

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЕЛЯНИНА
НАТАЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОЧАГОВЫХ И
НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ
УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Каракулова Ю.В.

Пермь 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и обозначений.....	5
Введение.....	7
Глава 1. Патогенез, прогнозирование и коррекция очаговых и нейродинамических нарушений у больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести (обзор литературы).....	16
1.1. Молекулярные механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений у больных черепно-мозговой травмой.....	16
1.1.1. Участие цитокинов в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой.....	19
1.1.2. Участие серотонина в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой.....	24
1.1.3. Роль нейротрофических факторов в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой.....	28
1.2. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных черепно-мозговой травмой.....	37
1.3. Нейротрофическая терапия черепно-мозговой травмы (применение церебролизина в качестве нейротрофической терапии при черепно-мозговой травме).....	43
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	52
2.1. Общая характеристика наблюдений.....	52
2.2. Методы оценки общеклинического, неврологического статуса, данных дополнительных методов исследования.....	55
2.3. Исследование когнитивных функций.....	58
2.4. Психометрическое тестирование.....	59
2.5. Исследование качества жизни.....	61
2.6. Иммунологические исследования биологических жидкостей.....	63
2.7. Лечение.....	66

2.8. Контрольная группа.....	68
2.9. Статистическая обработка материалов.....	68
Глава 3. Неврологический статус и данные нейровизуализации пациентов ушибом головного мозга.....	70
3.1. Неврологический статус пациентов ушибом головного мозга в остром периоде до лечения.....	70
3.2. Результаты дополнительных методов исследования в остром периоде ушиба головного мозга до лечения.....	73
3.3. Неврологический статус и данные нейровизуализации пациентов ушибом головного мозга в остром периоде после лечения.....	79
3.4. Неврологический статус пациентов ушибом головного мозга в катамнезе.....	86
Глава 4. Эмоциональный и вегетативный статус у пациентов ушибом головного мозга.....	89
4.1 Эмоциональный и вегетативный статус больных ушибом головного мозга в остром периоде до лечения.....	89
4.2. Динамика эмоционального и вегетативного статуса больных ушибом головного мозга после консервативной терапии.....	99
4.3. Эмоциональный и вегетативный статус больных ушибом головного мозга в катамнезе.....	106
Глава 5. Когнитивный статус пациентов ушибом головного мозга.....	114
5.1. Когнитивные нарушения в остром периоде ушиба головного мозга до лечения.....	114
5.2. Динамика когнитивного статуса больных ушибом головного мозга в процессе консервативной терапии.....	119
5.3. Когнитивный статус больных ушибом головного мозга в катамнезе.....	124
Глава 6. Качество жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести.....	130

6.1 Качество жизни пациентов в остром периоде ушиба головного мозга легкой и средней степени тяжести.....	130
6.2. Качество жизни больных ушибом головного мозга после консервативной терапии.....	141
6.3. Качество жизни пациентов ушибом головного мозга в катамнезе.....	147
Глава 7. Лабораторные показатели иммуноферментного анализа в остром периоде ушиба головного мозга.....	158
7.1. Цитокины сыворотки крови и ликвора в остром периоде ушиба головного мозга до и после лечения.....	158
7.2. Серотонин сыворотки крови и ликвора у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести до и после лечения.....	162
7.3. Нейротрофические факторы сыворотки крови у пациентов в остром периоде ушиба головного мозга до и после лечения.....	171
Глава 8. Влияние некоторых лабораторных показателей острого периода на клинические проявления в катамнезе больных ушибом головного мозга средней степени тяжести.....	179
Заключение.....	191
Выводы.....	209
Практические рекомендации.....	211
Список литературы.....	212

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГШТ - госпитальная шкала тревоги

ГШД - госпитальная шкала депрессии

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ЖА - жизненная активность

ЗЧМТ - закрытая черепно-мозговая травма

ИБ - интенсивность боли

ИЛ -10 - интерлейкин - 10

ИФА - иммуноферментный анализ

КЖ - качество жизни

КН - когнитивные нарушения

КТ - компьютерная томография

МНТФ - мозговой нейротрофический фактор

НТФ - нейротрофические факторы

ОЗ - общее здоровье

ПЗ - психическое здоровье

РФ - ролевое функционирование

РЭ - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

САК - субарахноидальное кровоизлияние

СГМ - сотрясение головного мозга

СФ - социальное функционирование

УГМ - ушиб головного мозга

УГМЛ - ушиб головного мозга легкой степени тяжести

УГМС - ушиб головного мозга средней степени тяжести

УКР - умеренные когнитивные расстройства

ФНО - фактор некроза опухоли

ФРН - фактор роста нервов

ФФ - физическое функционирование

ЦНС - центральная нервная система

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ШКГ - Шкала комы Глазго

ЭХО-ЭС - ЭХО- энцефалография

FAB - батарея лобной дисфункции

HADS - госпитальной шкала тревоги и депрессии

MMSE - краткая оценочная шкала психического статуса

NIHSS - Шкала инсульта Национального института здоровья

Trk - тирозинкиназа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) приводит к развитию сложного патофизиологического комплекса реакций, включающих первичное и вторичное повреждение вещества головного мозга, в том числе процессы воспаления, гипоксии, некроза и апоптоза, нарушение синаптической пластичности и функциональной активности нейронов. При ЧМТ у пациентов развиваются одновременно деструктивные и репаративные процессы в структурах центральной нервной системы, затрагивающие, прежде всего, нейроны и глию [74, 81, 90, 111]. За последние десятилетия было открыто немало новых компонентов химической регуляции физиологических и патофизиологических процессов, целостное представление которых свидетельствует о многоуровневой системе биохимической и структурной организации, появились и укоренились такие фундаментальные понятия, как нейротрофичность и нейрорегенерация [26, 28, 230]. В экспериментальных работах определены факторы (фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор и др.), участвующие в стимуляции роста нервных клеток, индуцирующих дифференцировку нейронов, усиливающие репаративные процессы нервной ткани. Нейропластические процессы обеспечивают рост, дифференциацию и выживание нервных клеток, а также восстановление функций мозга после повреждения [26, 278, 323].

Ряд нейрорегенераторных процессов в головном мозге сопряжен с действием такого биологически активного вещества, как серотонин, обладающего широким спектром действия в организме человека, начиная с ранних этапов внутриутробного развития [253]. Так, серотонин оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, синаптогенез, миелинизацию аксонов и ускоряет формирование функциональной активности нервных клеток [164, 174]. Некоторые экспериментальные исследования позволяют предположить участие серотонина

в процессах восстановления после ЧМТ за счет стимуляции нейрогенеза и активации нейротрофических факторов.

Одной из терапевтических стратегий в терапии ЧМТ является ограничение распространенности первичного поражения, раннее определение возможных вторичных осложнений, их предотвращение и лечение. В связи с этим возрастает тенденция к поиску комплексных препаратов, обладающих мультимодальными свойствами. Одним из таких концентратов низкомолекулярных биологически активных нейропептидов является FPF-1070 (церебролизин) [28, 32, 341]. Наличие низкомолекулярной пептидной фракции позволяет препарату в условиях периферического введения относительно легко преодолевать гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), доходить непосредственно до нервных клеток и стимулировать эндогенные нейрогенез и нейропластические процессы в качестве нейротрофомиметика [302, 307]. Целенаправленных клинических исследований влияния церебролизина на нейротрофические факторы при острой черепно-мозговой травме в литературе нами не обнаружено.

Цель исследования. Определить место нейрохимических механизмов (цитокинов, серотонинергической системы и нейротрофических факторов) в процессах формирования, прогнозирования и коррекции очаговых и нейродинамических нарушений у больных в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Задачи исследования.

1. Охарактеризовать клинические особенности неврологического, когнитивного, психовегетативного статуса и качество жизни больных в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга в сравнении с сотрясением головного мозга.
2. Исследовать содержание цитокинов сыворотки крови и ликвора, сопоставив полученные данные с клиническими показателями у больных черепно-мозговой травмой в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой

травмы легкой и средней степени тяжести в процессе нейропротекторной терапии.

3. Определить количественное содержание серотонина в сыворотке крови и в ликворе у пострадавших черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести в сопоставлении с выраженностью клинических, психовегетативных и когнитивных проявлений в процессе лечения.

4. Выявить влияние нейротрофических факторов периферической крови на формирование неврологических, эмоциональных, когнитивных нарушений в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести в процессе нейропротекторной терапии.

5. Оценить влияние нейропротективного препарата церебролизин на прогноз пациентов ушибом головного мозга средней степени тяжести.

6. Выявить факторы острого периода, определяющие степень выраженности неврологических, когнитивных и психовегетативных последствий перенесенной черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести.

7. Сформулировать патогенетическую концепцию формирования и прогнозирования очаговых и нейродинамических нарушений при ушибах головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые выявлено, что когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести сопряжены с низким количественным содержанием мозгового нейротрофического фактора и клинически более выражены при локализации очагов мозгового повреждения в лобной и височной долях.

Содержание нейротрофинов, цитокинов и серотонина в биологических жидкостях, коррелирующее с нейрофункциональными нарушениями у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести, является одним из первых клинических подтверждений многочисленных цитологических и нейрохимических исследований *in vitro* и в опытах с животными.

Впервые определено, что в остром периоде ушиба головного мозга имеет место повышение гуморального и ликворного серотонина (Патент на изобретение № 2440581 от 20.01.2012 г. по заявке № 2010149379, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина), ассоциируемое со степенью его тяжести. Получена прямая корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора с повышением интерлейкина-10, что доказывает его связь с противовоспалительными механизмами при церебральном травматическом повреждении.

Доказано, что количественное содержание нейротрофического фактора головного мозга в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы может выступать маркером прогноза когнитивных и эмоциональных расстройств у больных с ушибами головного мозга и определять их способность к восстановлению в отдаленном периоде (патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова; приоритет изобретения от 10.12.14. №2014150140, соавтор Ю.В. Каракулова).

В сравнительном клиническом исследовании впервые доказан нейротрофомиметический эффект препарата церебролизин у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы на основании повышения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови, что ассоциируется с улучшением когнитивных и эмоциональных функций как в остром, так и в отдаленном периоде.

Впервые представлена концепция формирования нейродинамических когнитивных и эмоциональных нарушений при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, обусловленная нейрохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий. Согласно сформулированной концепции, выраженность лобного когнитивного функционирования, депрессии, самооценки своего вегетативного состояния и качество жизни у больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести находится в зависимости от количественного содержания мозгового нейротрофического фактора.

Практическая значимость. Обоснована необходимость проведения тестирования психовегетативных, когнитивных нарушений во взаимосвязи с исследованием серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов периферической крови в острой стадии ЧМТ легкой и средней степени тяжести для предикции их развития в отдаленном периоде.

Доказано, что исследование качества жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести в остром периоде по опроснику MOS SF-36 (рационализаторское предложение №2612 от 12.03.2013, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина) способствует прогнозированию негативной или позитивной установки самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем.

Предложен метод прогнозирования развития когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы путем объективного определения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови. При содержании нейротрофического фактора мозга ниже 600 пг/мл имеется высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (Патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова). Содержание сывороточного мозгового нейротрофического фактора 300 пг/мл и менее в первые дни черепно-мозговой травмы является неблагоприятным прогнозом в последующем для развития депрессии (приоритет изобретения от 10.12.14. №2014150140, соавтор Ю.В.Каракулова).

Обоснована целесообразность раннего включения в консервативную терапию пациентов с ушибом головного мозга в остром периоде нейротрофического препарата церебролизин в дозе 10,0 мл в/в струйно в течение 10 дней, что улучшает когнитивные и психовегетативные функции как в остром периоде, так и в катамнезе и коррелирует с повышением количественного содержания мозгового нейротрофического фактора крови.

Положения, выносимые на защиту.

1. Для пациентов в остром периоде ушиба головного мозга характерны легкие или умеренные когнитивные расстройства дизрегуляторного типа, клинически более выраженные при локализации очагов мозгового повреждения в лобной и височной долях и сопряженные со степенью неврологических проявлений, депрессией и личностной тревогой. Выявлено нарастание количественного содержания провоспалительного цитокина - фактора некроза опухоли в сыворотке крови и в ликворе, зависящее от размеров контузионного повреждения и оказывающее влияние на формирование синдрома вегетативной дисфункции в катамнезе.
2. У больных ушибом головного мозга в остром периоде имеет место увеличение содержания гуморального и ликворного серотонина, коррелирующее с тяжестью травматического повреждения, со шкалами опросника качества жизни, отражающими физический и психический компонент здоровья. Наиболее высокие показатели серотонина крови наблюдаются при локализации контузионного очага в височной доле. Серотонин при ушибе средней степени тяжести является медиатором, способствующим восстановлению нейродинамических функций и сопряжен с противовоспалительными механизмами защиты головного мозга.
3. В остром периоде черепно-мозговой травмы отмечается снижение нейротрофических факторов по сравнению со здоровыми. Уровень мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови у пострадавших зависит от количественного содержания серотонина ликвора, и определяет степень выраженности когнитивных нарушений, депрессии и качества жизни по шкалам физического и эмоционального функционирования как в остром, так и в отдаленном периоде.
4. Для пациентов, получивших в остром периоде ЧМТ нейротрофический препарат церебролизин, после лечения характерна положительная динамика в виде снижения уровня реактивной тревожности, депрессии и объективных проявлений вегетативной дисфункции, увеличения когнитивного

функционирования, оптимизации качества жизни по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и повышения мозгового нейротрофического фактора.

5. Формирование последствий ЧМТ легкой и средней степени тяжести объясняется сложным взаимодействием органических и функциональных изменений мозга, обусловленных нейротрофохимическим дисбалансом в остром периоде травмы.

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором самостоятельно сформулированы цель, задачи, проведен анализ литературы по изучаемой проблеме. Лично проведено комплексное обследование, анкетирование и интерпретация результатов по шкалам 150 пострадавших закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) легкой и средней степени тяжести на базе нейрохирургических отделений №1 и №2 ГБУЗ ПК «ГКБ №1» г. Перми на 2-3 сутки до лечения, на 12-14 сутки после проводимой терапии и в отдаленном периоде через 18-20 месяцев. Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» при непосредственной технической и консультативной помощи заведующей Шевченко Светланы Викторовны и врачей клинической лабораторной диагностики Ненашевой Ольги Юрьевны, Соснина Дмитрия Юрьевича, которым мы приносим искреннюю благодарность. Самостоятельно проведен статистический анализ всей полученной информации и научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, выводы, практические рекомендации. Самостоятельно подготовлены материалы к публикации.

Апробация. Материалы диссертации доложены и обсуждены на сессии молодых ученых ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2010 г.), научных сессиях ГБОУ ВПО ПГМА (Пермь, 2011, 2012, 2013 гг.), научно-практической конференции "Когнитивные способности и когнитивные нарушения" (Пермь, 2011 г.), межрегиональной научно-практической конференции ПФО "Высокие технологии в неврологии" (Нижний новгород, 2011 г.), VIII межрегиональной конференции "Актуальные вопросы

сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре" (Пермь, 2011 г.), республиканской научно-практической конференции "Избранные проблемы клинической неврологии" (Пермь, 2011 г.), 15 конгрессе Европейской Федерации неврологических сообществ - EFNS (Будапешт, 2011 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2012, 2013 гг.), международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2012 г.), III межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы практической неврологии и психиатрии" (Нижний Новгород, 2013 г.), международной научно-практической конференции "Проблемы медицины в современных условиях" (Казань, 2014 г.), 2 международном конгрессе "Экология мозга" (Москва, 2014 г.), расширенном заседании кафедр неврологии лечебного факультета, неврологии педиатрического факультета, неврологии ФПК и ППС с кафедрой психиатрии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 48 печатных работ, в том числе 14 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, а также получены 2 патента: № 2440581 от 20.01.12 «Способ дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга» (соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина), № 2470302 от 20.12.12 "Способ прогнозирования когнитивных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы" (соавтор Ю.В. Каракулова), удостоверение на рационализаторское предложение №2612 от 12.03. 2013 г. "Модификация опросника исследования качества жизни MOS SF-36 для острых состояний", приоритетная справка к изобретению "Способ прогнозирования депрессии у пациентов с ушибом головного мозга в отдаленном периоде" № 2014150140 от 10.12.14.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс нейрохирургических отделений ГБУЗ ПК «ГКБ№1» (главный врач - В.М.Ладейщиков), ГБУЗ ПК «МСЧ №11»

(главный врач - О.Б.Бурцев), ГАУЗ «Брянская городская больница №1 (главный врач - Воронцов К.Е.). Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов кафедр неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.И.Кравцов), травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор А.С. Денисов) ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор Курушина О.В.). Результаты исследования изложены в методических рекомендациях "Черепно-мозговая травма" (соавтор Ю.В. Каракулова) и учебном пособии с грифом УМО "Закрытая черепно-мозговая травма" (соавторы Ю.В. Каракулова, В.М. Ладейщиков) для студентов медицинских вузов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 252 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 148 работ отечественных и 197 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 102 рисунками, 8 клиническими наблюдениями.

