.17.
16. **R.R. Tercafs, E. Schoffeniels**
Science, 1961, **133**(3465), 1706. DOI: 10.1126/science.133.3465.1706.
17. **E. Kott, B. Bornstein, F. Eichhorn**
N. Engl. J. Med., 1971, **284**(7), 395.
DOI: 10.1056/NEJM197102182840725.
18. **R. J. Uitti, J. E. Ahlskog**
CNS Drugs, 1996, **5**(5), 369. DOI: 10.2165/00023210-199605050-00006.
19. **L.-G. Chia, F.-C. Cheng, J.-S. Kuo**
J. Neurol. Sci., 1993, **116**(2), 125.
DOI: 10.1016/0022-510X(93)90316-Q.
20. **H. Tohgi, T. Abe, S. Takahashi, J. Takahashi, Y. Nozaki, M. Ueno, T. Kikuchi**
J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect., 1993, **5**(1), 17.
DOI: 10.1007/BF02260911.

English

The Activity of Sympathoadrenal System in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: the Importance of Neuroanatomical Factors *

Evgeniya V. Alexandrova –

N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia
e-mail: ealexandrova@nsi.ru

Aram S. Tonoyan –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: atonoyan@nsi.ru

Alexandr A. Sychev –

N.N. Burdenko Neurosurgery
Research Institute
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str.,
Moscow, 125047, Russia
e-mail: asichev@nsi.ru

Kseniya K. Kryukova –

I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University
8-2, Trubetskaya str.,
Moscow, 119991, Russia
e-mail: Ks.k.kryukova@gmail.com

Abstract

This paper considers the interrelation of craniocerebral trauma localization (brainstem, subcortical structures, frontal lobes) with the activity of two parts of the sympathoadrenal system in acute phase of traumatic brain injury. The activity was evaluated by the ratio of the level of norepinephrine / epinephrine and norepinephrine / dopamine in the blood plasma.

Thirty-four patients with severe traumatic brain injury were surveyed, for all the patients magnetic resonance imaging was carried out and catecholamines levels were defined during the acute phase (1st – 3rd days) of the injury.

In patients without brainstem structural damage the hyperactivity of central (norepinephrine) segment of the sympathetic system was observed, whereas upon the brainstem lesion the hyperactivity of these systems did not occur.

In case the two major central regulatory structures of the sympathetic nervous system (the frontal lobes and brain stem) were simultaneously damaged, the response to the injury occurs predominantly of the peripheral type with increased levels of epinephrine and with decreased “norepinephrine / epinephrine” factor.

Thus, for the activation of the sympathetic system central segment the intact brainstem structures are probably required.

Keywords: traumatic brain injury, sympathetic system, norepinephrine, dopamine, epinephrine, brainstem, frontal lobes.

References

1. E.V. Aleksandrova, O.S. Zaitsev, V.D. Tenedieva, A.A. Potapov, N.E. Zakharova, A.D. Kravchuk, A.V. Oshorov, E.Iu. Sokolova, V.A. Shukhraï, Iu.V. Vorob'ev
Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2011, 111(3), 58. (in Russian).
2. M.V. Pyasetskaya
Abstr. PhD Thesis in Medical Sciences [Abstr. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences], RF, Moscow, 1986, 28 pp. (in Russian).
3. T.K. McIntosh
Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1994, 6(2), 109.
4. T.K. McIntosh, M. Juhler, T. Wieloch
J. Neurotrauma, 1998, 15(10), 731. DOI: 10.1089/neu.1998.15.731.
5. T.W. Mcallister, L.A. Flashman, M.B. Sparling, A.J. Saykin
Brain Injury, 2004, 18(4), 331. DOI: 10.1080/02699050310001617370.
6. M. Markianos, A. Seretis, S. Kotsou, I. Baltas, H. Sacharogiannis
Acta Neurol. Scand., 1992, 86(2), 190. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb05064.x.
7. M. Markianos, A. Seretis, A. Kotsou, M. Christophoulos
Acta Neurochir., 1996, 138(1), 57. DOI: 10.1007/BF01411725.
8. N. Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin
Neuroimaging of Traumatic Brain Injury, Switzerland, Cham, Springer International Publishing, 2014, 159 pp. DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5.
9. N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, A.A. Potapov, I.N. Pronin
Neuroimaging of Structural and Hemodynamic Disorders in Brain Injury [Neyrovizualizatsiya strukturnykh i gemodinamicheskikh narusheniy pri travme mozga], RF, Moscow, Andreeva T.M. Publ., 2013, 160 pp. (in Russian).
10. *Clinical Guidelines For Traumatic Brain Injury [Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme]*, Eds A.N. Kononov, L.B. Likhterman, A.A. Potapov, vol. 1, Moscow, «Antidor» Publ., 1998, 550 pp. (in Russian).
11. G. Teasdale, B. Jennett
Lancet, 1974, 304(7872), 81. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
12. F. Lechin, B. van der Dijs, M.E. Lechin
Neurocircuitry and Neuroautonomic Disorders: Reviews and Therapeutic Strategies, Switzerland, Basel, Karger AG, 2002, 134 pp. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-00842-5.
13. M. Li, J.W. West, Y. Lai, T. Scheuer, W.A. Catterall
Neuron, 1992, 8(6), 1151. DOI: 10.1016/0896-6273(92)90135-Z.
14. P.G. Guyenet
Brain Res., 1984, 303(1), 31. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90207-5.
15. H. Tohgi, H. Suzuki, K. Tamura, B. Kimura
Stroke, 1991, 22(1), 17. DOI: 10.1161/01.STR.22.1.17.
16. R.R. Tercafs, E. Schoffeniels
Science, 1961, 133(3465), 1706. DOI: 10.1126/science.133.3465.1706.
17. E. Kott, B. Bornstein, F. Eichhorn
N. Engl. J. Med., 1971, 284(7), 395. DOI: 10.1056/NEJM197102182840725.
18. R. J. Uitti, J. E. Ahlskog
CNS Drugs, 1996, 5(5), 369. DOI: 10.2165/00023210-199605050-00006.
19. L.-G. Chia, F.-C. Cheng, J.-S. Kuo
J. Neurol. Sci., 1993, 116(2), 125. DOI: 10.1016/0022-510X(93)90316-Q.
20. H. Tohgi, T. Abe, S. Takahashi, J. Takahashi, Y. Nozaki, M. Ueno, T. Kikuchi
J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect., 1993, 5(1), 17. DOI: 10.1007/BF02260911.

*

The work was financially supported by RFBR (projects 13-04-120-61 and 16-04-01472).