

## РОЛЬ ТКАНЕВОГО КАЛЛИКРЕИНА В СИСТЕМЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ.

Аваков В.Е., Ибрагимов Н. К., Кенжаев Л.Т., Журакулов А.К., Наубетова С. Д., Шарапов М.М., Дурдиев Х.У.

Ташкентская Медицинская Академия Кафедра анестезиологии и реаниматологии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7183917>

*Аннотация.* Лечение пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) является актуальной задачей современной медицины и имеет большое социально экономическое значение. ЗЧМТ - травматическое повреждение головного мозга, представляющее собой первичное и вторичное повреждение ткани мозга и повышение внутричерепного давления которое ведет к временному или постоянному нарушению функции мозга. Каллидиногеназа - калликреин ткани, компонент калликреин - кининовой системы (KKS), обладает защитным действием против ишемии мозга.

**Ключевые слова:** ЗЧМТ, тканевой калликреин (каллидиногеназа), коагулограмма.

### THE ROLE OF TISSUE KALLIKREIN IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY.

*Abstract.* Treatment of victims with closed traumatic brain injury (CTBI) is an urgent task of modern medicine and is of great social and economic importance. PTBI is a traumatic brain injury, which is a primary and secondary damage to the brain tissue and an increase in intracranial pressure, which leads to a temporary or permanent impairment of brain function. Kallidinogenase - tissue kallikrein, a component of the kallikrein - kinin system (KKS), has a protective effect against cerebral ischemia.

**Key words:** CTBI, tissue kallikrein (kallidinogenase), coagulogram.

### ВВЕДЕНИЕ

Закрытая черепно-мозговая травма является довольно распространенным явлением и ежегодно поражает миллионы людей во всем мире [11]. В структуре травм наиболее драматичной является черепно-мозговая травма. ЗЧМТ остается одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Во всех странах мира наблюдается увеличение частоты случаев ЗЧМТ. Черепно-мозговая травма является наиболее распространенной причиной смерти, тяжелой инвалидности во всем мире и постоянной нетрудоспособности у людей в возрасте до 45 лет, что во многом связано с вторичными нарушениями в головном мозге, кровотечением [1, 2, 11, 17]. ЗЧМТ имеет высокий уровень смертности (30-60%) в исследованиях на невыбранных группах населения [7], может вызывать временные или постоянные нарушения познавательной способности, поведения [14, 17] и выжившие испытывают значительное бремя физических, психических, эмоциональных и когнитивных расстройств, которые нарушают жизнь людей, их семьи и несут огромные расходы для общества [3, 4]. У подавляющего большинства пострадавших в результате травмы наблюдается снижение работоспособности и инвалидизация (эпилептические припадки, энцефалопатия, парезы и параличи, нарушения речи и другие неврологические последствия). В отдельных источниках литературы показано, что частота ЗЧМТ в три раза выше, чем прирост населения, и стоимость лечения > 33 млрд. евро в год [17, 10]. Частота ЧМТ увеличилась с ускорением городского строительства и связанного с этим увеличения дорожно-транспортных происшествий [9, 17].

ЗЧМТ является растущей проблемой общественного здравоохранения значительных масштабов. Происходит более 50 миллионов случаев ЧМТ в мире каждый год [13] и, по прогнозам, около половины населения мира будут иметь одну или несколько ЗЧМТ в течение своей жизни. В Европейском Союзе до 1,5 миллионов человек госпитализируются, 57 000 умирают каждый год из-за ЗЧМТ и три четверти из них молодые люди [8]. Существуют различия в частоте ЗЧМТ во всем мире: в странах с низким и средним уровнем дохода почти в три раза больше случаев ЗЧМТ, чем в странах с высоким уровнем дохода [15, 6]. Осложнения ЗЧМТ повышают смертность и заболеваемость [16, 5].