Исследование выполнялось на базе нейрохирургических отделений ГБУЗ ПК «ГКБ№1» и на кафедре неврологии имени В.П. Первушина. Диссертация входит в план НИР ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» (регистрационный № 0120.0800816).

**Глава 1. Патогенез, прогнозирование и коррекция очаговых и
нейродинамических нарушений у больных ушибом головного мозга
легкой и средней степени тяжести**

***1.1. Молекулярные механизмы формирования очаговых и
нейродинамических нарушений у больных черепно-мозговой травмой***

Современная концепция патогенеза ЧМТ основана на действии первичных и вторичных повреждающих факторов [81, 111, 112, 177, 301]. Первичные повреждения возникают непосредственно в момент травмы и зависят от места приложения травмирующей силы, ее интенсивности и длительности воздействия. В результате первичного повреждения формируется некроз (разрушение и гибель нейронов и глии), морфологическая асинапсия, сосудистые нарушения. Вокруг очага некроза образуется зона (пенумбра) морфологически неизмененных, но крайне чувствительных к метаболическим изменениям клеток [81, 111, 112, 177]. При механическом повреждении мозговой ткани происходит метаболическая активация нейронов и глии, что приводит к дефициту энергии и деполяризации мембран. Вследствие указанных процессов в клетку начинают поступать ионы кальция, а из клетки в пресинаптическую щель происходит выброс «возбуждающих» нейротрансмиттеров (например, глутамата). Вследствие перегрузки клетки кальцием наступает ее повреждение из-за нарушения целостности наружной мембраны клетки и мембраны митохондрий, прерыванию процессов окислительного фосфорилирования, синтеза белков и экспрессии клеточного генома. В конечном итоге цепь патологических реакций приводит к цитотоксическому отеку и осмотическому лизису клеток (некроз), а с другой стороны — к инициации вторичных биохимических реакций, среди которых ключевая роль принадлежит апоптозу, нарушению окислительного фосфорилирования и воспалению [113].

Как упоминалось ранее, вторичные повреждения головного мозга представляют собой каскад биохимических воспалительных и иммунологических стрессовых реакций, которые возникают в ответ на

первичное повреждение и, в отличие от первичного некроза, развиваются с течением времени [301]. С развитием нейрoхимии и молекулярной биологии в последние десятилетия углубились познания о сущности вторичных изменений, происходящих на клеточном и субклеточном уровнях [88, 200, 276, 313]. В настоящее время известно, что в ответ на травматическое повреждение одновременно инициируются процессы нарушения внутриклеточного метаболизма, эксайтотоксичности, образования реактивных свободных радикалов кислорода, активации перекисного окисления липидов, а также реакция аутоиммунного воспаления [159]. Следствием такой инициации может явиться необратимое ишемическое поражение клеток (апоптоз), расположенных в зоне пенумбры, а также вовлечение в патологический процесс и интактных клеток головного мозга [112, 319]. Причем, на долю некроза даже при тяжелой ЧМТ приходится лишь треть погибших нейронов; гибель остальных может быть отнесена к различным видам апоптоза [341].

Апоптоз при ЧМТ, который начинается через несколько часов после травмы и может продолжаться несколько месяцев, запускается путем повреждающего действия медиаторов воспаления и в результате эксайтотоксичности, протекая по типу цепной реакции [112]. Для инициации апоптоза необходима связь рецепторов «клеточной гибели» (например, ФНО-рецептор), расположенных на мембране клетки, со специфическими белками (в данном случае с фактором некроза опухоли). Другой механизм апоптоза реализуется по т.н. внутреннему пути, в котором ведущую роль в гибели клетки играют повышенные концентрации внутриклеточного кальция, свободные радикалы кислорода, глутамат, способные разрушить мембраны митохондрий, что сопровождается выходом в цитоплазму катализаторов апоптоза: цитохрома С, фактора, индуцирующего апоптоз, кальпаинов, каспаз и эндонуклеазы-G [99, 309, 319, 337, 338]. Описываемый процесс сопровождается экспрессией определенных генов и синтезом специфических энзимов [265]. Несмотря на "программируемость" клеточной гибели при ЧМТ, апоптоз может регулироваться путем экспрессии внутриклеточных ферментов класса киназ.

Установлено [260], что после экспериментальной ЧМТ значительно изменяется концентрация внутриклеточного энзима митогенактивированной протеинкиназы. Отмечено, что после экспериментального повреждения мозга также происходит увеличение и уровня внутриклеточных энзимов, способствующих сохранению клетки. К таковым относят протеинкиназу-В, которая тормозит развитие апоптоза за счет изменения фосфорилирования белков и инактивирования проапоптотического белка Bad, а также каспаз-8 и -9. Применение ингибитора каспазы - 3 также способствует уменьшению объема повреждения головного мозга на 30% через 3 недели после травмы [259]. В экспериментальных и клинических работах R. K. Narayan и M. E. Michel [286] подтверждена корреляция отсроченной гибели нейронов после травмы с апоптозом астроцитов и олигодендроцитов. И.А. Борщенко с соавт. [12] по результатам своих исследований делают вывод, что апоптоз нейронов приводит к прогрессирующей потере числа активных клеток, а апоптоз глии препятствует выживанию и восстановлению оставшихся волокон при травме спинного мозга.

Таким образом, по данным литературы, ведущую роль в длительных необратимых процессах после ЧМТ наряду с гипоксией и энергодефицитом играют дисфункция медиаторного обмена, инициирующие процессы апоптоза [131, 222]. При этом участие апоптоза, как результата вторичных повреждений, в развитии отсроченной гибели нейронов головного мозга и формировании клинических последствий травматического повреждения в настоящее время считается доказанным. Если при тяжелой ЧМТ рассматриваемые процессы наряду с "отрицательными" носят саногенный характер [131], необходимый для структурного и функционального восстановления после травмы, дискуссионным остается вопрос биологической роли указанных процессов при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести. Продолжение исследования молекулярных механизмов апоптотического каскада, путей предотвращения гибели изначально интактных нейронов и глиальной ткани является обоснованным и актуальным.

1.1.1. Участие цитокинов в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой

Несмотря на то, что головной мозг защищен гемато-энцефалическим барьером, в настоящее время он рассматривается как иммунологически активный орган в прямой связи со всем организмом [191].

Имеющиеся фактические данные позволяют считать доказанным вовлечение в травматический процесс иммунной системы, которая изменяется в определенной последовательности, характеризуя периодизацию травматической болезни [65, 74, 90]. В ряде исследований [21, 29] показано, что сразу после травмы в периферической крови пострадавших появляются изменения, характеризующие сдвиги в клеточном и гуморальном иммунитете.

Воспаление, будучи универсальным клеточным ответом организма, включая иммунный и неиммунный компонент, является ключевой реакцией на травматическое воздействие. Несмотря на то, что воспаление рассматривается в качестве главного механизма санации очага повреждения, оно может привести к избыточному выделению медиаторов и развития гиперергических клеточных реакций, что в свою очередь вызывает и усиливает такие процессы, как ишемия и апоптоз [12]. В момент травмы в эндотелии капилляров головного мозга и на поверхности циркулирующих лейкоцитов экспрессируются факторы адгезии. Лейкоциты через сосудистую стенку могут мигрировать в паренхиму мозга. Большие скопления гранулоцитов отмечены в капиллярах зоны пенумбры. Просвет сосудов может быть полностью тромбирован гранулоцитами, что еще больше усугубляет нарушенную микроциркуляцию этой области [195]. Попадая в паренхиму мозга, активированные лейкоциты (гранулоциты, макрофаги, моноциты, лимфоциты) начинают экспрессировать ряд поверхностно активных молекул (цитокинов и хемокинов), среди которых наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли и интерлейкины. В результате активации увеличивается проницаемость гематоэнцефалического

барьера и активируется протромботическая способность эндотелия церебральных капилляров. Важная роль в воспалительном ответе при повреждении мозга также принадлежит клеткам микроглии, которые обладают способностью к пролиферации, фагоцитозу, экспрессии поверхностно активных молекул и продукции свободных радикалов [201].

Одними из основных медиаторов воспаления и иммунно-клеточных реакций являются цитокины - биологически активные факторы, продуцируемые многими клетками и тканями организма, обеспечивая тем самым многоуровневую, полисистемную регуляцию в норме и при патологических состояниях [10, 72,137].

Классификация цитокинов со сложившимися исторически порядковыми номерами в основном проводится по их биологическим свойствам, например про- и противовоспалительные [123]. Тем не менее, имеются общие свойства цитокинов [3], объединяющие их в самостоятельную систему регуляции: 1) цитокины являются полипептидами или белками, с относительно низкой молекулярной массой от 5 до 50 кДа; 2) они не имеют антигенной специфичности биологического действия; 3) синтез цитокинов является провоцируемым процессом. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. 4) Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию через короткий промежуток времени; 5) один и тот же цитокин может вырабатываться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма в разных органах; 6) один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты [151] - т.н. эффект плеiotропности.; 7) для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия; 8) биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы, причем отдельные цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов.; 9) цитокины участвуют в формировании цитокиновой сети [3], индуцируя либо подавляя синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов; 10) цитокины могут быть

ассоциированными с мембранами синтезирующих их клеток, обладая в виде мембранной формы полным спектром биологической активности.

Большинство цитокинов не играет никакой роли в здоровом организме, а синтезируются лишь при развитии защитных реакций. Тем не менее, как указывает А.С. Симбирцев [123], некоторые цитокины в небольших количествах синтезируются постоянно, регулируя различные этапы нормального гемопоэза, либо только на определенных этапах развития организма. Например, в онтогенезе цитокины группы ФНО регулируют нормальное развитие клеток, миграцию лимфоидных предшественников и закладку органов иммунной системы. По большому счету, цитокины призваны обеспечить адекватность ответных реакций путем регулирования межклеточных взаимодействий [2].

В большинстве же своем, основное предназначение цитокинов заключается в регуляции защитных реакций. Как указывалось ранее [74], воспаление развивается в ответ на повреждение при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1, ФНО, IL-6, хемокины. Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей.

В головном мозге цитокины вырабатываются в основном в активизированной макро- и микроглии, нейронах, клетках иммунной системы, которые проникают через гематоэнцефалический барьер из общей циркуляции, а также мозговым васкулярным эндотелием [95, 217, 314]. Они могут выступать в качестве как нейродегенераторов, так и нейропротекторов, модулируя активность нейропептидов и нейротрансмиттеров [169]. Czigler, A. с соавторами [192] при изучении динамики клеточного иммунного ответа при индуцированной ЧМТ определили, что активация микроглии и временный Т-клеточный инфильтрат паренхимы мозга были найдены во всех зонах, начиная с 30 минут после травмы, достигая максимальных значений в 45 минут и в 3 часа после индукции травмы. Эти

результаты позволяют предположить, что острая реакция на тяжелую ЧМТ с ранним возникновением отека, вероятно, связана с воспалительными явлениями, которые могут быть вызваны активацией микроглии и инфильтрацией лимфоцитами.

При травматическом повреждении головного мозга дисбаланс системы цитокинов ассоциируется с оксидантным стрессом и активацией системы антиоксидантной защиты, что позволяет рассматривать эти процессы как компоненты единого механизма повреждения головного мозга. Особенно наглядно данная закономерность проявляется у пострадавших с сочетанной ЧМТ [11].

Одним из представителей провоспалительных цитокинов является ФНО- α . Установлено, что повышение концентрации ФНО- α в сыворотке крови имеет место при остром ишемическом поражении мозгового вещества [33, 126], при этом повышение концентрации указанного цитокина ассоциировано с повышенной чувствительностью ткани мозга к гипоксии [237, 296]. Отмечено участие ФНО как в процессах роста, дифференцировки клеток, так и при апоптозе [26,27].

В отношении ИЛ-10 известно, что он вырабатывается нейронами гипоталамуса, гипофиза и, главным образом, лимфоцитами; является модулятором провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО); повышает уровень АКТГ [123]. ИЛ-10 является противовоспалительным, ограничительным звеном в цепи воспалительных реакций (уменьшает выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , INF) [12].

При изучении изменения иммунного статуса у пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ ряд авторов [144, 218, 282, 308] приходят к заключению, что у большинства пациентов после повышения цитокиновой активности [79, 118] происходит её угнетение, наиболее выраженное у пациентов с неблагоприятным исходом травмы. Кравцов Ю.И. с соавт. [79] выявили дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у мужчин с тяжелым ушибом головного мозга (УГМ), отметив повышение

содержания IL-1 β , IL-6, а также IL-10 в сыворотке крови в первые дни травмы. В последующем, исследуемые цитокины равномерно снижались в группе пациентов с тенденцией клинического улучшения, а у больных со смертельным исходом наблюдалось снижение IL-1 β при росте содержания IL-6 и IL-10. Е.А. Лебедева [85], изучив цитокиновый статус при сочетанной ЧМТ с тяжелым УГМ пришла к заключению об однонаправленном повышении про- и противовоспалительных цитокинов у исследуемой группы лиц. При этом в случаях с летальным исходом наблюдалась глубокая супрессия выработки ФНО. На повышение количественного содержания провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 β , периферической крови при травматической болезни головного мозга указывают также группа исследователей, возглавляемая Зяблицевым С.В. [54].

Э. М. Мамытова и соавторы [94] при УГМ средней степени тяжести получили данные, свидетельствующие о том, что иммунный ответ при данном виде травмы сопровождается активацией синтеза как про-, так и противовоспалительных цитокинов с большим сдвигом в сторону провоспалительных, в частности IL-6.

Клинико-иммунологические исследования легкой ЧМТ [95] также подтвердили активацию иммунной системы в виде избыточного синтеза провоспалительных (IL-1 β , IL-6, ФНО- α) цитокинов.

Сопоставляя цитокиновый профиль в зависимости от тяжести ЧМТ, Абу Иммар Ибрахим [1] отметил повышение провоспалительных и снижение противовоспалительных маркеров воспаления, четко коррелирующее со степенью тяжести полученной травмы. Автор отметил, что чем в большей степени отмечена диссоциация направленности про- и противовоспалительных цитокинов (при повышении про- наряду с уменьшением противовоспалительных), тем более неблагоприятен прогноз.

Банецкий М.В. [6], проводя исследование в центре травматологии и ортопедии РУДН, выявил, что содержание противовоспалительного IL-10 в ликворе также зависит от степени тяжести ЧМТ, статистически повышаясь при

более тяжелых формах, сопоставив тем самым данные о повышении IL-10 периферической крови при более тяжелых мозговых повреждениях.

Динамические исследования иммунного статуса позволили [141, 142] прийти к выводу, что травматическое повреждение вызывает стойкие изменения иммунной системы, которые констатируются спустя 2 года. Избыточный синтез провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми сохраняется даже после легкой ЧМТ [95]. Необходимо отметить, что цитокины сыворотки крови исследовались в катамнезе (1-6 лет) в период обострения посткоммоционного синдрома. Маслова Н.Н. и соавторы делают предположение, что иммунокомпетентная система при активации провоспалительных цитокинов участвует в формировании последствий ЧМТ. Цитокиновый дисбаланс, возникший в остром периоде ЧМТ и сохраняющийся в дальнейшем, поддерживает хронический воспалительный процесс, способствует прогрессированию повреждения мозговой ткани, приводя к отсроченной гибели нейронов [315].

Таким образом, очевидная роль цитокинов в реакции головного мозга на травматическое повреждение указывает также на возможность их участия в симптомообразовании последствий, в том числе функциональных нарушений.

