

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПЕРЕЖИВАНИЯ ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СО СМЕРТЕЛЬНЫМ ИСХОДОМ**

*Юрий Иванович Кравцов, Кирилл Владимирович Шевченко, Виктор Алексеевич Четвертных*

*ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»,  
614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39, e-mail: dr\_dell@mail.ru*

Реферат. У пострадавших с различной длительностью переживания острой черепно-мозговой травмы со смертельным исходом проведено сопоставление показателей прижизненного динамического исследования концентрации в периферической крови АКТГ и кортизола с гистологическими данными исследования крупноклеточных ядер гипоталамуса, аденогипофиза и коры надпочечников. Выявлено, что смерть пострадавших наступала независимо от длительности посттравматического периода при снижении вдвое содержания АКТГ и кортизола.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, крупноклеточные ядра гипоталамуса, аденогипофиз, кора надпочечников.

ҮЛЕМ БЕЛ•Н Т•МАМЛАНА ТОРГАН БАШ МИЕ  
••Р•Х•ТЕ КИЧЕРҮНЕ• ТӨРЛЕ СРОКЛАРЫНДА  
ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-БӨЕР ӨСТЕ БИЗЛ•РЕ  
СИТЕМАСЫНДАГЫ СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛЬ  
ҮЗГ•РЕШЛ•Р

Юрий Иванович Кравцов, Кирилл Владимирович  
Шевченко, Виктор Алексеевич Четвертных

Акад. Е.А.Вагнер ис. Пермь д•үл•т медицина академиясе,  
614990, Пермь ш•һ•ре, Куйбышев урамы, 39,  
e-mail: dr\_dell@mail.ru

Үлем бел•н т•мамлана торган баш мие ••р•х•те алганнарны• периферияд•те канында АКТГ һ•м кортизол концентрациясен гипоталамус, аденогипофиз, һ•м бөер өсте бизл•ре кабыгыны• эре күз•н•кле төшл•рен• уздырылган гистологик тикшерү н•ти•л•ре бел•н кеше •ле ис•н чакта динамикада чагыштырып өйр•нг•нн•р. АКТГ һ•м кортизолны• микъдары 2 тапкыр кимег•нд•, травмадан со•гы чорны• д•вамлылығы нинди булуға карамастан, кеше үл•. Төп төшенч•л•р: баш мие ••р•х•те, гипоталамусны• эре күз•н•кле төшл•ре, аденогипофиз, бөер өсте бизл•ре кабыгы.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN  
HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIAL-ADRENAL SYSTEM  
AT DIFFERENT PERIODS OF ACUTE CRANIOCEREBRAL  
TRAUMA WITH FATAL OUTCOME

Jury Ivanovich Kravtsov, Kirill Vladimirovich Shevchenko,  
Victor Alexeevich Chetvertnykh

Permsky State Medical Academy, named after E.A. VAGNER,  
614990, Perm, Kuibishev street, 39, e-mail: dr\_dell@mail.ru

In patients with different duration of experience of craniocerebral trauma with fatal outcome there was done the

comparison of indices of lifetime dynamic study of ACTH concentration in peripheral blood and of cortisol, with histological data of study of large-cell nuclei of hypothalamus, adenohypophysis and adrenal cortex. It was revealed, that death of the patients occurred irrespective of posttraumatic period duration, if content of ACTH and cortisol being decreased half.

Key words: craniocerebral trauma, large-cell nuclei of hypothalamusa, adenohypophysis, adrenal cortex.

Доказано, что патогенез черепно-мозговой травмы (ЧМТ) включает в себя не только механические повреждения ткани головного мозга с разрушением жизненно важных центров, но также пластическую и энергетическую перестройку эндокринной системы — её регуляторные отделы и периферические железы [2, 4, 5, 6, 7, 8]. Процесс осуществляется в двух противоположных направлениях: дегенеративно-деструктивном и регенеративно-репаративном, при этом исход травмы во многом обусловлен тем, какой из них превалирует. Однако до настоящего времени особенности функционирования эндокринной, в частности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), в условиях острой тяжёлой ЧМТ со смертельным исходом и обусловленные травмой структурные преобразования клеточных элементов ядер гипоталамуса, аденогипофиза и коры надпочечников остаются недостаточно изученными [4, 8].