В патогенезе ЧМТ различают первичные и вторичные механизмы повреждения головного мозга. К первичным механизмам относят: разможнение мозговой ткани и очаговые ушиб головного мозга (УГМ); внутримозговая гематома (ВМГ); диффузное аксональное повреждение (ДАП), разрыв или контузия ствола мозга, повреждения черепно-мозговых нервов. Среди вторичных повреждений различают интракраниальные и экстракраниальные. К интракраниальным относят: нарушения ликвороциркуляции и гемоциркуляции вследствие внутрижелудочкового (ВЖК) и субарахноидального кровоизлияний (САК); сдавление головного мозга (СдГМ) вследствие внутричерепных гематом; набухание мозга вследствие венозного полнокровия, отека, гиперемии. [18].

Любая ЧМТ может вызвать отек мозга и снижение мозгового кровообращения. Вследствие того, что полость черепа имеет фиксированные размеры (ограничена костями черепа) и заполнена несжимаемой цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) и минимально сжимаемой тканью головного мозга, любому набуханию, будь то отек или внутричерепная гематома, некуда расширяться, поэтому увеличивается внутричерепное давление (ВЧД). Мозговой кровоток пропорционален уровню мозгового перфузионного давления (МПД), которое представляет собой разницу между средним артериальным давлением (САД) и средним ВЧД. Таким образом, по мере роста ВЧД или снижения САД снижается МПД. Если церебральное перфузионное давление падает ниже 50 мм рт.ст., то начинается ишемия мозга [26]. Ишемия мозга и отек являются пусковым механизмом развития различных вторичных процессов (например, выброса возбуждающих нейромедиаторов, внутриклеточного кальция, свободных радикалов и цитокинов), что вызывает дальнейшее повреждение клеток, прогрессирование отека и дальнейший подъем ВЧД. Системные осложнения травмы (например, гипотензия, гипоксия) также могут усугублять ишемию мозга, которую часто называют вторичным инсультом головного мозга [25].

Многие отечественные и зарубежные авторы доказали закономерность развития ДВС-синдрома при ЗЧМТ [19, 20]. Нарушения в системе гемостаза усугубляют течение травматической болезни, обуславливая геморрагические и тромботические осложнения, а также нарушение микроциркуляции, что в конечном итоге приводит к ухудшению результатов лечения ЗЧМТ [21, 22]. Неизученной проблемой является течение посттравматического периода именно у пациентов с ЗЧМТ, а также особенности гемостазиологических нарушений у них.

Возникновение вторичных осложнений в течении заболевания у больных с ЗЧМТ влияет на систему гемостаза. А легочная патология влияет на баланс системы гемостаза. [23]. Легкие оказывают существенное влияние на систему гемостаза благодаря своей способности синтезировать факторы свертывания крови и антикоагулянты [24].

Какой-либо специфической терапии, изолированной ЗЧМТ, которая бы снижала каскад воспаления, препятствовала бы нарушениям коагуляции и ингибировала бы апоптоз, который является важнейшим триггером изолированной ЗЧМТ, до настоящего времени не существует [28].

Каллидиногеназа - калликреин ткани, компонент калликреин- кининовой системы (KKS), обладает защитным действием против ишемии мозга. Тканевой калликреин это сериновая протеиназа (белок), экстрагированный из мочи человека, который играет важную роль в регуляции местного кровотока и вазодилатации, снижающей общее сосудистое сопротивление, в уменьшении воспаления и окислительного стресса, в стимуляции ангио- и нейрогенеза [27].

Тканевой калликреин способен расщеплять низкомолекулярный кининоген для высвобождения вазоактивных кининов, которые в свою очередь, активируют рецепторы брадикинина B1 и B2 эндотелиальных клеток сосудов, способствуя выделению оксида азота (NO) и простогландинов (PGL2) Включаются дополнительные механизмы, в том числе восстановление гематоэнцефалического барьера через увеличение регуляторных T-клеток, подавление гибели апоптотических клеток [28].