1.1.2. Участие серотонина в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой

Среди многочисленных факторов регуляции иммунологической реактивности в последнее время большое внимание уделяется биогенным моноаминам, в частности серотонину [68, 72, 122]. Это вызвано, прежде всего, тем, что серотонин находится на стыке нервных и гуморальных влияний, обеспечивая разнообразные пусковые и регуляторные эффекты [202, 268, 289]. Работами последних лет доказана роль центральных нейромедиаторных систем в модуляции функционирования иммунной системы. Установлено, что на мембране иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и макрофагов) имеются специфические рецепторы к нейромедиаторам, в том числе серотонину.

Следовательно, нейромедиаторы могут изменять метаболическую и функциональную активность лимфоидных клеток [105]. Примером такого взаимодействия служат результаты исследования О.А. Ставинской, демонстрирующие сокращение общего количества лимфоцитов в условиях серотониновой депривации. Это происходит за счет ингибции функциональной активности зрелых Т-клеток и лимфоцитов, меченных к апоптозу. Более того, наблюдается усиление клеточной цитотоксичности за счет увеличения содержания естественных киллеров и цитотоксических лейкоцитов, регистрируется уменьшение количества провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО). Автор указывает, что данные процессы протекают на фоне сниженных фагоцитарных возможностей организма и неизменной величины противовоспалительного цитокина IL-10 [130]. Серотонинергическая нейрональная система в головном мозге представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, ствола и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. Современная классификация серотониновых рецепторов выделяет несколько популяций, которые расположены в нейронах, церебральных сосудах, сенсорном ядре тройничного нерва и др. [207].

Серотониновые рецепторы, однако, не ограничиваются центральной нервной системой, а как уже было отмечено, они имеются также на клетках иммунной системы, таких как Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки. Причем, по мнению Muller T. и соавт. [283], в контексте взаимодействия с периферической иммунной системой, серотонин действует как противовоспалительный компонент, влияя на высвобождение цитокинов. Другие авторы [243] доказали положительное влияние обсуждаемого нейромедиатора на созревание дендритных клеток и индукцию апоптоза. Результаты исследований позволили позиционировать серотонин как важный регулятор микроглиальных процессов при повреждении мозговой ткани. Модулируя такие функции как фагоцитоз и миграция, серотонин способен

влиять на синаптогенез и апоптоз в развивающемся мозге и при патологии [190].

Известно, что серотонинергическая система участвует в регуляции поведения, эмоций, аппетита, температуры тела и др. [57, 68]. Экспериментальные данные демонстрируют различные физиологические реакции в зависимости от количественного содержания исследуемого нейромедиатора. Так, экзогенный серотонин в малых дозах (25-50 мкг/100 г веса тела) обеспечивает формирование синтаксических программ адаптации (рост активности парасимпатической нервной системы, антиокислительной и антисвертывающей активности), при увеличении дозы у животных вызывает кататоксический ответ функциональных систем организма. [30].

Многими исследователями [82, 227, 316, 322] проведена корреляция количественного содержания серотонина и клинических проявлений в различные возрастные периоды развития ребенка. Выяснилось, что дефицит нейротрансмиттера в первые два года жизни может приводить к дисфункциям в развитии сенсорной, речевой и префронтальной коры, а также нарушениям функционирования гиппокампа, мозжечка, черной субстанции. Низкий уровень серотонина в возрасте 5-7 лет способствует дисфункции гиппокампа, миндалин, мозжечка, мозолистого тела, ретикулярной формации и перфронтальной коры. Клинически это проявляется эмоциональной дисфункцией, снижением памяти, неспособностью к поддержанию устойчивого внимания, что наблюдается, к примеру, при аутизме. В 20-25-летнем возрасте серотониновый дисбаланс в сторону гиперактивности проявляется недостаточной способностью к интеграции информации, нарушением адекватного взаимодействия с окружающим миром. Это выражается в асоциальном поведении, самоагрессии и недостаточности самоконтроля.

Проводимые в последние годы клинико-лабораторные исследования показывают значение серотонина как нейротрансмиттера, участвующего в реализации различных физиологических и поведенческих функций. Известно, что нарушение баланса серотонина вызывает значительные колебания

сосудистого тонуса, нейрональной активности, психоэмоционального статуса [19, 57, 68]. Установлено, что оптимальные уровни серотонина способствуют более адекватной реактивности структур головного мозга у молодых здоровых лиц при управляемом повышении вагусных влияний на ритм сердца [80]. Снижение сывороточного уровня серотонина в сочетании со снижением мощности биоэлектрической активности головного мозга могут указывать в первую очередь на психонейрогенный механизм формирования артериальной гипертензии [110].

Неоднозначно мнение исследователей и о роли серотониновой системы при травматическом повреждении. Экспериментальные исследования на животных, проведенные Sharma H.S. и соавт. [312] показали, что блокада синтеза серотонина до закрытой ЧМТ ослабляет отек мозга, что указывает на "отрицательную" роль серотонина в патогенезе ЧМТ. Таким образом, нейтрализация активности эндогенного серотонина и/или блокирование его рецепторов, возможно, будет способствовать нейропротекции при закрытой ЧМТ. В исследованиях Бараненко Б.О. и соавт. [7] при моделировании тяжелой ЧМТ отмечено снижение серотонина в травмированном полушарии животных в 2 раза одновременно с повышением проапоптотического гена Вах.

Иванов Д.Е., обобщая в обзоре литературы результаты исследования серотонина в человеческой популяции при черепно-мозговой травме [55], подчеркивает противоречивость результатов. Он отмечает, что по данным одних авторов (Нягу А.И., Коняева Н.И., 1988), у больных с сотрясением головного мозга в первые сутки после травмы обнаружено увеличение в крови содержания серотонина, другие исследователи (Харкевич Н.Г., Протас Р.Н., 1980; Харкевич Н.Г., 1983) регистрировали его снижение в аналогичной ситуации.

Клинические исследования, проведенные Ивановым Д.Е. [55], Ерошиной О.А. [44] убедительно демонстрируют увеличение содержания серотонина в первые сутки после травмы в сыворотке крови пациентов с сотрясением и

ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести. Авторы, независимо друг от друга, рассматривают данный факт в качестве адаптивной реакции организма.

Таким образом, по данным изученной литературы последних лет доказана реактивность серотониновой системы при ЧМТ. Однако, физиологическая роль серотонина в каскаде вторичных реакций головного мозга на повреждение остается до конца не ясной и дискуссионной.

1.1.3. Роль нейротрофических факторов в патогенезе нейрофункциональных нарушений у больных черепно-мозговой травмой

Одновременно с процессами вторичных повреждений в ответ на травму в нервной ткани индуцируются процессы нейропротекции и нейрорегенерации, основную роль в которых играют эндогенные нейротрофические факторы (НТФ), расположенные в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и под эпендимальным слоем боковых желудочков. Нейротрофины — специфические внутриклеточные белки, действие которых заключается в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов [25, 26, 112, 271]. НТФ играют ключевую роль в развитии и сохранении структур центральной и периферической нервной системы. Главным можно считать их участие в контроле процессов физиологического развития нейронов и сохранения структурной и функциональной целостности нервных и глиальных клеток, а также участие в регуляции апоптоза [323].

Исходно трофические факторы синтезируются в лимитированных количествах, активно экспрессируясь в соответствии с функциональной потребностью [25, 27]. В экспериментальных исследованиях Ekdahl, С.Т. [201] было доказано, что при повреждении головного мозга эти клетки способны мигрировать в пораженную область и затем в течение нескольких месяцев трансформироваться в нейрональную или глиальную ткань. Введение в мозг

рекомбинантного фактора стволовых клеток побуждало миграцию нейрональных предшественников к местам поражения ЦНС [320].

Основными свойствами практически всех НТФ являются нейропротекция (ограничение эксайтотоксичности, подавление процессов апоптоза, уменьшение воспаления, предотвращение образования свободных радикалов) и нейрорегенерация, заключающиеся в активации процессов образования новых межнейронных связей, а также поддержание роста и миграции новых нейронов [278]. В настоящее время у человека известны следующие факторы роста из семейства нейротрофинов: фактор роста нервов (ФРН), мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), нейротрофин-3 (НТ-3) и нейротрофин-4 (НТ-4), нейротрофин-6 (НТ-6). Различным нейротрофинам при наличии общих черт присуща некоторая "специализация", способствующая поддержанию жизнеспособности различных субпопуляций нейронов. Например, ФРН способствует сохранению ноцицептивных сенсорных и симпатических нейронов [17, 166], а МНТФ и НТ-4 - некоторых сенсорных волокон, но не ноцицептивных [261]. Кстати, МНТФ был описан после выделения из мозга неизвестного фактора роста, не чувствительного к действию ФРН [103]. В этой связи необходимо отметить, что, по мнению Das K.P. с соавт., отдельные классы нервных клеток в мозге животных имеют разную реактивность в отношении НТФ. Так, уровень ФРН и МНТФ взрослых крыс выявил возрастную зависимость экспрессии указанных факторов в различных отделах мозга [193]. Другими авторами [252] выяснено, что серотонин способен стимулировать синтез ФРН в культуре неонатальных астроцитов, тогда как в отношении зрелых клеток такого влияния не прослеживалось. Группа исследователей во главе с Zhu S.W. [343] в 2006 г. представила данные о различном распределении нейротрофинов в дорзальном и вентральном отделах гиппокампа. Авторы полагают, что с этим связано определенное "распределение" функций: дорзальный гиппокамп значим для пространственной памяти, а вентральный - для эмоционального поведения.

Наиболее изученными с точки зрения клинических аспектов, являются ФРН и МНТФ. Известно, что ФРН синтезируют фибробласты, лимфоциты, макрофаги. В ЦНС высокая концентрация ФРН определяется в крупных холинергических нейронах базальных структур переднего мозга, гиппокампе, коре, обонятельной луковице [155, 197]. Несмотря на то, что ФРН способен стимулировать дифференцировку клеток в холинергических участках ЦНС, в основном он традиционно считается фактором, ответственным за рост и сохранение нейронов периферического звена нервной системы [26].

При патологии головного мозга из всех ростовых факторов наиболее значимым является МНТФ, который участвует в развитии и сохранении нейронов, включая дофаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки [229]. В головном мозге МНТФ идентифицирован в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках коры головного мозга, в мозжечке. В целом, распространение его в нейроструктурах значительно больше, чем ФРН [26, 165]. Экспериментальный дефицит активности мозгового нейротрофического фактора приводил к значительным дефектам развития мозга новорожденных животных и был не совместим с жизнью [204]. Доказанной является зависимость глутаматергической и ГАМК-ергической систем от уровня экспрессии МНТФ [237]. Считается, что фактор роста мозговой ткани контролирует выработку нейротрансмиттеров и участвует в регуляции процессов долговременной и кратковременной памяти [327]. Результаты экспериментальных исследований выявили экспрессию мРНК указанного фактора в клетках гиппокампа в условиях обучения крыс [243]. Снижение способности к обучению и увеличение числа ошибок у взрослых животных коррелировали с изменением уровня МНТФ и ФРН во фронтальной коре мозга [168]. Результаты исследований Hagg T. позволяют предположить участие МНТФ в позднем развитии и сохранении нейронов, поскольку данный нейротрофин в небольших количествах определяется в эмбриональном периоде, достигает максимума при рождении крыс и снижается у взрослых

особей. [221]. У человека МНТФ экспрессируется в эмбриональном головном мозге уже на 5-9 неделе нейроонтогенеза [140], причем с большей активностью по сравнению с другими факторами, тем самым подтверждая его участие в дифференцировке нервной ткани [140]. Несмотря на то, что наибольшая концентрация МНТФ приходится на молодые годы, особенно в периоды созревания лобной коры, относительно постоянный его уровень определяется в зрелом и даже старческом возрасте [333].

Доказанным фактом считается участие МНТФ в регуляции программированной гибели нейронов [25, 154, 285, 321]. Путем блокирования активации апоптотического каскада, МНТФ способен предупреждать в эксперименте нейрональную деструкцию [150, 276]. После превентивного применения МНТФ до гипоксического повреждения культуры гиппокампа *in vitro* отсутствовали все обнаруженные негативные эффекты кислородного голодания. При этом даже в условиях гипоксии наблюдается частичное сохранение биоэлектрической активности и значимо меньшее количество мертвых клеток по сравнению с культурой без добавления нейротрофического фактора [14]. Шибитц В.- Р. и соавторами было показано, что мозговой нейротрофический фактор уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток путем индукции антиапоптотических механизмов после инсульта [143]. Взаимосвязь нейротрофических факторов с процессами апоптоза прослежена в работах Голосной Г.С. и соавторов [23,24], Поповой Ю.Ю. [109]. В частности, доказана отрицательная корреляция между уровнем МНТФ и маркерами программированной гибели клеток. Следовательно, чем ниже концентрация сывороточного МНТФ, тем выше вероятность формирования постгипоксических изменений у новорожденных детей. Более того, даже при тяжелой гипоксии и при условии повышенного уровня МНТФ в дальнейшем не формируются структурные изменения головного мозга.

НТФ оказывают свое влияние на клетку путем взаимодействия со специфическими рецепторами [25, 26, 103]. Передача же сигнала внутри клетки осуществляется при помощи активированного рецептора с сигнальными

молекулами, что приводит к возникновению различных клеточных реакций [25]. Существуют несколько рецепторов, способных взаимодействовать с нейротрофинами. Самым универсальным, но низкоаффинным (незначительным по силе связи) является P75NTR - рецептор из семейства ФНО [293. 303]. Высокоаффинными к НТФ являются тирозинкиназные TrkA-, TrkB, TrkC-рецепторы. Причем, ФРН взаимодействует только с TrkA-рецептором [231], а МНТФ - с TrkB-рецептором [31, 215, 234, 247, 285, 317]. L.F. Reichardt и I. Farinas [103] выявлена ключевая роль данного рецепторного взаимодействия в развитии нейронов коры и гиппокампа мутантных по генам МНТФ и TrkB-рецептора мышей. P75NTR рецепторы, способны как потенцировать, так и угнетать нейротрофическое действие Trk-B рецепторов или независимо от них запускать апоптотический сигнальный каскад [163]. В норме в большинстве областей взрослого мозга, опосредуемая через p75NTR рецепторы, активность угнетена, но при повреждении головного мозга, активность p75NTR рецепторов быстро экспрессируется, что может вызывать гибель нейронов [240]. Группа исследователей во главе с R. Brady [174] продемонстрировала взаимосвязь нейромедиаторов с МНТФ. Они выяснили, что серотонинергические нейроны, участвующие в иннервации каротидных телец и некоторых других хемо- и барорецепторов, полностью зависят от вырабатываемого ими МНТФ. А при отсутствии МНТФ или TrkB-рецепторов происходит гибель большинства вестибулярных нейронов у экспериментальных животных. М. Banasr с соавторами [164] выявлена специфичность некоторых видов серотониновых рецепторов к регуляции клеточной пролиферации в гиппокампе. Изучение разнообразия рецепторов и их эффектов позволило сделать вывод, что действие НТФ зависит не только от их количества, а также от уровня экспрессии "родственных" им (высокоаффинных) рецепторов [250]. Например, в гиппокампе уровень экспрессии Trk-A - рецептора низкий, а TrkB - высокий, что позволяет предположить чувствительность нейронов гиппокампа к влиянию в большей степени МНТФ [181], а не ФРН.

В последнее время (в силу своей ключевой роли в процессах нейропластичности) постулируется адаптивная функция нейротрофических факторов к меняющимся условиям внешней и внутренней среды организма. Исследования *in vivo* установили, что нахождение животного в стрессовой ситуации способствует возникновению структурного дефицита в гиппокампе и снижение эффективности обучения и памяти. Эти изменения сопровождаются нарушением биосинтеза МНТФ и его Trk-B рецептора [216]. Нахождение животного в благоприятных условиях, напротив, способствует ускоренному созреванию гранул зубчатой извилины гиппокампа. [268]. Massa, F. с соавторами [273] на генетической модели мышей отметили нарушение нейропластических процессов, в частности синаптической трансмиссии, при уничтожении части зубчатой извилины гиппокампа с возможностью восстановления при последующем стимулированном нейрогенезе. Более того, результаты экспериментальных исследований позволяют предположить участие ФРН и МНТФ в организации нейроэндокринной системы. Ранняя изоляция материнской особи и плода крыс приводили к нарушению нейрональных связей и формированию в последующем психопатологических признаков у плода [186], в частности депрессии [188].