С целью оценки морфофункционального состояния ГГНС нами проведено сопоставление данных прижизненного динамического исследования концентрации в периферической крови АКТГ и кортизола с гистологическими исследованиями крупноклеточных ядер гипоталамуса, аденогипофиза и коры надпочечников у пострадавших с различной длительностью

переживания острой ЧМТ со смертельным исходом.

Обследовано 18 пострадавших в возрасте от 20 до 49 лет, умерших в стационаре. В зависимости от морфологического субстрата ЧМТ в группу наблюдения вошли 6 пациентов с изолированными контузионными очагами головного мозга и 12 человек, у которых ушиб головного мозга сочетался с внутрочерепными кровоизлияниями. Больным с контузионными очагами головного мозга проводилось консервативное лечение: инфузионная и дегидратационная терапия, использовались десенсибилизирующие средства, антибиотики, ноотропные препараты. Пациенты были подразделены на 2 группы в зависимости от длительности посттравматического периода: 1-я — умершие в первые 6 суток пребывания в стационаре и 2-я — с 8 по 24-е сутки. Содержание АКТГ и кортизола определялось радиоиммунным методом [8]. Взятие крови для исследования осуществлялось в утренние часы на 1—3, 4—6, 7—10, 11—14, 15—18 и 19—22-е сутки пребывания в стационаре. Вскрытие трупов проводилось через 12—24 часа после наступления смерти. Для исследования брали гипоталамус, гипофиз и надпочечники. Срезы органов окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори [5]. В расчёте на 500 клеток в супраоптическом (СОЯ) и паравентрикулярном (ПВЯ) ядрах гипоталамуса определяли количество дистрофически изменённых клеток. Вычисляли также процентное соотношение базофильных, эозинофильных и хромофобных аденоцитов в передней доле гипофиза. Среди базофильных клеток отдельно подсчитывали процент кортикотропоцитов, которые имеют характерную угловатую форму, дольчатое ядро, чаще локализуются в дистальных и промежуточных частях аденогипофиза и отвечают за выработку АКТГ [3]. Определяли толщину клубочковой, пучковой и сетчатой зон коркового слоя надпочечников [1]. В 1-ю контрольную группу вошли 10 практически здоровых мужчин, во 2-ю группу контроля — 8 мужчин, умерших в результате механической асфиксии.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет SPSS 10.0 (SPSS Inc., США). Достоверность различий в группах сравнения оценивалась по критерию Стьюдента при постоянно выбранном уровне значимости  $p < 0,05$ .

В первые 6 суток пребывания в стационаре умерли 10 человек и далее по одному больному на 8, 12, 15-е сутки, 3 — в промежутке с 19 по 20-е сутки. Длительность переживания травмы у одного пострадавшего составила 22, у другого — 24 дня. Все пациенты, умершие в первые 6 суток (1-я группа) после получения травмы, поступали в глубокой коме. По шкале ком Глазго (ШКГ), состояние сознания у них соответствовало 3-4 баллам. Для этой группы пострадавших были характерны мидриаз с угнетением реакции зрачков на свет, мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов, нарушение ритма сердечной деятельности и дыхания. У половины из них определялись мезенцефало-бульбарные расстройства. Среди пациентов с временем переживания травмы более недели (2-я группа) при поступлении в стационар нарушение сознания до комы наблюдалось у 3, сопор — у 3, лёгкое оглушение — у одного, у другого больного нарушения сознания не отмечалось. Состояние сознания у них колебалось от 5 до 10 баллов по ШКГ. Очаговая неврологическая симптоматика у 3 пострадавших характеризовалась моторной и сенсорной афазией, у 3 — центральными геми- и тетрапарезами. В периоде с 8—10 по 15—18-е сутки клиническая картина характеризовалась кратковременным улучшением состояния, которое расценивалось как стабильно тяжёлое. Непосредственной причиной смерти в данной группе пострадавших послужили посттравматический менингит (4), менингоэнцефалит (1), двусторонняя гнойная пневмония (2), острая стресс-язва желудка (1).