Указанная выше характеристика мочевой каллидиногеназы человека послужила поводом проведенного нами исследования.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Оптимизировать результаты лечения больных с ЗЧМТ путем использования тканевого калликреина в комплексной терапии. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 18 лет до 72 лет с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго, в том числе 4-5 баллов – 5 (17%), 6-8 баллов – 16 (53%), 9-11 баллов – 9 (30%). У всех больных был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Мужчин было 13 (65%), женщин – 7 (35%). Помимо общих клинико-биохимических исследований в динамике изучались следующие показатели: коагулограмма (фибриноген, тромбоциты, ПТИ, АЧТВ, МНО, Д-димеры), общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, ВСК) и ЦВД.

С учетом получаемой интенсивной терапии нами условно больные были разделены на 2 группы, 15 больных получали стандартная терапия. Остальные 15 пациентам проводилась стандартную терапию + после стабилизации жизненно важных параметров на 3-4-е сутки начато в\в выведение каллидиногеназы 0,15 ЕД в\в на 100 мл физиологического раствора со скоростью 1.7 мл/час.

Стандартная базисная интенсивная терапия ЗЧМТ, принятая в нашей клинике, краниocereбральную гипотермию, антибактериальную, антиоксидантную терапию, блокаторы натриевых и кальциевых каналов и NMDA-рецепторов, препараты, улучшающие реологические свойства крови, седативные средства. Инфузионную терапию осуществляли комбинацией коллоидных и кристаллоидных препаратов. Объем и структуру инфузии определяли на основании данных мониторинга системной гемодинамики. Энтеральное зондовое питание начинали с первых суток нахождения больного в отделении реанимации из расчета 20-25 ккал/кг массы тела в сутки. При необходимости добавляли парентеральное питание. Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких аппаратом Wella и Drager с дыхательным объемом 7-9 мл на кг идеальной массы тела в режиме нормовентиляции, ПДКВ 2-8 см вод. ст. Головной конец кровати держали

приподнятым на 30°. Первые 2 суток пациенты получали гемостатическую терапию с 3-4 суток назначили низкомолекулярные гепарины.

Изучаемые параметры: коагулограммы (фибриноген, тромбоциты, ПТИ, АЧТВ, МНО, Д-димеры), общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты и ВСК) и ЦВД) у больных проверяли при поступлении, 5 и 10 сутки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ.

**Таблица № 1** Динамика изучаемых клинико-лабораторных показателей в

Показатели	Этапы исследования					
	1-группа (стандарт тер - я) n=15			2-группа (калген) n=15		
	исход	5 сутки	10 суток	исход	5 сутки	10 суток
Hg г/л	113,3 ± 4,0	95,5 ± 0,9	100,2 ± 1,8	115,3 ± 4,0	95,5 ± 0,9	104,2 ± 1,8
Ht, %	37,4 ± 3,7	34,4 ± 1,0*	36,5 ± 0,7*	38,4 ± 3,7	31,4 ± 1,0*	34,5 ± 0,7*
ВСК, мин	3:20-3:50	4:35-4:50	4:28-5:05	3:16-3:54	4:15-4:55	4:35-5:25
Эритроциты 10*12/л	3,4	3,0	3,4	3,4	3,0	3,4
ЦВД, см.рт.ст	30,1 ± 2,3	75,4 ± 0,4*	90 ± 1,0*	20,1 ± 2,3	93,4 ± 0,4*	97 ± 1,0*

Примечание: достоверность представлено относительно исходных данных \* – p < 0,1.

Представленные данные однозначно свидетельствуют об улучшении клинико-лабораторных данных в динамике терапии в обеих группах. Так, нормализовались показатели ЦВД. Инфузионная терапия улучшала реологические свойства крови. При поступлении у больных отмечались симптомы гиповолемии. Ht составлял 37-38% до терапии и колебался в пределах 31-35% у всех больных после терапии. На фоне терапии наблюдалась гемодилюция, которая способствовала улучшению кровообращения. Как видно из приведенных выше показателей ВСК, сначала наблюдалась гиперкоагуляция, а ее динамика переходила в норму.