Исследования здоровых мужчин и женщин [257] выявили сильную степень корреляционной зависимости между низким уровнем МНТФ сыворотки крови и склонностью к депрессии. Следовательно, мозговой трофический фактор может рассматриваться в качестве маркера риска возникновения дезадаптивных заболеваний. При исследовании 43 пациентов с диагнозом депрессии F. Karege установлено также снижение содержания МНТФ в сыворотке крови. Терапия антидепрессантами при этом практически во всех случаях способствовала нормализации уровня изучаемого фактора [242].

Клинические наблюдения показывают, что гиппокамп особенно уязвим при многих заболеваниях головного мозга, в том числе ишемии и черепно-мозговой травме различной степени тяжести. Вместе с тем, гиппокамп является ключевой зоной нейрогенеза и его атрофия ассоциируется со снижением

экспрессии НТФ, когнитивной дисфункцией и эмоциональным (депрессивным) статусом организма [305]. Внутривенная инъекция культуры нейрональных предшественников улучшала память и когнитивные способности крыс, предварительно подвергнутых ишемии мозга. При этом констатировалась экспрессия именно МНТФ [280]. При попытке компьютерного моделирования [152] выявлена зависимость кодирования новых паттернов памяти и возникновения новых нейронов в гиппокампе. У животных так называемого "депрессивного фенотипа" [170] отмечалось уменьшение объема гиппокампа и плотности нейрональных шипиков, снижение уровня нейротрофинов сыворотки крови и в веществе головного мозга. На уникальном материале образцов ткани гиппокампа, полученных при хирургических операциях, было установлено, что нарушения памяти больных эпилепсией соотносилось с низким уровнем пролиферации и дифференцировки стволовых клеток [189]. Клинические наблюдения Е.И. Гусева и А.Н. Боголеповой также выявили морфологические изменения (уменьшение объема гиппокампа, деструкцию нейронов и глии, уменьшение плотности зубчатой извилины) при депрессии [34]. В подобных наблюдениях морфологическим изменениям соответствовали также замедление скорости психомоторных реакций, дефицит внимания, различные нарушения памяти, которые ассоциировались со стрессогенными расстройствами [179].

Согласно доминирующей до сегодняшнего времени моноаминовой гипотезе, патогенез депрессии связывается с дефицитом или функциональными нарушениями нейротрансмиттеров, в частности серотонина [57, 344]. Неоспоримым подтверждением этому является положительный клинический эффект антидепрессантов - ингибиторов обратного захвата медиаторов. Несмотря на это, существует расхождение между быстрым увеличением моноаминов (часы) и отсроченным наступлением антидепрессантного эффекта (недели) [25]. Исследования показали, что антидепрессантная терапия активизирует синтез белка CREB, который участвует в контроле нейрогенеза [219]. Изучение механизмов молекулярного

действия флуоксетина выявило, что в течение "латентного периода" действия антидепрессанта увеличивается число маркера митоза (Ki67) одновременно с экспрессией сигнальных белков pCREB. При этом активация pCREB зависит от степени функционирования Trk-B, необходимого для МНТФ [297]. Таким образом, предполагается взаимосвязь нейромедиаторной (серотониновой) системы с сигнальными молекулами нейротрофинов, а нарушение нейрогенеза можно рассматривать в качестве существенного патогенетического звена депрессии. Новообразованные нейроны гиппокампа в свете современных научных воззрений представляются в качестве посредников реагирования на различные изменения в окружающей среде, необходимых для реализации адаптивных процессов. T.D. Pereta допускает, что вызываемое различными причинами подавление нейрогенеза провоцирует развитие эмоциональной и когнитивной патологии [294].

Как указано ранее, при травме головного мозга из поврежденных клеток высвобождаются активаторы астроцитов, микроглии, а также ростовых нейротрофических факторов, которые способствуют выживанию и росту нервной ткани [210, 340]. При этом микроглия играет ключевую роль в репарации стволовых клеток [178, 214]. Однако, если имеет место недостаточное количество НТФ или ограничение их действия (например, за счет блокирования Trk-B рецепторов), происходит нарушение трофических и регенераторных функций клетки, вследствие чего процессы вторичного повреждения начинают преобладать над восстановительными [139, 194]. К сожалению, при травме ЦНС апоптотическое повреждение клеток часто превосходит репарационный потенциал, значительно увеличивая зону повреждения [8]. Причем, апоптоз нейронов увеличивает потерю активных нейронов, апоптоз глиальных клеток - дегенерацию миелина [149]. Доказано, что при травме спинного мозга МНТФ угнетает апоптоз олигодендроцитов [249] и нейронов [211], стимулирует нейрогенез в области повреждения [232].

При экспериментальной травме головного мозга S. Yoshimura [339] выявлено уменьшение слоя гранулярных клеток зубчатой извилины

гиппокампа. Практически в это же время [320] идентифицированы гены нейротрофических ростовых факторов, селективно экспрессирующиеся в травмированных участках мозга экспериментальных животных. Введение при этом в мозг рекомбинантного фактора стволовых клеток способствовало миграции нейрональных предшественников к местам повреждения ЦНС.

Ряд исследований посвящен изучению экспериментальной терапии травматических повреждений головного и спинного мозга, доказывающих участие НТФ в патогенезе и регенерации нервной ткани. Так, после экспериментального повреждения спинного мозга Tobias C.A. с соавторами имплантировали в пострадавшие участки секретирующие МНТФ фибробласты [326]. При этом наблюдалась стимуляция аксонального роста. Многими исследователями выяснено, что стволовые клетки костного мозга, экспрессирующие МНТФ, способны стимулировать нейрогенез нейронов в зоне спинальной травмы [232, 266], а также угнетать апоптоз олигодендроцитов [249] и нейронов [211]. При введении клеток крови пуповинной артерии человека в поврежденный спинной мозг крыс уже через 1 неделю появлялись признаки восстановления двигательной активности. [254]. Применение большинства НТФ повышает регенерацию нейронов после травмы ЦНС, что позволяет предположить более эффективное использование их комплексного воздействия. Подтверждением сказанному служат результаты сочетанного использования НТ-3 и МНТФ, благодаря чему повышается степень регенерации супраспинальных нейронов. Заслуживает внимания тот факт, что применение этого комплекса в течение первых дней после экспериментальной травмы позволяет сохранить 96% поврежденных нейронов, тогда как терапия на 5-8 неделях после повреждения оказалось статистически менее результативной [288].

Таким образом, на уровне экспериментальных, клинических, генетических и молекулярно-биологических исследований подтверждена роль НТФ, особенно МНТФ, в патогенезе когнитивных и депрессивных расстройств.

Подводя итоги изложенному выше, стоит сказать, что травма головного мозга, помимо непосредственного повреждающего воздействия, вызывает сложный комплекс вторичных биохимических дезорганизаций. При этом основным негативным процессом оказывается экспрессия провоспалительных и проапоптотических систем. Деструкция нейрональных структур, особенно гиппокампальной зоны, отражается на функциональном уровне как неврологического очагового, так и когнитивного дефицита, с частым развитием эмоциональных (депрессивных) осложнений. Степень выраженности указанных дисфункций зависит от масштабов повреждающего воздействия, а также от способности подключения протективных и репаративных нейрхимических систем.

Значительный доказательный материал сказанного накоплен благодаря экспериментальным исследованиям с использованием модельных опытов имитации патологии, при помощи трансгенных технологий, цитологического и иммунохимического анализа, в тестах различных форм памяти, обучения, поведения животных [295]. Результаты этих многочисленных исследований и современные методы диагностики открывают новые перспективные взгляды на патогенез и терапию неврологических заболеваний, в частности черепно-мозговой травмы, а также формируют базу для перехода к клиническим исследованиям.

1.2. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных черепно-мозговой травмой

Нарушения высших мозговых функций, возникающие в остром и отдаленном периодах травматического повреждения головного мозга различной степени тяжести изучены и описаны в многочисленных работах [9, 51, 53, 228]. Особая уязвимость таких мозговых структур как лобная, височная доли, мозолистое тело, а также глубинных отделов головного мозга при ЧМТ

[275] способствует нарушению управляющих функций головного мозга: рабочей памяти, планирования, способности принимать решения и др. [97].

Клиническими проявлениями травматического повреждения головного мозга тяжелой степени являются первичные нарушения речи, гнозиса, праксиса, памяти [49, 329], которые возникают вследствие очагового поражения вещества головного мозга. Эмоциональные, вегетативные, когнитивные расстройства при тяжелой ЧМТ также выражены значительно, приближаясь к 100% [39], но их доля в клинической картине острого периода и последствий часто не является преобладающей [196]. Несмотря на это, большинство исследователей единодушно отмечают, что именно расстройства высших мозговых функций, а не двигательной или сенсорной сферы чаще всего определяют степень инвалидизации пациентов, перенесших ЧМТ [89, 287]. При реабилитации таких больных обращается внимание в основном на регресс очаговой неврологической симптоматики и в редких случаях происходит сопоставление мнестических, тревожных или депрессивных расстройств с уровнем социальной адаптации и качеством жизни [49]. Из немногочисленных литературных источников известно, что на КЖ больных, перенесших ЧМТ легкой степени тяжести, оказывает влияние синдром эмоционально-вегетативных нарушений в виде цефалгии, повышенной тревожности и депрессии [124]. У больных, перенесших тяжелую ЧМТ, отмечается снижение физической и психологической сфер КЖ, причем снижение физической составляющей в наибольшей степени зависит не от неврологического дефицита, а от диссомнических расстройств. Негативно влияли на психологическую составляющую низкая концентрация внимания, снижение способности к обучению и высокий уровень депрессии [73]. Итак, в случаях ЧМТ легкой и средней степени на первое место (в 90-98% случаев) выходят жалобы астенического характера (снижение работоспособности, быстрая утомляемость, дефицит внимания, трудности концентрации и др.), которые часто не расцениваются как проявления расстройств высших мозговых функций [40, 91, 212, 213]. Несмотря на то, что большинство пострадавших

являются лицами молодого, трудоспособного возраста, умственная деятельность пациентов, перенесших ЧМТ легкой и средней степени тяжести, характеризуется повышенной утомляемостью, эмоциональной нестабильностью, дезадаптацией и снижением качества жизни. В.В. Захаров и Е.А.Дроздова, подробно изучив когнитивный статус больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде, пришли к выводу, что расстройства высших мозговых функций у данных лиц отражают в первую очередь расстройства нейродинамики - способность осуществлять познавательную деятельность в оптимальном темпе, поддерживать необходимое время надлежащий уровень концентрации внимания и эффективно разделять внимание при необходимости работы с различными источниками [40, 41, 51]. К такому выводу приходят и зарубежные авторы, при этом, не получив качественных различий профилей когнитивных расстройств в зависимости от степени тяжести ЧМТ. При тяжелой ЧМТ нарушения высших мозговых функций соответствуют очаговому повреждению в сочетании с нейродинамическими нарушениями разной степени выраженности [161, 196]. Вместе с тем, ряд исследователей [89, 160] подчеркивает, что после тяжелых ушибов наиболее характерными являются расстройства, в большей степени связанные с диффузным поражением головного мозга, в то время как очаговые синдромы выявляются лишь в 16,5% случаев.

Известно, что наиболее частыми и выраженными когнитивными нарушениями при ЧМТ являются мнестические расстройства [49, 97]. Для пострадавших наиболее характерны трудности произвольного воспроизведения информации, в то время как первичная недостаточность запоминания отмечается относительно редко. С дисфункцией лобных долей связывается в некоторых случаях нарушение избирательности памяти, при этом воспоминания об отдаленных событиях могут сохраняться, но воспроизведение их затруднено [161, 300]. Рядом клинических исследований [41, 78, 102] установлено, что у больных с легкой и среднетяжелой ЧМТ ухудшено воспроизведение зрительного и слухоречевого материала при

отсутствии достоверного ухудшения запоминания. Одновременно наблюдались достоверное снижение внимания и повышение отвлекаемости, уменьшение функции беглости речи, зрительно-пространственного и симультанного гнозиса, конструктивного праксиса, что в очередной раз подтверждает преимущественно нейродинамический характер указанных нарушений. Те же авторы [39] сравнивали когнитивное функционирование острого периода у пациентов ЗЧМТ легкой и средней степени тяжести. Выяснилось, что во всех исследуемых группах отмечалась разница со здоровыми лицами. Констатирован более выраженный когнитивный дефицит - больший процент умеренных когнитивных расстройств (УКР) у больных УГМ средней степени тяжести. При этом показатели легкой ЧМТ (СГМ и УГМ легкой степени) не отличались между собой и имели достоверную разницу со среднетяжелой ЧМТ. Интересен факт, что при тестировании пациентов с использованием MMSE и батареи лобной дисфункции отличий в зависимости от вида ЧМТ не получено. Детальный же анализ выявил более выраженные изменения в речевой активности, зрительной и слухоречевой памяти, внимания, скорости переключения, номинативной функции при более тяжелом повреждении. Тем самым обращается внимание на отклонения высших мозговых функций у больных УГМ средней степени тяжести, которые не зависели от первичного очагового повреждения головного мозга, а так же, как и при легкой ЧМТ, свидетельствовали о расстройстве нейродинамики. Т.о., качественный анализ КН свидетельствует о недостаточности функциональных когнитивных процессов как ведущем нейropsychологическом механизме расстройств высших психических функций в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести.

Наряду с когнитивными, у пациентов с ЧМТ высока распространенность эмоционально-аффективных и вегетативных расстройств [147], которые также оказывают негативное влияние на качество жизни. О.А. Мудровой [98] при помощи математического анализа сердечного ритма выявлена высокая степень нарушения компенсаторных возможностей вегетативной нервной системы у

детей с разными формами ЧМТ в различных возрастных периодах. Обязательными для острого периода ЧМТ легкой степени тяжести считаются нарушения памяти, концентрации внимания, прогнозирования, принятия решений [18, 37, 205]. Дроздовой Е.А., Ерошиной О.А. установлено повышение уровня тревожности в остром [41, 44] и подостром [41] периодах ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Эмоциональный фактор у больных характеризовался повышенным уровнем тревоги, причем показатели личностной составляющей теста Спилбергера зависели от степени тяжести полученной травмы, а реактивной - нет. Уровень депрессии не соответствовал клинически выраженной, хотя находился выше контрольных цифр.

Среди отдаленных последствий ЧМТ КН также занимают важнейшее место. По различным данным [16, 90, 228, 256, 304] 70-100% перенесших тяжелую ЧМТ имеют различного рода нарушения высших мозговых функций. Именно когнитивные расстройства чаще определяют степень бытовой и социальной дезадаптации больных в отдаленном периоде заболевания [52, 235]. Несмотря на отсутствие очаговых последствий ЧМТ легкой и в большинстве случаев средней степени тяжести, в настоящее время считается, что острый период не заканчивается выздоровлением, восстановление происходит в течение нескольких месяцев [91], а у 30-40 % пострадавших формируется посткоммоционный синдром (ПКС) - совокупность когнитивных, аффективных, поведенческих и др. нарушений [83, 336]. Нейропсихологические расстройства обязательны у больных с ПКС, однако зачастую им не придается должного значения, в связи с этим отсутствует своевременная диагностика и коррекция. [87, 128].