Показатели функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы представлено в табл. 1 и 2 (в них и в остальных 3 таблицах при расчётах по критерию Стьюдента статистически значимые показатели с группой контроля обозначены как «\*»). Как видно из данных таблиц, в первые трое суток после ЧМТ у пострадавших 1-й группы концентрация в крови кортизола и АКТГ достоверно превышала показатели контроля, однако в последующие три дня содержание гормонов у них резко уменьшалось. У больных 2-й группы уровень гормонов после первоначального и существенного повышения плавно снижался в течение 2-2,5 недели, однако перед смертью, как и в 1-й группе, уменьшение оказалось выраженным (почти в 2 раза по сравнению с контролем).

Таблица 1  
Содержание гормонов в крови у пациентов, умерших в первые 6 суток после ЧМТ ( $X \pm m$ )

Гормоны	Контроль №1	Пострадавшие 1-й группы	
		1—3-и сутки (n=10)	4—6-е сутки (n=5)
Кортизол, мкг/дл	8,1±4,1	32,0±2,0*	13,0± 2,0*
АКТГ, пг/мл	26,2±3,3	29,3±0,3	15,8±0,3*

Изменения в гипофизе характеризовались наличием участков разобщения гормонообразующих клеток, обильной вакуолизацией цитоплазмы трофоцитов (рис. 2). В случаях длительного переживания травмы появлялось значительное количество дистрофически изменённых нейронов с явлениями кариопикноза.

Таблица 2  
Содержание гормонов в крови у пациентов с переживанием ЧМТ до 24 суток ( $X \pm m$ )

Гормоны	Контроль №1	Пострадавшие 2-й группы					
		1—3-и сутки (n=8)	4—7-е сутки (n=8)	8—10-е сутки (n=8)	11—14-е сутки (n=7)	15—18-е сутки (n=6)	19—22-е сутки (n=4)
Кортизол, мкг/дл	8,1±4,1	41,2±1,2*	34,0±2,0*	32,0±3,1*	38,3±1,2*	29,3±2,6*	10,2±3,1*
АКТГ, пг/мл	26,2±3,3	33,3±0,3*	28,2±0,3	26,3±3,2*	26,1±2,3	20,2±2,0	16,2±3,2

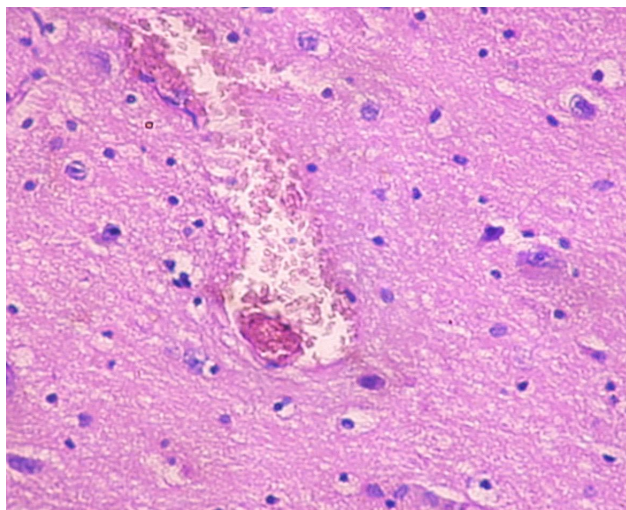


Рис. 1. Дисциркуляторные нарушения в гипоталамусе. Длительность переживания травмы — 3 суток. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 40$ .

Характерно, что в группе контроля соотношение АКТГ к кортизолу составляло приблизительно 1,5:1, а у пострадавших 2-й группе уже с первых трёх суток и далее оно равнялось 0,8-0,7:1, и хотя перед смертью соотношение, казалось бы, возвращалось к нормальным величинам, тем не менее происходило это на фоне двукратного снижения концентрации гормонов по сравнению с данными контроля.

У умерших в 1-е сутки после ЧМТ гистологическое исследование гипоталамуса выявило выраженные дисциркуляторные нарушения, сопровождавшиеся дистонией сосудов с чередованием процессов их спазмирования и дилатации, а также периваскулярно-перициллюлярным отёком тканей мозга (рис.1)