**Таблица № 2** Динамика показателей коагулограммы.

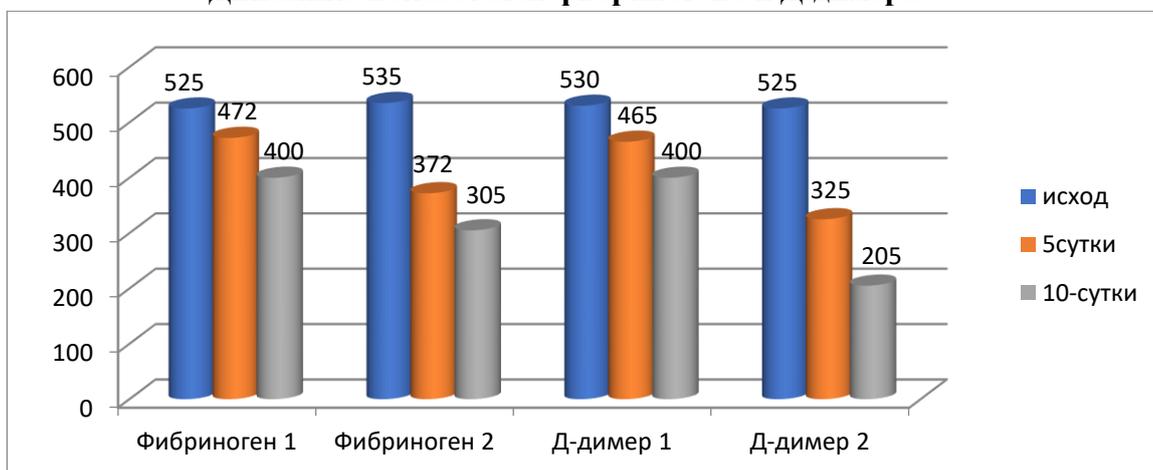
Показатели	Этапы исследования					
	1-группа (стандарт тер-я) n=15			2-группа (калген) n=15		
	исход	5 сутки	10 суток	исход	5 сутки	10 суток
АЧТВ, сек	30,8 ± 1,3	33,3 ± 23,0*	36,0 ± 1,7*	28,8 ± 1,3	36,3 ± 23,0*	39,0 ± 1,7*
МНО	0,88 ± 0,1	0,94 ± 0,09*	0,98 ± 0,11*	0,90 ± 0,1	0,98 ± 0,09*	1,09 ± 0,11*
Фибриноген мг%	525,7 ± 10,1	472,3 ± 7,07*	400,9 ± 6,3*	535,7 ± 10,1	372,3 ± 7,07*	305,9 ± 6,3**
Д-димер нг/мл	530,7 ± 21,1	465,8 ± 9,7*	398,5 ± 10,2*	525,7 ± 21,1	325,8 ± 9,7*	205,5 ± 10,2**
Тромбоциты, 10*9/л	220,9 ± 11,4	199,6 ± 7,4	191,5 ± 8,8	210,9 ± 11,4	196,6 ± 7,4	192,5 ± 8,8
ПТИ, %	123,0 ± 2,8	97,3 ± 1,1*	90,5 ± 1,2*	122,0 ± 2,8	95,3 ± 1,1*	85,5 ± 1,2*

Примечание: достоверность представлено относительно исходных данных \* –  $p < 0,1$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Интересными были данные система гемостаза. АЧТВ в начале исследования составлял  $30,8 \pm 1,3$  и  $28,8 \pm 1,3$  в 1-й и 2-й группах. На фоне терапии 1-й и 2-й групп на 5-е и 10-е сутки в динамике выявлено 9,53 и 17,1% и 27,1 и 35,3% изменений. По сравнению с исходными значениями МНО увеличился на 11,2% в 1-й группе и на 20,5% во 2-й группе к концу терапии. При параллельном развитии ПТИ снизился на 21,3 и 22,3% на 5-е сутки и на 26,7 и 30,2% на 10-е сутки в обеих группах. ПТИ свидетельствовали о I стадия ДВС – синдрома, который к концу исследований нормализовались.