Результаты оценки психического статуса у больных с последствиями легкой ЧМТ [41] по шкале MMSE в динамике выявили наличие нарушений когнитивных функций в первые месяцы наблюдения с последующим их регрессом к концу 1 года травматической болезни. Расширенное нейропсихологическое исследование показало снижение активности и быстрое истощение когнитивных процессов, нарушение межличностных контактов,

снижением работоспособности и социальной адаптации в сочетании с нарушениями тревожно-депрессивного характера. Все указанные симптомы могут отражать недостаточность подкорково-лобных связей, характерных для дизрегуляторного типа КН [86]. Т.о., клинические наблюдения демонстрируют неполное и медленное восстановление интегративных функций головного мозга после травмы

Современные методы функциональной диагностики мозговых процессов позволяют визуализировать клинические нейрофункциональные нарушения. Благодаря этому становятся ближе к пониманию патофизиологические процессы, происходящие в различные периоды травматической болезни головного мозга. Так, в течение первого месяца после ЧМТ легкой и средней степени тяжести преобладают функциональные, а не структурные изменения (чем и объясняется отсутствие каких-либо изменений вещества головного мозга при КТ или МРТ-исследовании). Исследования, проведенные З.А. Меликян и соавторами [97] подтвердили наличие функциональной патологии головного мозга у пострадавших ЧМТ. Результаты указывают на то, что у больных в остром периоде травмы активируется та же мозговая система, что и у здоровых добровольцев, но отмечается недостаток мозговых ресурсов для выполнения различных когнитивных и эмоциональных задач различной сложности. В качестве компенсации у пострадавших задействуются дополнительные мозговые структуры. Отмечено, что наблюдаемая дисфункция сохраняется и в дальнейшем в течение длительного времени [184, 270]. Например, по наблюдению С.Christodoulou [184], спустя 5 лет после ЧМТ средней степени тяжести допускалось больше ошибок при выполнении скоростного сложения цифр. При этом функциональная МРТ (ФМРТ) выявляла активацию дополнительных центров и смещение в соседнее (правое) полушарие. Очень важно отметить, что изменения, выявленные при ФМРТ могли констатироваться даже у пациентов, не предъявлявших когнитивных жалоб в остром периоде. У больных с затруднением выполнения рабочих обязанностей спустя 1-3 года после травмы наличие когнитивных расстройств

коррелировало с нарушением функциональных связей в белом веществе головного мозга и мозжечка [263]. Обобщая результаты собственных исследований и данных зарубежных авторов, Меликян З.А. с соавторами [97] приходят к заключению, что в процессе восстановления когнитивных функций имеет место различная динамика. В течение 1-го года после травмы улучшаются прием и переработка информации, а нарушение произвольности (смещение в правое полушарие, диффузность мозговой активации) отмечаются спустя несколько лет.

Подводя итог сказанному можно сказать, что формирование последствий ЧМТ легкой и средней степени тяжести объясняется сложным взаимодействием органических (локализация, размеры, количество контузионных очагов, наличие или отсутствие субарахноидального кровоизлияния и т.п.) и функциональных изменений мозга, обусловленных молекулярным и медиаторным дисбалансом. Разумеется, при этом не исключается роль социально-психологических факторов, удельный вес которых в патогенезе когнитивных и эмоционально-вегетативных нарушений остается спорным.

1.3. Нейротрофическая терапия черепно-мозговой травмы (применение церебролизина в качестве нейротрофической терапии при черепно-мозговой травме)

Как указывалось ранее, при ЧМТ различной степени тяжести запускается спектр биохимических реакций, ведущий к вторичному повреждению клетки. Следовательно, чтобы эффективно блокировать цепь патологических изменений на клеточном уровне, необходимо воздействие на все звенья патогенеза препаратами различных групп. В настоящее время создано и испытывается большое количество нейропротекторных лечебных средств, нацеленных на разные звенья биохимического каскада вторичного повреждения мозга [81]. Выделяют следующие группы лекарственных препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами [99, 127, 132, 134,

135]: блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты и антигипоксанты, антагонисты NMDA-рецепторов, препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах, блокаторы воспалительного и иммунного ответа, стабилизаторы мембран клеток, блокаторы апоптоза - ингибиторы каспаз, а также препараты с нейротрофо-подобным действием. К сожалению, в реальных клинических условиях, особенно при тяжелой ЧМТ, достичь нейропротекторного эффекта путем блокирования отдельных элементов каскада практически невозможно вследствие инициации воспаления, апоптоза и т. п. по другим путям [112, 185, 291, 260]. Кроме того, некоторые нейропротекторные средства плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в недостаточном количестве достигают пенумбры, подвергаются быстрому гидролизу в крови [28] и в ряде случаев оказываются неэффективными у пациентов, хотя в экспериментальных работах с животными положительный результат имел место [46]. Следствием сказанного является отсутствие рекомендованного к применению международными стандартами препарата, блокирующего все механизмы вторичного повреждения при ЧМТ. В этой связи актуализируется исследование и применение нейропротекторных средств, основное действие которых направлено не на блокирование отдельных вторичных биохимических реакций, а на активацию и поддержание процессов нейропротекции и регенерации нервной ткани [28]. Однако, эффективность введенных извне нейротрофинов затрудняется их прохождением через ГЭБ вследствие высокой молекулярной массы [4]. Поэтому в качестве перспективного направления рассматривается стимуляция внутренних, генетически детерминированных эволюционных механизмов защиты от повреждения [146, 148]. В настоящее время позиционируется т.н. "стратегия малых молекул" - малых пептидов, способных индуцировать синтез НТФ в головном мозге [28] путем легкого проникновения через ГЭБ и избирательно связывания с Trk или p75NTR-рецепторами. Для создания таких препаратов - транспортных систем НТФ - с целью повышения биодоступности трофических факторов в настоящее время используют арсенал современных научных

достижений [4], включая нано-технологии [171], генные и клеточные методы лечения [299], вирусные системы доставки [267], а также имплантацию стволовых клеток [236]. Одним из перспективных направлений считается блокирование и каспаззависимого, и каспазnezависимого пути развития апоптоза путем непосредственной стабилизации мембраны митохондрий после ЧМТ или через регулирование системы внутриклеточных белков [258]. Такие препараты в данный момент находятся на стадии разработки.

Одним из представителей группы препаратов с нейротрофиноподобным действием является FPF-1070 EBEWE, Австрия (Церебролизин). Он представляет собой гидролизованную смесь биологически активных свободных аминокислот и нейропептидов с низкой молекулярной массой (не более 10 000 Да), способных проникать через гематоэнцефалический барьер в отличие от крупных молекул НТФ [28]. Именно эти составляющие препарата способны проявлять действие, сходное с эффектом НТФ [307]. В подтверждение сказанному, еще в 1981 году Wenzel J. с соавторами [335] продемонстрировали рост нейронов гиппокампа после введения церебролизина крысам. Более поздние работы способствовали обнаружению не только пептидных составляющих. Так, группе исследователей под руководством О.А. Громовой [32] при изучении состава церебролизина была выделена липидная фракция, входящая в состав плазматической мембраны нейронов и их синапсов, обеспечивая синаптическую пластичность. Помимо этого, теми же авторами были обнаружены тиролиберин, основной функцией которого является стимуляция ростового гормона кортикотропина [119], глутатион - донор и акцептор кислорода и мотив энкефалина, участвующий в адаптационных процессах [27, 32, 325].

Итак, одним из главных преимуществ церебролизина перед крупномолекулярными НТФ является способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер [28]. Но при этом, подобно естественным эндогенным НТФ, биологически активные аминокислоты, нейропептиды и другие составляющие церебролизина, способны активировать процессы

нейропластичности [302], обладают антиапоптозным действием [223, 337], ограничивают образование свободных радикалов, стимулируют аэробный гликолиз и способны блокировать эксайтотоксический каскад [156]. Таким образом, церебролизин воздействует одновременно на несколько элементов патологического каскада посредством стимуляции системы эндогенной защиты нервной ткани.

Присутствующие в составе церебролизина отдельные пептиды и аминокислоты представляют собой "мотивы" нейротрофинов, специфичные для связывания с тирозинкиназными рецепторами [182]. Этим объясняется нейтрофиноподобное действие препарата и доказанная эффективность терапевтического действия для многих заболеваний нервной системы [28].

Многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* с использованием животных [220, 222, 223, 239, 292, 311, 328] подтвердили нейропротекторное действие церебролизина.

Например, у крыс при вызывании ЧМТ [22] отмечались выраженный отек головного мозга и проникновение трейсерных белков в неповрежденные зоны. Предварительное введение церебролизина в церебральные желудочки за 30 минут или через 30 минут после травмы способствовало существенному уменьшению отека и патологических изменений головного мозга, а также положительной динамике системы глутатиона, который является субстратом реакций восстановления некоторых клеточных структур, в частности митохондрий. При этом выраженность изменений была максимальной при более высокой дозе введенного препарата. Полученные данные свидетельствуют о том, что изучаемый нейротрофический препарат, введенный в СМЖ в высоких дозах на ранних стадиях ЧМТ оказывает выраженное нейропротективное действие. Аналогичные результаты были продемонстрированы Хари С. Шарма (Швеция) на модели травмы спинного мозга крыс [108]. В частности, при повреждении грудных сегментов наряду с двигательной дисфункцией были отмечены нарушение ГЭБ, отек мозга и изменение клеточных структур белого и серого вещества. Местное введение

церебролизина через 5 минут после травмы способствовало уменьшению отека и восстановлению нейронов. Однако положительные эффекты в эксперименте не наблюдались при начале лечения через 60 и 90 минут после травмы, что свидетельствует о клиническом обосновании раннего введения препарата. Садин А.В. с соавторами [117] при повреждении теменной доли крыс путем разреза мозговой ткани, помимо морфологических и молекулярных изменений, наблюдали за поведением животных. В результате проведенного исследования выяснено, что в группе подопытных, которым вводился церебролизин, отмечался достоверно меньший неврологический дефицит и большая сумма баллов, характеризующая сложное двигательное поведение. Помимо этого, в эксперименте доказано влияние изучаемого препарата на снижение перекисного окисления липидов, повышение активности антиоксидантной защиты, уменьшение количества гибнущих клеток и ускорение процессов репарации в непосредственной зоне ранения. Влияние церебролизина на повреждение изучалось не только при тяжелых мозговых повреждениях. Мамытова, Э.М. [93] после моделирования легкой ЧМТ показала, что применение препарата способствует улучшению морфологической картины головного мозга крыс в раннем посттравматическом периоде в отличие от контрольной группы с применением физиологического раствора.

Обобщая сказанное, можно утверждать, что результаты экспериментальных исследований, выполненных на моделях травматического повреждения нервной системы, являются обоснованием целесообразности применения церебролизина при различной степени тяжести и в любом периоде ЧМТ [28].

К сожалению, вынуждены констатировать, что крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности препарата у пациентов с ЧМТ не существует. В доступной литературе обнаружены результаты единственного многоцентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности применения церебролизина (CASTA - Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia) у 1070 пациентов с острым ишемическим инсультом, [226]. Было показано, что применение церебролизина

в комплексном лечении острого ишемического инсульта является безопасным. Однако существенной разницы в функциональных исходах лечения в двух группах больных, получавших церебролизин и плацебо, выявлено не было; отмечена тенденция к формированию более благоприятных результатов в группе более тяжелых больных, получавших церебролизин. Несмотря на это, имеется достаточное количество обнадеживающих данных небольших клинических исследований по его применению [56, 58, 245, 255] в разных периодах травматической болезни головного мозга.

Künig, P. и соавт. [255] в 2006 г. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности раннего (не более 6 ч с момента травмы до начала лечения) использования церебролизина у пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде. В исследовании приняли участие 44 пациента из 5 разных медицинских центров (22 из них одновременно с базовым лечением получали церебролизин в дозе 50 мл, а другая половина - изотонический раствор натрия ежедневно в течение 21 дня). В качестве критерия оценки эффективности препарата использовали ШКГ, шкалу клинического глобального впечатления и краткий тест уровня когнитивного функционирования. Авторы отметили более быстрое восстановление уровня бодрствования и более выраженный регресс двигательных и когнитивных нарушений в группе пострадавших, которые получали церебролизин. Р.С. Кушанов [84] на небольшой группе больных (20 человек) ЧМТ тяжелой степени проследил динамику восстановления сознания, выраженности неврологических симптомов и данных МРТ в остром периоде. Выяснилось, что на 7-е сутки с момента травмы у пациентов, получавших церебролизин наряду с базисной терапией, уменьшились проявления общемозговой симптоматики, более быстрыми темпами регрессировал неврологический дефицит по сравнению с пострадавшими, которые получали только интенсивную терапию. Нейровизуализационное исследование на 10-е сутки констатировало уменьшение объема контузионных очагов в среднем на 2-3 см³ в группе

пациентов, получавших нейротрофическую терапию. Автор, таким образом, констатирует влияние применяемого препарата на динамику восстановления неврологического статуса и морфологических процессов головного мозга после травматического повреждения. Обращается внимание, что раннее использование нейротрофического препарата не оказывало влияния на скорость восстановления сознания. Хотя, в ряде зарубежных исследований [172, 245] зарегистрировано более быстрое восстановление уровня бодрствования в результате применения церебролизина (по сравнению с плацебо), что способствовало более ранней реабилитации и уменьшению сроков пребывания в стационаре.

Х.А. Alvarez с соавторами при обследовании пациентов с ЧМТ в подостром периоде [157] показали, что в группе больных, дополнительно к стандартной терапии получавших церебролизин (внутривенно капельно по 30 мл в сочетании с физиологическим раствором в течение 28 дней), достоверно снижается количество медленных патологических волн дельта- и тета-диапазона вместе с увеличением количества волн бета-диапазона. В контрольной группе пациентов, получавших плацебо, отмечалась та же направленность изменений, однако положительный эффект был статистически менее выражен и восстановление биоэлектрической активности мозга происходило медленнее. В дальнейших своих исследованиях Х.А. Alvarez с другой группой авторов [158] после курса церебролизина (30 мл внутривенно в течение 4 недель) установил факт корреляции положительных ЭЭГ-изменений с улучшением внимания и рабочей памяти у больных с различной степенью тяжести ЧМТ в подостром периоде. Наиболее выраженная положительная ЭЭГ-динамика отмечалась непосредственно после нейротрофической терапии, чем спустя 3 месяца. Позитивные изменения через 6 месяцев, наблюдаемые в группе пациентов, получавших церебролизин, были подобны таковым в группе сравнения (без церебролизина), полученные через 1 год. При этом эффективность препарата не зависела от степени тяжести ЧМТ.

Н.Е. Иванова, оценивая действие церебролизина у 200 пациентов с тяжелой ЧМТ в промежуточном и отдаленном периодах, получила схожие с Х.А. Alvarez результаты. По её данным, у пациентов, получавших исследуемый препарат, на электроэнцефалограмме значительно уменьшалось количество медленных патологических волн, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, автор обращает внимание на тот факт, что в группе пациентов, пролеченных церебролизин, ни в одном случае не было отмечено увеличения частоты эпилептических припадков, а при регистрации биоэлектрической активности головного мозга не зарегистрировано нарастания пароксизмальной активности [56].

В 2011 году С.А. Живолупов с соавторами опубликовали результаты открытого клинического исследования 25 пациентов ЧМТ легкой степени тяжести в подостром периоде [45], которые получали наряду с базисной терапией церебролизин 10 мл внутривенно струйно ежедневно в течение 10 дней. После проведенного лечения у пациентов отмечалась тенденция к уменьшению выраженности тревоги, астении, вегетативной дисфункции по сравнению с изначальными данными, а на 20-е сутки выявлено достоверное уменьшение астенического синдрома.

В литературных источниках также имеются данные об использовании церебролизина при лечении последствий УГМ, в основном тяжелой и средней степени [48, 96, 139]. Во всех случаях зарегистрирован положительный эффект в группе пациентов, принимавших церебролизин. Например, после курса внутримышечных инъекций (3,0-5,0 мл в сутки) препарата у 77% подростков в отдаленном периоде ЧМТ (до 5 лет с момента травмы) отмечено увеличение скорости и уровня когнитивных функций, а также положительная характеристика психо-социального поведения [48].

В связи с этим стоит заметить, что о влиянии церебролизина на посттравматические когнитивные расстройства в литературных источниках имеется незначительное количество сведений [96], тогда как эффективность изучаемого нейротрофика при легкой и умеренной стадии КН при

дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга считается доказанной [15, 20, 334]. Среди подобных работ привлекают внимание исследования Х.А. Alvarez [156,157], при которых был выявлен повышенный уровень ФНО одновременно со снижением инсулиноподобного ростового фактора в сыворотке крови у больных при болезни Альцгеймера и синдроме мягкого когнитивного снижения. Применение церебролизина в различных дозировках (10, 30, 50 мл в течение 12 недель) приводило к снижению ФНО и повышению инсулиноподобного ростового фактора при одновременном клиническом улучшении. Полученные результаты впервые [28] продемонстрировали связь терапевтического действия церебролизина с динамикой одного из трофических факторов сыворотки крови.