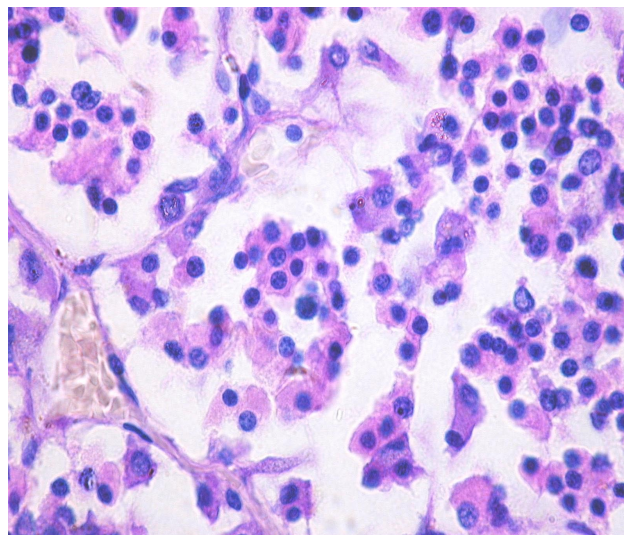
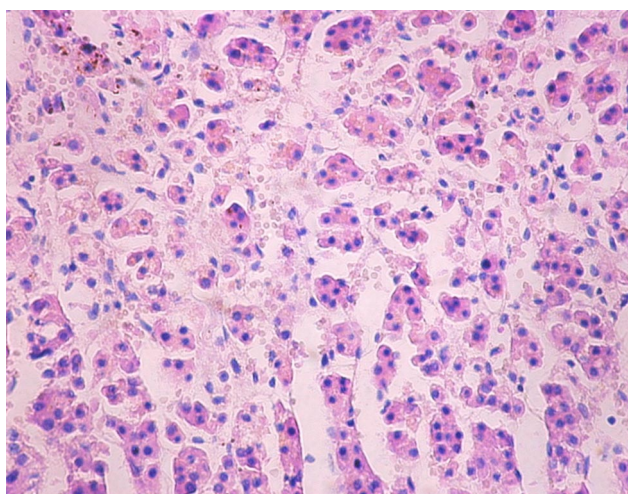


Рис. 2. Отёк тканей, дисконкомплексация железистых элементов аденогипофиза. Длительность переживания травмы — 3 суток. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 100$ .

Часть клеток была набухшей с явлениями, очевидно, депонирования нейросекрета. Определялись клетки-тени. В тканях гипофиза имелись очаги некротически изменённых тканей. В коре надпочечников у пациентов обеих групп выявлялись дисциркуляторные процессы в виде выраженного отёка стромы, парезов сосудов, эритростазов с зонами плазматического пропитывания и кровоизлияний (рис. 3).

Показатели относительного количества дистрофически изменённых нейронов СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, соотношения клеток аденогипофиза и толщины различных зон коры надпочечников представлены в табл. 3—5.



**Рис.3.** Мелкие кровоизлияния и нарушение структуры пучковой зоны надпочечника. Длительность переживания травмы — 2 суток. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 40$ .

Таблица 3

**Относительное количество дистрофически изменённых нейронов СОЯ и ПВЯ гипоталамуса (в %) у пациентов с различным периодом переживания ЧМТ ( $X \pm m$ )**

Группы	Наименование ядер	
	СОЯ	ПВЯ
Контроль №2	8,0 $\pm$ 2,1	9,0 $\pm$ 3,2
Умершие в первые 6 суток (n=10)	12,0 $\pm$ 7,1	14,0 $\pm$ 4,4
Пострадавшие с переживанием травмы до 24 суток (n=8)	61,0 $\pm$ 6,2*	86,0 $\pm$ 5,2*

**Процентное соотношение клеток аденогипофиза у пациентов с различным периодом переживания ЧМТ ( $X \pm m$ )**

Таблица 4

Группы	Наименование клеток			
	базофильные тироциты		эозинофильные тироциты	хромофобные клетки
	общее кол-во	кортикотироциты		
Контроль №2	20,0 $\pm$ 0,31	5,0 $\pm$ 0,23	31,0 $\pm$ 0,51	49,0 $\pm$ 0,45
Умершие в первые 6 суток (n=10)	16,4 $\pm$ 0,24	4,0 $\pm$ 0,56	26,1 $\pm$ 0,38*	57,5 $\pm$ 0,3*
Пострадавшие с переживанием травмы до 24 суток (n=8)	13,0 $\pm$ 0,32*	1,0 $\pm$ 0,11*	20,0 $\pm$ 0,34*	67,0 $\pm$ 0,42*

Как следует из данных таблиц, у пациентов, умерших на первой неделе посттравматического периода, прослеживалась тенденция к увеличению количества дистрофически изменённых нейроцитов крупноклеточных ядер гипоталамуса. Имелись снижение относительного числа эозинофильных тироцитов и тенденция к уменьшению количества базофильных тироцитов на фоне относительного увеличения числа хромофобных клеток, многие из которых тем не менее также были дистрофически изменёнными.