В первой группе больных фибриноген и Д-димер в исходном анализе были  $525,7 \pm 10,1$  и  $530,7 \pm 21,1$ , на 5-е сутки 10,34 и 13,04% от исходных условий, на 10-е сутки 23,87 и 25,43%. выявлено улучшение. Фибриноген и Д-димер составили  $500,7 \pm 10,1$  и  $525,7 \pm 21,1$  во второй группе больных, получавших Калген, и на 5-е сутки снизились на 23 и 27%, а на 10-е сутки на 38 и 61% выявлено в ходе исследования. Это привело к снижению риска тромбозов.

**Динамика показателей фибриногена и Д-димера.**



Как видно из диаграммы выше, уровень фибриногена и Д-димера снизился до верхней границы нормы у больных, получавших стандартную терапию. Установлено достоверное снижение показателей фибриногена и Д-димера у принимавших препарат Калген во второй группе.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Каллидиногеназа оказывает расслабляющее действие на артерии и ингибирует агрегацию тромбоцитов, усиливает эластичность эритроцитов и способность к диссоциации кислорода. Каллидиногеназа - регулятор ККС и продуцент калликреина, проявляет противовоспалительное, антиапоптотическое, ангиогенезное и нейрогенезное действие [29]. Несколько исследований показали, что каллидиногеназа улучшает функциональный дефицит способствует ангиогенезу и улучшает церебральный кровоток [30]. Каллидиногеназа которая образуется из прекалликреина под влиянием XII фактора свертывания крови (фактора Хагемана), придает большое значение как компоненту системы регуляции соотношения реологических свойств крови и тонуса сосудистой стенки («гемо-вазкулярного гомеостаза»). Роль этой системы оказывается весьма значительной в патогенезе артериальной гипертонии, ишемической (коронарной) болезни сердца и при инфаркте миокарда. Значение этой системы, с акцентированием роли калликреина, было

также подтверждено во многих ситуациях, связанных с нарушениями гемостаза, сосудистой проницаемости, кардиогенном шоке, физической нагрузке, патологии церебральных сосудов, и др. Структурно неродственная протеаза, как известно, высвобождает активные кинины главным образом из субстрата высокомолекулярного кининогена [31].

### ВЫВОДЫ

1. На основании изложенного следует предположить, что стандартная терапия + каллидиногеназа (тканевой калликреин) оказывает положительное влияние на систему гемостаза больных и повышает эффективность лечения при изолированной ЗЧМТ.

2. Калген снижает риск тромбоэмболических осложнений при применении у больных с изолированной ЗЧМТ.

3. Под действием препарата Калген кровь разжижается и улучшается кровообращение в головном мозге, в связи, с чем при ЧМТ его следует назначать 3-4- суток после поступления гемостаза.

### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аваков В.Е., Шахова И.А. Терапевтическая гипотермия и контролируемая нормотермия в практике интенсивной терапии острой ишемии головного мозга: состояние кардиоваскулярной системы. Вестник экстренной медицины. 2015 – №2. – С.24-29.

2. Акмалов А.С. Оптимизация защиты мозга у больных тяжелой черепно-мозговой травмой. Диссертационная работа. 2006.

3. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические аспекты черепно-мозгового травматизма. Вестник экстренной медицины. 2019 том 12 №2 С.61- 66.

4. Chauhan N.B. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2014, 32, 337–365.

5. De Bellis, A., Bellastella, G. et al. The role of autoimmunity in pituitary dysfunction due to traumatic brain injury. *Pituitary* 2019, 22, 236–248.

6. Dewan M.C., Rattani, A., et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2018, 27, 1–18.

7. Feigin VL.V., Theadom A., et al, and the BIONIC Study Group. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand-a population-based study. *Lancet Neurol* 2013. 12: 53-64.