Таким образом, данные литературы по использованию церебролизина у пациентов с ЧМТ демонстрируют безопасность и эффективность препарата в различные периоды заболевания. Раннее применение церебролизина в схеме экспериментальной и клинической терапии закрытой черепно-мозговой травмы способствует более быстрому восстановлению функций ЦНС по показателям неврологического статуса и дополнительных методов исследования. Доказана дозозависимость степени эффективности лекарственного вещества в отношении неврологического статуса и когнитивных функций в частности. При этом описан факт положительного влияния и относительно малых доз при длительном применении [112]. Однако в литературных источниках, данных об углубленном проспективном изучении влияния церебролизина на когнитивные функции в различные периоды травматической болезни головного мозга не обнаружено. В связи с этим, изучение влияния данного препарата на нейродинамические функции в сопоставлении с изменениями НТФ при ЧМТ в динамической наблюдении является актуальным и перспективным.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика наблюдений

В период с 2009 по 2011 гг. нами предпринято комплексное обследование 150 пациентов в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст составил 35,0 [25,0; 48,0] лет). Среди обследованных было 112 мужчин и 38 женщин. Все пострадавшие находились на стационарном лечении в нейрохирургических отделениях №1 и №2 ГБУЗ ПК ГKB №1.

Критериями включения в исследование явились: возраст 18 лет и старше, наличие черепно-мозговой травмы легкой или средней степени тяжести, полученной впервые или повторно (не более 1 ЧМТ в анамнезе), подтвержденной клинико-неврологическим статусом и лабораторно-инструментальными методами исследования, информированное согласие больных на исследование. Пациент исключался из исследования, если у него имелись тяжелые соматические и неврологические заболевания, 2 и более ЧМТ в анамнезе, наличие функциональной недостаточности печени и почек, лекарственная и наркотическая зависимость, беременность, получение травмы в состоянии алкогольного опьянения; возраст старше 65 лет, отказ больного от участия. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», принятой в 1964 г., с учетом поправки 52-й сессии Генеральной Ассамблеи в Эдинбурге, в октябре 2000 г. [138]. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермской государственной медицинской академии после экспертной оценки.

По виду полученной травмы пациенты распределены следующим образом (рисунок 2.1): автодорожная (22,6 %, n= 34 человека), бытовая (66,6 %, n=100 человек), в том числе криминальная (28 %, n=42 человека),

производственная (6,6 %, $n = 10$ человек), падение с высоты отмечено у 6 пострадавших (4%).

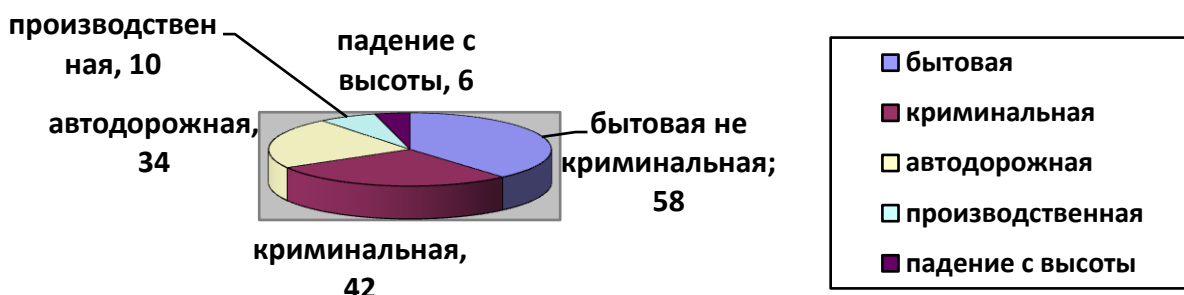


Рисунок 2.1 Распределение случаев по способу получения травмы.

Обращает внимание значительная доля травм бытового и криминального характера у пострадавших ЧМТ легкой и средней степени тяжести.

133 пострадавших получили ЧМТ впервые, у 17 человек травма была повторной. 51,3 % ($n = 77$ больных) на момент обследования находились в браке, 48,7 % ($n = 73$ больных) в браке не состояли. Среди обследованных нами пациентов преобладали жители города (90%, $n = 135$ человек), лишь 10% ($n = 15$ человек) приходилось на жителей сельской местности.

Большинство пострадавших (60 %, $n = 90$ человек) имели среднее специальное образование (рисунок 2.2), 26,6% ($n = 40$ больных) – высшее, 7,3 % ($n = 11$ больных) – неоконченное высшее и 5,3 % ($n = 8$ больных) среднее образование.

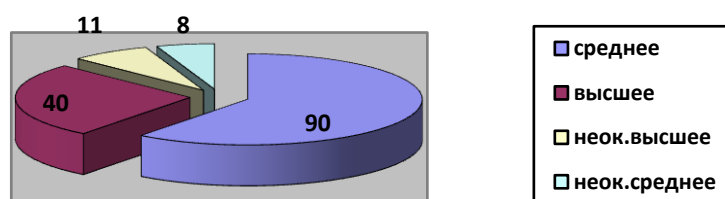


Рисунок 2.2 Распределение случаев в зависимости от образования пострадавших.

Все пациенты после проверки соответствия критериям включения/исключения в зависимости от степени тяжести полученной травмы были разделены на 3 группы (рисунок 2.3): ушиб головного мозга легкой степени тяжести (УГМЛ) - 40 человек, ушиб головного мозга средней степени тяжести (УГМС) - 80 больных; в группу сравнения вошли 30 человек с сотрясением головного мозга. Пациенты во всех группах были сопоставимы по полу и возрасту.

Дизайн исследования предполагал обследование пациентов в 3 этапа. В остром периоде до лечения в первые 2 суток после получения ЧМТ и после лечения на 11-13 день от начала заболевания. До и после курса лечения всем больным проводилось комплексное обследование с использованием клинического неврологического осмотра, ЭХО-энцефалоскопии, рентгенографии черепа, когнитивного, психоэмоционального тестирования. По медицинским показаниям при подозрении на ушиб головного мозга проводилась компьютерная томография головного мозга, люмбальная пункция, исследование глазного дна. У 90 пациентов в остром периоде ЧМТ проведено количественное определение серотонина, у 60 больных УГМ - нейротрофических факторов (МНТФ, ФРН), цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли) сыворотки крови. У 30 пациентов с УГМ исследовалось количественное содержание серотонина, вышеуказанных

цитокинов в ликворе. Кроме того, 46 больных УГМ обследованы нами в катамнезе через 18-20 месяцев после острого периода ЧМТ.

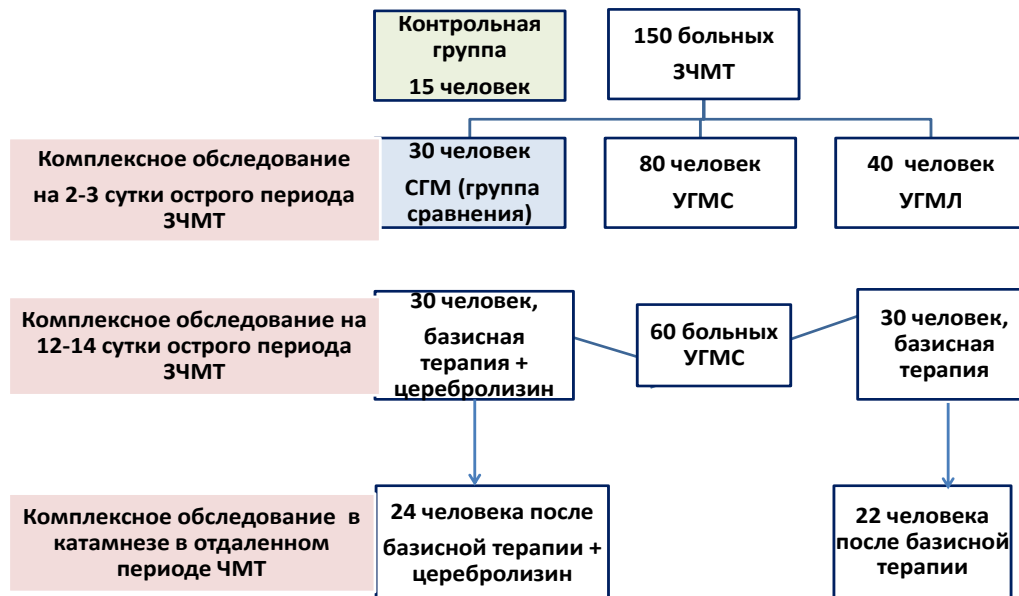


Рисунок 2.3. Дизайн исследования.

2.2. Методы оценки общеклинического, неврологического статуса, данных дополнительных методов исследования

Всем обследуемым при поступлении оценивался общеклинический и неврологический (общемозговые, менингеальные, очаговые неврологические симптомы) статус согласно стандартным медицинским протоколам, а также рентгенография черепа и ЭХО-энцефалоскопия, общий анализ крови, общий анализ мочи. В течение первых суток по показаниям проводили компьютерную томографию головного мозга, люмбальную пункцию, определяли тяжесть полученной черепно-мозговой травмы согласно современной классификации [74, 77, 90]. С целью объективного ранжирования и удобства статистической

обработки материала, для оценки степени неврологического дефицита нами использовались следующие шкалы.

Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale) была разработана для оценки сохранности сознания пациента в остром периоде черепно-мозговой травмы [324]. Состояние больного оценивается по трем параметрам: открыванию глаз, словесному и двигательному ответам на внешние раздражители. Кроме того, используют суммарную оценку, которая может составлять от 3 до 15 баллов. Принято [90] считать, что 13-15 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) соответствуют легкой, 9-12 - среднетяжелой и 3-8 – тяжелой ЧМТ. Балл 8 и ниже свидетельствует о наличии комы, выше 8 – о ее отсутствии [145].

Индекс Активности Повседневной Жизни Бартел, или Индекс независимости в сфере повседневной жизнедеятельности Бартел (Barthell ADL Index) рекомендуется в качестве инструмента для оценки независимости в повседневной жизни. Тест предложен Dorothea Barthel и начал использоваться с 1955 г. в Балтиморе: все больные, получающие реабилитационную помощь в военном госпитале, обязательно оценивались с помощью этого индекса. В дальнейших исследованиях было показано, что индекс Бартел наиболее эффективен для пациентов с параличами, подведена высокая предсказательная валидность этого теста в отношении предполагаемой длительности и исходов реабилитации этих больных [145]. Изучалась и доказана также высокая надежность теста, а также его чувствительность: динамика оценки в 4 и более баллов может считаться существенной. Однако, тест нечувствителен к небольшим изменениям в состоянии больного [310]. Индекс должен отражать реальные, а не предполагаемые действия больного. Основная цель тестирования – установить степень независимости от любой, даже незначительной, помощи. Уровень функционирования должен определяться наиболее оптимальным для конкретной ситуации путем из числа тех, которые возможны. Обычно оценивается функционирование больного в период предшествовавших 24-48 часов. Категория «независим» допускает использование вспомогательных средств. Индекс Бартел охватывает 10

пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Оценка уровня повседневной активности производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста. В авторской версии большинство пунктов имеют оценочные ранги «0» (невозможность выполнить задание), «5» (требуется помощь в выполнении задания) и «10» (полная независимость в выполнении задания); два пункта имеют ранги «0» (выполнение задания невозможно или требуется помощь) и «5» (полная независимость); и, наконец, два пункта имеют оценочные ранги «0» (полная зависимость), «5» или «10» для случаев, когда необходима помощь, и «15» (полная независимость). Суммарная оценка варьируется от 0 до 100. При такой системе оценки суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 – выраженной зависимости, от 61 до 90 и от 91 до 99 – соответственно умеренной и легкой зависимости [145, 310]

Шкала Инсульта, разработанная Национальным Институтом Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). В практике применяется модифицированный вариант шкалы, содержащий 15 пунктов, которые характеризуют основные функции, нарушающиеся при церебральной патологии [176]. NIHSS можно применять для оценки неврологического дефицита вследствие церебрального повреждения любой этиологии, однако чаще всего используется при инсультах [167]. Оценка функций производится в баллах. Шкала имеет очевидную лицевую валидность, позволяет регистрировать динамику состояния в остром периоде заболевания. Балльную оценку полученных результатов сравнивали с группой контроля. Чем выше суммарный балл по указанной шкале, тем более выражен неврологический дефицит. У здоровых лиц при отсутствии каких-либо неврологических симптомов суммарный балл должен равняться 0.

2.3. Исследование когнитивных функций

Краткая оценочная шкала психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) –относится к наиболее распространенным в настоящее время тестам, предназначенным для скрининг-исследования когнитивных функций (Folstein M. и соавт., 1975). Тест включает оценку ориентации во времени и пространстве, запоминания, внимания, счета, воспроизведения, речи, конструктивного праксиса [86]. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл, затем подсчитывается суммарный балл. Методология использования теста предполагает подсчет суммарного балла по всей шкале, при этом балл, равный 24, считается пограничным для разграничения нормы и патологии [145]. MMSE позволяет выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 20 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 27 баллов) при максимальном показателе 30 баллов.

Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB). Методика была предложена B.Dubois и соавторами в 1999 г. [198] для скрининга когнитивных расстройств с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, т.е. когда чувствительность MMSE может быть недостаточной. При помощи FAB исследуется способность к обобщению (концептуализация), беглость речи, динамический праксис, простая и усложненная реакция выбора, хватательный рефлекс. Оценка проводится для каждого пункта от 0 до 3 баллов, затем вычисляется суммарный балл по всем пунктам, максимальное значение которого – 18 баллов (высокие когнитивные способности). Результат менее 11 баллов расценивается как низкие когнитивные способности (деменция). [50] . По рекомендации Dubois et al. [199] суммарная оценка по FAB 16-18 баллов соответствует нормальной лобной функции, при сумме 12-15 баллов констатируется умеренная, а менее 12 – выраженная лобная дисфункция.

2.4. Психометрическое тестирование

ЧМТ в остром периоде, особенно если речь идет о легкой форме, вызывает в основном стрессовую реакцию [91], которая проявляется эмоциональными нарушениями, в основном тревожно-депрессивными.

Гостпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) была разработана как инструмент выявления и оценки тяжести депрессии в общемедицинской практике у соматических больных [345], адаптирована для использования в отечественной практике М.Ю. Дробижевым. Обычно используется как скрининг-тест. Является самоопросником. Пункты шкалы отобраны из числа наиболее характерных для тревоги и депрессии жалоб и симптомов, при этом исключены те симптомы, которые могли бы быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (головная боль, головокружение и др.). Всего в шкале имеется 14 утверждений, при этом нечетные пункты составляют субшкалу тревоги, а четные – субшкалу депрессии. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Итоговая сумма баллов подсчитывается отдельно для субшкалы тревоги и для субшкалы депрессии. Выделяют следующие области значений суммарного балла по каждой субшкале: 0-7 баллов – норма, 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и более баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. Для достижения валидных результатов важно, чтобы пациент заполнял опросник самостоятельно [145].

Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Scale) предназначена не только быстро и точно выявлять наличие депрессии, но и оценивать изменение тяжести состояния в результате терапии [281]. Достаточная чувствительность и точность в отношении динамики депрессии относится к числу важных преимуществ данной шкалы. Опросник содержит 10 пунктов-симптомов, для каждого пункта предусмотрены 4 варианта утверждений, которые оцениваются баллами от 0 до 6. Опросник

заполняется специалистом на основании клинического интервью. Допускается пользоваться не только ответами пациента, но и информацией, полученной от других лиц. Суммарный балл составляет от 0 до 60 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Клинически выраженная депрессия предполагается, если суммарный балл превышает 15. Терапия считается эффективной, если в результате лечения суммарный балл снижается как минимум на 50% от начального. [145].

Шкала тревоги Спилбергера [145] предназначена для самооценки тревоги. Важным преимуществом данной шкалы является возможность различать два типа тревоги – тревожность как черту личности (конституциональная, личностная тревожность) и тревогу как преходящее клиническое состояние (реактивная тревожность). Шкала состоит из двух субшкал, отдельно оценивающих тревожность как состояние (пункты 1-20) и тревожность как устойчивую характеристику данного человека (пункты 21-40). Пункты первой шкалы ориентируют больного на описание своего состояния в данный момент, а пункты второй – на описание привычного самоощущения. По каждой из субшкал итоговый балл может варьировать от 20 до 80. Нормативный показатель рассчитывают эмпирически. В интерпретации Ханина Ю.Л. [35, 137] итоговый балл до 30 считается низким; от 31 до 45 – средним, а выше 46 – высоким уровнем тревожности [145].