Таблица 5  
**Толщина зон коры надпочечников (в мкм) у пациентов с различным периодом переживания ЧМТ ( $X \pm m$ )**

Группы	Наименование зон		
	клубочковая	пучковая	сетчатая
Контроль №2	109,24 $\pm$ 0,45	651,31 $\pm$ 4,12	125,24 $\pm$ 4,1
Умершие в первые 6 суток (n=10)	100,11 $\pm$ 0,32	680,12 $\pm$ 4,42	130,22 $\pm$ 3,12
Пострадавшие с переживанием травмы до 24 суток (n=8)	108,62 $\pm$ 0,95	560,21 $\pm$ 3,22*	115,32 $\pm$ 5,35

Определялось незначительное увеличение толщины пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, но преимущественно за счёт отёка тканей и гипертрофии клеток, хотя в клубочковой зоне указанные изменения были менее заметны. Это было характерным только для пострадавших с коротким периодом переживания ЧМТ (табл. 5). У пострадавших же с длительным посттравматическим периодом происходило постепенное, но выраженное снижение средней толщины пучковой зоны, отвечающей за выработку глюкокортикоидов (табл. 5). Этому сопутствовало значительное снижение числа базофильных и эозинофильных клеток в передней доле гипофиза (табл. 4) и

статистически значимое увеличение числа дистрофически изменённых нейронов СОЯ и ПВЯ (табл.3).

Таким образом, выявленные изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе свидетельствуют о развитии у пациентов с тяжёлой ЧМТ со смертельным исходом уже с первых суток перенапряжения и срыва функционирования гормональной системы. В ответ на мощное стрессорное воздействие происходит первоначально активация нейросекреторных клеток гипоталамуса, вызывающая выброс

тропных гормонов эозинофильными и базофильными клетками аденогипофиза, а затем значительная утрата ими секреторной способности, ведущей к угнетению функциональной активности в выработке гормонов в пучковой зоне коры надпочечников. Указанные изменения являются одной из важных причин высокой смертности больных с коротким периодом переживания ЧМТ. При длительном переживании травмы определялись более плавные изменения морфологических и гормональных показателей в эндокринной системе, однако выявленные сдвиги оказались необратимыми, что в большей мере было обусловлено нарушением динамики нейросекреторного процесса в центральных регуляторных отделах и наглядно демонстрировалось значительным увеличением количества дистрофически изменённых нейронов в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. В конечном итоге это также определяло летальный исход травмы. Смерть пострадавших и в том, и в другом случае, как показали исследования, наступала независимо от длительности посттравматического периода при условии резкого (вдвое) снижения уровня АКТГ и кортизола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990.
2. Кравцов, Ю.И. Динамика показателей состояния вегетативной регуляции, гуморального иммунитета и

нейроэндокринной системы при острой черепно-мозговой травме со смертельным исходом / Ю.И. Кравцов, К.В. Шевченко, В.А. Четвертных // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 2009. — №8. — С. 11—15.

3. Стадников, А.А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза. — Екатеринбург: УрО РАН, 1999.

4. Харкевич, Н.Г. Фазность нейроэндокринных нарушений при ушибах головного мозга / Н.Г. Харкевич, Р.Н. Протас // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1980. — №3. — С. 27—31.

5. Хижнякова, К.И. Динамика патоморфологии черепно-мозговой травмы. — М.: Медицина, 1983.

6. Beck-Peccoz P. Is hypopituitarism a common event following traumatic brain injury? // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2005. — Vol. 1. — P. 45—51.

7. Dimopoulou, I. Endocrine dysfunction in the immediate period following traumatic brain injury / I. Dimopoulou, S. Tsagaracis, Assithianacis et. al. // Crit. Care. — 2003. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 101—110.

8. Stratmoen, J. High incidence of hypopituitarism among traumatic brain injury patient // Neurology today. — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 84—85.

Поступила 17.09.09.