8. Johnson V.E. Stewart W. all. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2013, 246, 35–43.

9. Joseph B., Haider A., et. all. Traumatic brain injury advancements. *Curr Opin Crit Care* – 2015. – №21. – P.506-511.

10. Olesen J., Gustavsson A., et. all. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J.Neurol* – 2012. – №19. – P. 155-162.

11. Oratile K., Osamah H., et. all. Growth Hormone Deficiency Following Traumatic Brain Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3323

12. Maas A.I.R., Menon D.K. et al. Traumatic brain injury- integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurology.* 2017. 16 (12). pp. 987-1048. ISSN 1474-4422.

13. Sayed I.A., Shafiq U.R. et all. Nicotinamide Improves Functional Recovery via Regulation of the RAGE/JNK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway after Brain Injury. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 271.

14. Stein S.C., Georgoff P., et. all. 150 years of treating severe traumatic brain injury: A systematic review of progress in mortality. *J Neurotrauma*. – 2010. – №27. – P.1343-1353.
15. Teasdale G., Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974, 2, 81–84.
16. Veenith, T., Goon S.S.H., et all. Molecular mechanisms of traumatic brain injury: The missing link in management. *World J. Emerg. Surg.* 2009, 4, 7.
17. Xiping Yang, Yisheng Chen, et. all. Hypertonic saline maintains coagulofibrinolytic homeostasis following moderate-to-severe traumatic brain injury by regulating monocyte phenotype via expression of lncRNAs. *Molecular medicine reports*. 2019. –№19. – P.1083-1091.
18. В. А. Бывальцев, А. А. Калинин, Е. Г. Бельх. Черепно-мозговая травма. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2018. 616.833.1-001-089(0758).
19. Царенко С.В. Современные подходы к интенсивной терапии тяжёлой черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко //Анестезиология и реаниматология 2003. - №2.- С. 45-49.
20. Cuny E. Physiopathology of chronic subdural hematoma. / E. Cuny // *Neurochirurgie*. 2001. - Vol. 47, № 5. 464-468.
21. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. В.В. Семченко, А.Ю. Войнов, З.Ш. Голевцова и др. Омск-Надым: Омская областная типография,2003.168 с.
22. Епифанцева Н.Н. Механизмы нарушений гемостаза при черепно-мозговой травме и способы их коррекции: дис. . канд. мед. наук./Н.Н. Епифанцева.Томск, 2001.150с.
23. Исследование реологических свойств крови и их связь с лёгочной гипертензией у больных с ХОБЛ / О.Л. Осипова, В.Е. Перлей, Г.П. Орлова и др. // Клиническая лабораторная диагностика -2004.-№8.-С. 30-31.
24. Воинов А.Ю. Антитромбогенный потенциал сосудистой стенки и процессы гемостаза при ЧМТ: автореф. дис. К.м.н /А.Ю. Воинов. Омск, 2002.18 с.
25. Traumatic brain injury,Gordon Mao MD, Johns Hopkins School of Medicine 202.
26. Беленичев И.Ф. и др. Нейропротекция и нейропластичность. К.Логос,2015.512с.
27. Regoli D and Gobeil F. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system/ *Vascul Pharmacol* 2015; 64: 1-10.
28. Whalley ET, Figueroa CD, Gera L, Bhoola, KD. Discovery and therapeutic potential of kinin receptor antagonists.*Expert Opin Drug Discov.*(2012) 7:1129–48.doi: 10.1517/17460441.2012.729038 .
29. Chao J, Chao L. Experimental Therapy with Tissue Kallikrein against Cerebral Ischemia. *Front Biosci*. 2006; 11:1323-7.
30. Zhang C, Tao W, Liu M, Wang D. Efficacy and Safety of Human Urinary Kallidinogenase Injection for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Evid Based Med*.2012; 5:31-9.
31. Michel A.K Rick Pols John. John J.W. Filip M. Batt and Todd A. Tkanevoy kalliykrien cheloveka pri lesheniy ostrovo ishiymisheskovo insulta.her *Adv Neural Disord* 2019. Vol 12: 1-15 DOI:10.1177/1756286418821918.