Вопросник и схема для выявления признаков вегетативной дисфункции. Поскольку при ЧМТ различной степени тяжести в патологический процесс вовлекаются неспецифические отделы головного мозга [90], частым клиническим проявлением острого и отдаленного периодов является синдром вегетативной дисфункции. Констатация синдрома вегетативной дистонии проводилась при помощи вопросника и схемы, разработанных в Российском центре вегетативной патологии [13]. Наличие вегетативной дисфункции констатировалось при достижении 15 баллов по опроснику (субъективная оценка своего состояния) и 25 баллов по схеме (объективная констатация вегетативных проявлений).

2.5 Исследование качества жизни

Короткая версия опросника здоровья – 36 (Medical Outcomes Study Short Form-36 - MOS 36) - разработана в США в рамках исследования MOS (Medical Outcome Study, англ., или Изучение Медицинских Результатов), на основании других, уже существующих тестов. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Нами использована русская версия, валидизированная компанией «Эвиденс - Клинико-фармакологические исследования». Вариант теста, опубликованный в 1992 году [332], содержит 11 пунктов, некоторые из которых имеют от 3 до 10 подпунктов, общее число вопросов – 36 (отсюда и возникло название опросника). Эти вопросы отражают общую самооценку здоровья за последний год, а также 8 сфер (субшкал) здоровья: 1) физическое функционирование (ФФ), определяющее возможность выполнения различных физических нагрузок (от минимального самообслуживания до занятия спортом без ограничений); 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФ), отражающее способность к исполнению типичной для возраста и социальной принадлежности определенной физической нагрузки; 3) интенсивность боли (ИБ), которая может ограничить повседневную активность; 4) общее состояние здоровья (ОЗ), оценивающее субъективное своё состояние; 5) жизненная активность (ЖА), отражающая ощущение внутренней энергии, отсутствие усталости, желание энергичных действий; 6) социальное функционирование (СФ), определяющий способность к развитию, полноценному общению; 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭ), отражающее эмоциональный статус, влияние эмоций на повседневные занятия, отношение с окружающими; 8) психическое здоровье (ПЗ), выявляющая степень невротизации, склонность к депрессии, либо ощущение счастья, душевного спокойствия [100]. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Шкалы группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» (составляющие шкалы:

физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и «психологический компонент здоровья» (составляющие шкалы: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность) [330, 331]. Предусмотрена специальная система обработки баллов, защищенная авторскими правами [145].

В медицине традиционно опросник MOS SF-36 предназначен для определения КЖ при хронической патологии, поскольку содержит вопросы, характеризующие состояние больного в течение как минимум последних 4 недель. Специальных опросников, позволяющих оценить КЖ при острых состояниях, не существует. Мы предложили изменить формулировки некоторых вопросов опросника MOS SF-36, касающихся оценки своего состояния в течение последнего года (пункт 2) и за последние 4 недели (4-10 пункты) на оценку состояния в настоящее время. В частности, формулировки «были трудности», «были ограничены» заменить на «испытываете трудности», «ограничены»; «выполнили меньше» на «выполняете меньше»; «мешало» на «мешает»; «испытывали за последние 4 недели» на «испытываете в настоящее время». В связи с этим нами было получено удостоверение на рационализаторское предложение №2612 от 12.03.2013 г. «Модификация опросника исследования качества жизни MOS SF-36 для острых состояний» (соавторы Ю.В.Каракулова, О.А.Ерошина). Для обследования пациентов в катамнезе применялся оригинальный вариант.

2.6 Иммунологические исследования биологических жидкостей

Исследование серотонина в сыворотке периферической крови и ликворе.

Некоторые авторы [180] обоснованно считают, что количественное содержание серотонина в плазме крови может отражать активность трансмиттера синапсов головного мозга. В доказательство Oritz J. с соавт. [290] приводят отсутствие корреляций между уровнем серотонина плазмы и его содержанием в цельной крови. Если бы экстрацеллюлярный пул серотонина плазмы зависел от разрушения тромбоцитов, то указанная зависимость должна присутствовать. Т.о. предполагается относительная независимость пула серотонина плазмы крови от тромбоцитарного серотонина. Ингибиторы синтеза серотонина и соли лития, по результатам исследования Artigas F. и соавт. [162], быстро приводят к изменениям сывороточного серотонина, но не меняют тромбоцитарный; длительная же терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина приводит к эффекту снижения медиатора в тромбоцитах, а плазменный пул остается неизменным. Эти результаты дают возможность полагать, что серотонин плазмы способен быстро реагировать на различные воздействия (острые состояния) и отражать равновесие между пресинаптическими окончаниями и экстрацеллюлярной жидкостью; в то время как тромбоцитарный пул является более стабильным и в основном изменяется при хронических процессах. В дополнение к сказанному, та же группа авторов [306] у 35 относительно здоровых людей, перенесших небольшие хирургические операции, не имеющие неврологической или психической патологии, обнаружила прямую корреляционную связь ликворного и плазменного серотонина, а также серотонина цереброспиральной жидкости с его метаболитами в периферической крови. Поскольку в нашем исследовании принимали участие пациенты с остро возникшей патологией, целесообразно исследование именно сывороточного серотонина в сопоставлении с количественным содержанием изучаемого медиатора ликвора.

Серотонин в сыворотке крови и спинномозговой жидкости определяли при помощи метода иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «IBL Serotonin ELISA» [60]. У больного утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку. Забор ликвора в количестве 2-3 мл производили методом люмбальной пункции с соблюдением всех правил проведения процедуры согласно стандартным медицинским протоколам. Образцы центрифугировали при 1000 оборотах в течение 10 минут. Отделенную сыворотку хранили в эппендорфах при -20 градусах до постановки метода (не более 6 месяцев). Используемый нами набор Serotonin ELISA (IBL) применяется для проведения на твердофазном конкурентном варианте иммуноферментного анализа. На поверхности лунок планшета (твердой фазе) иммобилизованы молекулы антигена. Молекулы ацилированного серотонина, содержащиеся в стандартах, контролях и исследуемых образцах, и молекулы, иммобилизованные на твердой фазе, конкурируют за ограниченное число центров связывания специфических антител. После того, как реакция связывания достигнет равновесия, несвязавшиеся с твердой фазой антигены и комплексы «антиген-антитело» удаляют промывкой. Антитела, связавшиеся с иммобилизованным на твердой фазе антигеном, выявляют с помощью конъюгата – антител к IgG кролика, меченных пероксидазой. В качестве субстрата используют тетраметилбензидин. Интенсивность цветовой реакции измеряют при длине волны 450 нм. Количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывают по калибровочной кривой, построенной по известным концентрациям в стандартах и выражали в нг/мл [60, 248]. Полученные результаты сравнивали с показателями сывороточного серотонина здоровых лиц (контрольная группа) [60].

Иммунологическое исследование количественного содержания фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-10 в сыворотке крови и ликворе. Для объективизации выраженности патологических воспалительных процессов применялось определение количественного содержания ФНО в сыворотке и

ликворе, которое проводили при помощи тест-системы «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», а также определение интерлейкина-10 при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-10 в биологических жидкостях «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (ООО "Цитокин", Санкт-Петербург). Забор крови и ликвора, а также хранение материала проводили аналогично исследованию серотонина. Метод основан на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к ИЛ-10 и моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа. На первой стадии анализа образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах цитокин связывается с иммобилизованными антителами. Затем связавшийся цитокин последовательно взаимодействует с конъюгатами (стрептавидин с пероксидазой хрена), а затем количество связавшегося конъюгата определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена. Реакцию останавливают добавлением раствора стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце цитокина. Концентрацию цитокинов выражали числом пикограммов на 1 мл (пг/мл). Полученные результаты сравнивали с показателями сыворотки здоровых лиц контрольной группы [62, 63].

Поскольку процедура забора ликвора является инвазивной, требует соблюдения ограничительного режима, проводится строго по медицинским показаниям, после её проведения возможны осложнения, дезадаптирующие пациента (постпункционные головные боли, боли в месте проведения пункции), по этическим соображениям в нашем исследовании отсутствовала группа контроля для исследования серотонина и цитокинов спинномозговой жидкости. В качестве ориентировочных на контроль цифр использовали данные литературы: десятые или сотые доли единицы пг/мл для цитокинов [6, 72], 0,12 (0,02 - 2,52) нг/мл для серотонина [306].

Исследование нейротрофических факторов. Количественное определение нейротрофических факторов исследовалось в сыворотке крови, поскольку существует гипотеза, согласно которой содержание НТФ исследуемой биологической жидкости может отражать процессы их синтеза в ЦНС [242]. С этой целью использовали иммуноферментные наборы «Quantikine (Human BDNF)» для определения МНТФ и Beta-NGF ELISA Kit для ФРН. Тест-системы основаны на количественном иммуноферментном анализе сэндвичевого типа. Моноклональные антитела к нейротрофическому фактору наносятся в ячейку микропланшета. Стандарты и образцы вносятся в ячейки и присутствующий в них нейротрофический фактор связывается с антителами. Вторые антитела к фактору, меченные ферментом, вносятся в ячейки. Последующая промывка удаляет несвязанный конъюгат антител с ферментом, после чего в ячейки вносится раствор ферментного субстрата. Развитие окраски пропорционально количеству нейротрофического фактора. Цветную реакцию останавливают и считывают оптическую плотность ячеек. Полученные результаты выражались в пг/мл и сравнивали с данными контрольной группы [59].

Иммунологическое исследование сыворотки крови и ликвора проводилось на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» при непосредственной технической и консультативной помощи заведующей Шевченко Светланы Викторовны и врачей клинической лабораторной диагностики Ненашевой Ольги Юрьевны, Соснина Дмитрия Юрьевича, которым мы приносим искреннюю благодарность.

2.7. Лечение

Пострадавшие с УГМС при первичном осмотре были разделены методом конвертов (случайной выборки) на две группы для проведения открытого сравнительного рандомизированного исследования. Обе группы пациентов получали стандартный диагностический и терапевтический объем помощи, согласно медико-экономическим стандартам («Объемы диагностики и лечения больных с нейрохирургической патологией»), принятыми в Пермском крае в

2004 году [129]. Согласно приведенному документу, пострадавшие получали дегидратационную, обезболивающую, спазмолитическую терапию, витамины. По показаниям назначались антибактериальные и противосудорожные препараты. При этом первая группа (n=30 человек) отличалась от второй (n=30 человек) только приемом концентрата низкомолекулярных биологически активных нейропептидов церебролизин, (производитель "ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ", Австрия), который назначался в инъекционной форме в дозе 10,0 мл внутривенно струйно в течение 10 дней. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту. Кроме того, как показано в таблице 2.7.1, группы пострадавших не отличались также и по уровню образования, семейному положению, способу получения травмы.

Таблица 2.7.1. Анамнестическая характеристика пострадавших 1 и 2 групп

Показатель	1 группа	2 группа	Достоверность различий (p)
Средний возраст	33,0 [29,0; 43,0]	37,0 [27,0; 51,5]	p=0,27
Пол (мужчины)	22	26	p=0,76
Пол (женщины)	8	4	p=0,76
Образование (неоконченное среднее)	2	3	p=0,60
Образование (высшее)	4	5	p=0,60
Образование (неоконченное высшее)	3	4	p=0,60
Образование (среднее)	21	19	p=0,60
Состоящие в браке	11	15	p=0,07
Вид травмы (ДТП)	7	6	p=0,76
Вид травмы (бытовая)	9	10	p=0,76
Вид травмы (криминальная)	5	5	p=0,76
Вид травмы (падение)	8	7	p=0,76
Вид травмы (производственная)	1	2	p=0,76
Первичная/вторичная	28/2	28/2	

Необходимо уточнить, что у церебролизина не существует международное непатентованное название (МНН), так как в его составе нельзя выделить основное активное действующее вещество, благодаря которому наблюдаются его терапевтические эффекты [139]. МНН прежде всего имеют синтетические вещества, тогда как церебролизин имеет биологическое происхождение. Поэтому в дальнейшем в работе использовалось официальное торговое название препарата.

2.8. Контрольная группа

Контрольная группа состояла из когорты относительно здоровых 10 (66,6%) мужчин и 5 (33,3%) женщин ($n=15$ человек), не имевших ЧМТ в анамнезе. Средний возраст лиц контрольной группы составил 36,0 [28,0; 46,0] лет. Критериями включения в группу контроля помимо отсутствия указаний на перенесенную травму являлись: отсутствие жалоб на состояние здоровья, возраст от 18 до 64 лет, отсутствие клинических признаков соматических, неврологических и психических заболеваний. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическим стандартом пересмотренного варианта Хельсинской декларации 2002 г. по проведению биомедицинских исследований на людях. У здоровых лиц группы контроля изучен когнитивный, эмоциональный, вегетативный статус, качество жизни, а также определялось количественное содержание серотонина, цитокинов, нейротрофических факторов сыворотки крови, взятой из кубитальной вены.

2.9 Статистическая обработка материалов

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение медианы (Me) и квартилей ($Q_1; Q_2$)). Для сравнения групп в работе использовались непараметрические методы, поскольку они могут применяться в случае любых распределений количественных или

порядковых признаков и являются устойчивыми к высокой вариабельности данных, в том числе в малых выборках [114]. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями двух независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, при сравнении парных случаев – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена с учетом достоверности (p). При $p < 0,05$ различия считались достоверными [92, 115].

Глава 3. Неврологический статус и данные нейровизуализации пациентов ушибом головного мозга

3.1 Неврологический статус пациентов ушибом головного мозга в остром периоде до лечения

При поступлении в нейрохирургическое отделение пациенты основной группы предъявляли жалобы, характерные для острого периода ЧМТ соответствующей степени тяжести (рисунок 3.1.1). Практически у всех имели место головные боли (97%), координаторные нарушения (92%), дисмнестические расстройства (84%), головокружение (64%), утрата сознания в момент травмы от нескольких секунд до 2-3 часов (68%), тошнота (53%), двоение (11%), нарушение чувствительности в конечностях (23%), слабость в конечностях (34%), нарушение речи (15%).

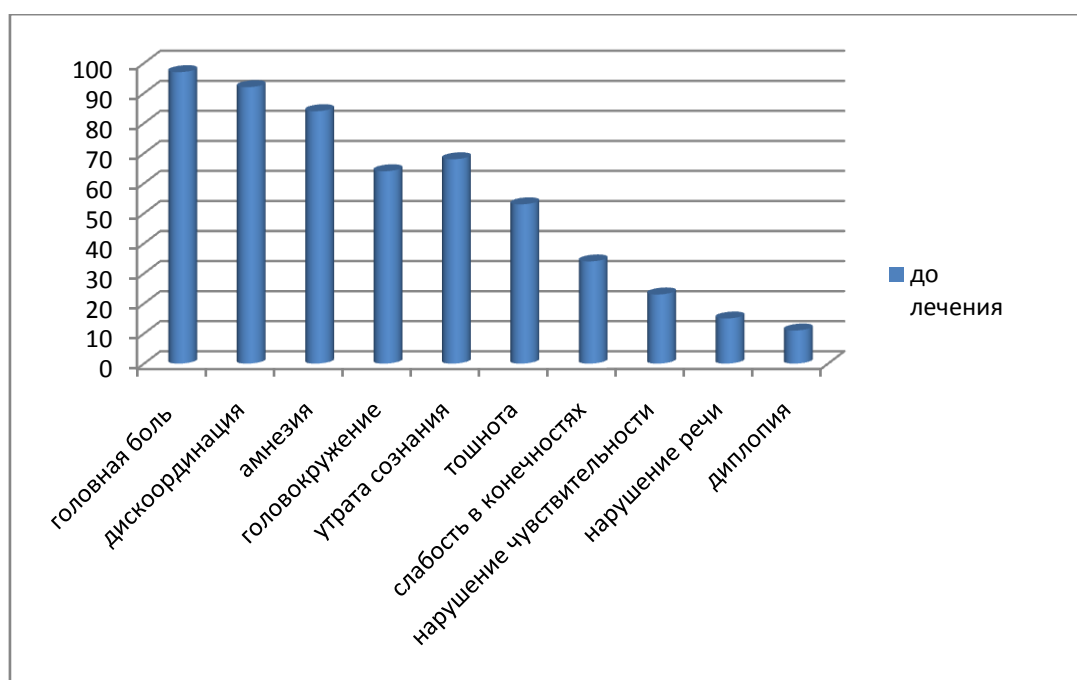


Рисунок 3.1.1. Основные жалобы пострадавших ушибом головного мозга в остром периоде при поступлении (n=120).

При объективном обследовании по ШКГ среднее значение составило 15 [15,0; 15,0] баллов. У больных СГМ и УГМЛ данный показатель оказался 15 [15,0; 15,0] баллов без значимого различия между собой, УГМС - 15 [14,0; 15,0]

баллов ($p=0,03$ по отношению к СГМ и $p=0,01$ по отношению к УГМЛ). Статистически значимые различия с контролем отмечались лишь в группе УГМС ($p=0,02$). При балльной оценке неврологического статуса по шкале NIHSS самые высокие показатели закономерно отмечались в группе УГМС – 5,0 [4,0; 6,0] баллов, $p=0,00001$ по отношению к контролю (0,0 [0,0; 0,0]), $p=0,00001$ по отношению к СГМ и $p=0,0001$ по отношению к УГМЛ. У пострадавших УГМЛ количество баллов по шкале NIHSS составило 3,0 [2,0; 4,0] балла, СГМ – 1,0 [0,0; 2,0] балл, что достоверно ($p=0,0001$) отличало данные виды легкой ЧМТ между собой. Разумеется, имели место и качественные различия неврологических синдромов у пациентов ЧМТ различной степени тяжести (таблица 3.1.1). Так, менингеальные синдромы, очаговая неврологическая симптоматика не встречались у пациентов группы сравнения.

Из всей обследованной когорты пациентов выраженную зависимость от окружающих продемонстрировали, согласно полученным результатам по шкале Bartell, 10 больных УГМС, умеренную – 42 пациента (38 человек с УГМС и 4 – УГМЛ), легкую – 17 пострадавших. Полную независимость в сфере повседневной жизнедеятельности отметили 77 больных: все пострадавшие в группе сравнения, 22 в группе УГМЛ, 25 в группе УГМС. Таким образом, наибольшую способность к самообслуживанию по шкале Bartell продемонстрировали пациенты СГМ: 100,0 [100,0; 100,0] баллов, что не отличалось от контроля. У пострадавших УГМЛ и УГМС показатели составили 100,0 [95,0; 100,0] баллов и 90,0 [70,0; 100,0] баллов соответственно с достоверными различиями между группами и контролем (таблица 3.1.2).

При проведении корреляционного анализа показателей неврологического статуса пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести (таблица 3.1.3) выявилась отрицательная корреляционная зависимость балльной оценки (по NIHSS) и степени нарушения сознания по ШКГ ($p=0,00005$), а также шкалой Bartell ($p=0,0001$). Показатели ШКГ в свою очередь прямолинейно зависели от способности к самообслуживанию ($p=0,00001$).

Таблица 3.1.1. Неврологические синдромы у пациентов ЧМТ различной степени тяжести

Неврологический симптом	СГМ (n=30)	УГМЛ (n=40)	УГМС (n=80)
Горизонтальный нистагм	23	29	61
Неустойчивость в позе Ромберга	28	36	71
Дисметрия	25	37	78
Менингеальные симптомы	-	18	64
Анизорефлексия продольной оси	11	25	39
Дизартрия	-	2	9
Нарушения чувствительности	-	16	35
Центральный гемипарез	-	3	26
Ослабление конвергенции	19	25	44

Таблица 3.1.2. Статистическая значимость различий индекса Bartell у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Жирным шрифтом выделены достоверно значимые результаты

Манна-Уитни U критерий (Статистика - .sta) По перем. ВИД_ЧМТ Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$			
	Контроль	СГМ	УГМЛ
Контроль	1,000000	1,000000	0,002
СГМ	1,000000	1,000000	0,005
УГМЛ	0,002	0,005	1,000000
УГМС	0,00002	0,00001	0,00008

Таблица 3.1.3. Корреляционная зависимость показателей неврологического статуса у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика - .sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$			
	ШКГ	NIHSS	ИНДЕКС_Б
ШКГ	1,000000	-0,495020	0,586372
NIHSS	-0,495020	1,000000	-0,742782
ИНДЕКС_Б	0,586372	-0,742782	1,000000

Таким образом, полученные нами данные подтверждают общеизвестный факт зависимости выраженности общемозговой и очаговой неврологической симптоматики (степени тяжести полученной травмы) и способности к самообслуживанию и мобильности. Балльная оценка по шкалам NIHSS и Bartell является объективным критерием степени тяжести мозгового повреждения в остром периоде ЧМТ.

3.2 Результаты дополнительных методов исследования в остром периоде ушиба головного мозга до лечения

Всем пациентам при поступлении проводилась ЭХО-энцефалоскопия, рентгенография черепа в 2-х проекциях, по показаниям КТ головного мозга и люмбальная пункция.

При проведении ЭХО-ЭС практически у всех пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести отсутствовали патологические изменения. Рентгенография черепа у 78 обследованных с УГМ (рисунок 3.2.1) выявила переломы лобной (8 пострадавших), теменной (11 пациентов), височной (14 больных), затылочной кости (30 случаев). У 4 больных имело место сочетание переломов височной и теменной костей, у 2 – лобной и теменной. Перелом височной и затылочной кости с переходом на основание черепа

зарегистрирован соответственно у 4 и 3 пациентов. В 2 случаях УГМС имел место изолированный перелом основания черепа. Наличие /отсутствие перелома не оказывало влияния на выраженность неврологической симптоматики и способности к самообслуживанию, являясь одним из факторов определения степени тяжести ЧМТ (в частности, СГМ и УГМЛ).



Рисунок 3.2.1. Локализация переломов свода и основания черепа у больных ушибом головного мозга (количество случаев).

У всех пациентов УГМС при КТ-исследовании головного мозга были обнаружены контузионные очаги размерами от 2 до 50 мм в диаметре, составив в среднем 9,0 [2,0; 16,0] мм. В большинстве своем очаги локализовались (рисунок 3.2.2) в лобной доле (43,75% случаев, $n=35$), височной доле (21,2% случаев, $n=17$), лобно-височной (15% случаев, $n=12$) области. У 7 пострадавших (8,7% пациентов) контузионный очаг локализовался в теменной доле. Наличие КТ-изменений в нескольких долях и мозолистом теле отмечалось в единичных случаях.

В равном соотношении локализация очагов контузии оказалась в зависимости от полушарий (рисунок 3.2.3): у 24 (30%) пострадавших контузионные очаги были расположены в левом, у 28 (35%) - в правом полушарии, и в 28 (35%) случаях отмечено двустороннее повреждение.

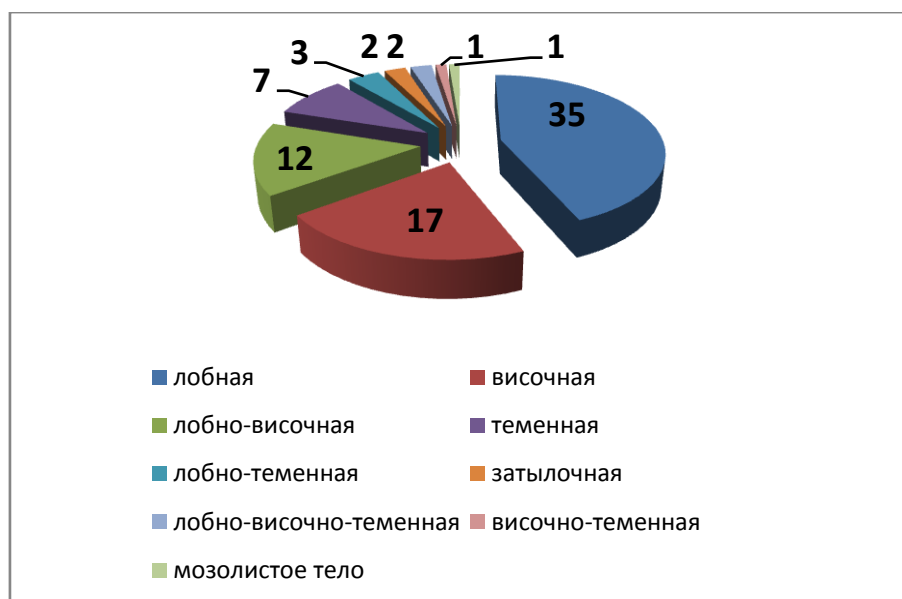


Рисунок 3.2.2. Локализация контузионных очагов в различных долях головного мозга у больных ушибом головного мозга (количество случаев).

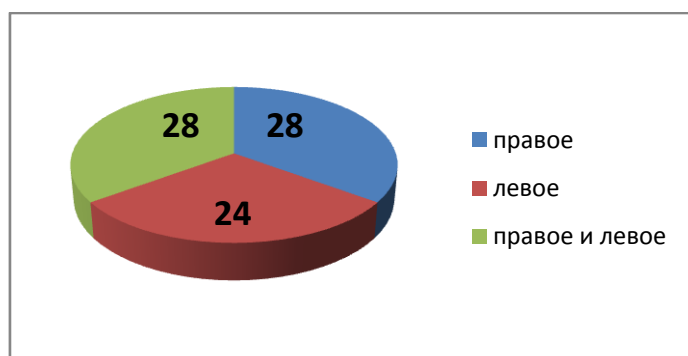


Рисунок 3.2.3. Локализация контузионных очагов в полушариях головного мозга (количество случаев).

Количество очагов повреждения мозговой ткани, выявленных при томографическом исследовании, в основном соответствовало 1 (40% случаев, $n=32$) или 2 (38,7%, $n=31$), как показано на рисунке 3.2.4. В 16,2% ($n=13$) случаев при визуализации констатировались множественные контузионно-геморрагические очаги и у 4 пациентов (5% случаев) – 3 очага.

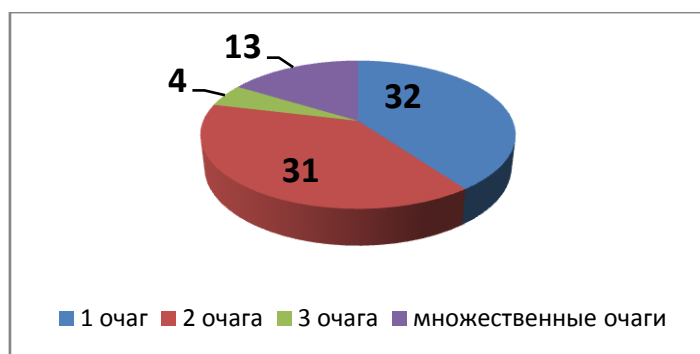


Рисунок 3.2.4. Количество контузионных очагов у больных ушибом головного мозга.

Практически у всех пострадавших УГМС имело место субарахноидальной кровоизлияние, выявленное при КТ-исследовании и/или при проведении люмбальной пункции.

С помощью непараметрических методов статистики выявлена линейная прямая корреляционная зависимость количества контузионных очагов и степени выраженности неврологической симптоматики по NIHSS ($r = 0,27$, $p=0,04$). Количество очагов ушиба оказывало отрицательное (обратная корреляционная зависимость, $r = - 0,33$, $p=0,02$) влияние на способность к самообслуживанию. Необходимо отметить, что достоверность различий тяжести клинического проявления по NIHSS отсутствует в группах пациентов, имеющих 1 и 2 контузионных очага ($p=0,88$). Статистическая разница при сравнении групп появляется при наличии 3 ($p=0,01$) и более ($p=0,005$) очагов. Способность к самообслуживанию объективно ниже у лиц, имеющих множественные очаги по отношению к пострадавшим, у которых визуализирован 1 очаг. В остальных группах по шкале Bartell отличий не констатировано. Абсолютные показатели по шкалам, отражающим степень выраженности неврологического дефицита, приведены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1. Абсолютные показатели по шкалам NIHSS и Bartell в зависимости от количества контузионных очагов у больных ушибом головного мозга

Количество контузионных очагов	1	2	3	Множественные
Показатели по шкале NIHSS (баллы)	4,0 [4,0; 5,0]	5, 0 [4,0; 6,0]	6,0 [5,5; 6,5]	6,0 [6,0; 6,0]
Показатели по шкале Bartell (баллы)	92,0[85,0; 100,0]	85,0 [70,0; 100,0]	80,0 [72,5; 87,5]	60,0[60,0; 70,0]

При анализе других характеристик контузионных очагов выяснилось, что локализация и размер очага, а также сторона полушарного поражения в группе УГМС не определяли выраженность неврологического дефицита. В большинстве случаев проведенного исследования наличие 1 или 2 очагов повреждения мозговой ткани при ушибе головного мозга средней степени тяжести не оказывали существенного влияния на количество и тяжесть клинических проявлений. В качестве примера сказанному приводим клиническое наблюдение.

Клинический пример 1. Пострадавшая А., 56 лет (медицинская карта стационарного больного № 652), поступила в нейрохирургическое отделение с жалобами на головные боли, головокружение, чувство тошноты. Травма бытовая (падение в ванной комнате, ударилась головой о ванну), сознание не теряла, однократная рвота. Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Дыхание, гемодинамика стабильные, артериальное давление 150/80 мм рт.ст. Пациентка в сознании, несколько дезориентирована. На вопросы отвечает верно. Менингеальных симптомов нет.

Зрачки равные, нистагма нет, ослаблена конвергенция. Лицо симметричное. Объем движений в конечностях не нарушен, сухожильные рефлексy равны, патологических рефлексов нет. В позе Ромберга не устойчива, пальце-носовую пробу выполняет с интенцией. Чувствительных расстройств не выявлено. Боли мягких тканей затылочной области, кровоподтеки в области лба. На рентгенограммах черепа в 2-х проекциях травматических повреждений не выявлено. Эхо-ЭГ без смещения срединных структур. Количество баллов по шкале Глазго – 15, по шкале неврологического дефицита – 3, способность к самообслуживанию по Bartell оценена в 100 баллов. На следующий день после поступления при КТ-исследовании в базальных отделах левой лобной доли выявлен контузионно-геморрагический очаг до 18 мм, в лобно-теменной области справа субдуральная гематома до 2-5 мм, признаки субарахноидального кровоизлияния.

Диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Субдуральная гематома справа.

Резюме. При поступлении в стационар пострадавшей А. на основании неврологического статуса и данных рентгенографии и ЭХО-ЭГ был установлен диагноз сотрясения головного мозга. При последующей нейровизуализации выявлены объективные признаки контузионного повреждения головного мозга, соответствующие диагностическим критериям ушиба головного мозга средней степени тяжести. Данный клинический случай иллюстрирует несоответствие неврологической симптоматики и степени тяжести полученной травмы по современной классификации. Таким образом, в остром периоде ушиба головного мозга тяжесть полученной ЧМТ определяет не только наличие контузионных очагов, но и их количество.

3.3 Неврологический статус и данные нейровизуализации пациентов ушибом головного мозга в остром периоде после лечения

Как было указано ранее, пациенты УГМС, рандомизированные для деления на 1 и 2 группы в зависимости от получаемого лечения не отличались друг от друга по полу, возрасту, семейному положению, виду травмы (таблица 2.7.1). Сравнительный анализ показателей шкал, отражающих выраженность неврологического статуса, также не выявил разницы между группами (таблица 3.3.1.). Компьютерно-томографические характеристики контузионных очагов в 1 и 2 группах не отличались по локализации ($p=0,9$), размеру ($p=0,1$), количеству ($p=0,19$) и стороне поражения ($p=0,1$).

Таблица 3.3.1. Показатели ШКГ, NIHSS, Bartell в 1 и 2 группах до лечения

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	Статистическая значимость различий между группами (p)
ШКГ (баллы)	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [13,0; 15,0]	0,05
NIHSS (баллы)	4,0 [4,0; 5,0]	4,5 [3,0; 6,0]	0,7
Индекс Бартел (баллы)	95,0 [80,0; 100,0]	87,5 [70,0; 100,0]	0,1

После курса стационарного лечения пациенты ушибом головного мозга отметили уменьшение головных болей, головокружения, увеличение силы в конечностях, уменьшение тошноты, координаторных расстройств, улучшение общего самочувствия. Как видно из рисунка 3.3.1, полностью регрессировали нарушения речи и диплопия, практически никто не предъявлял жалобы на утрату сознания.

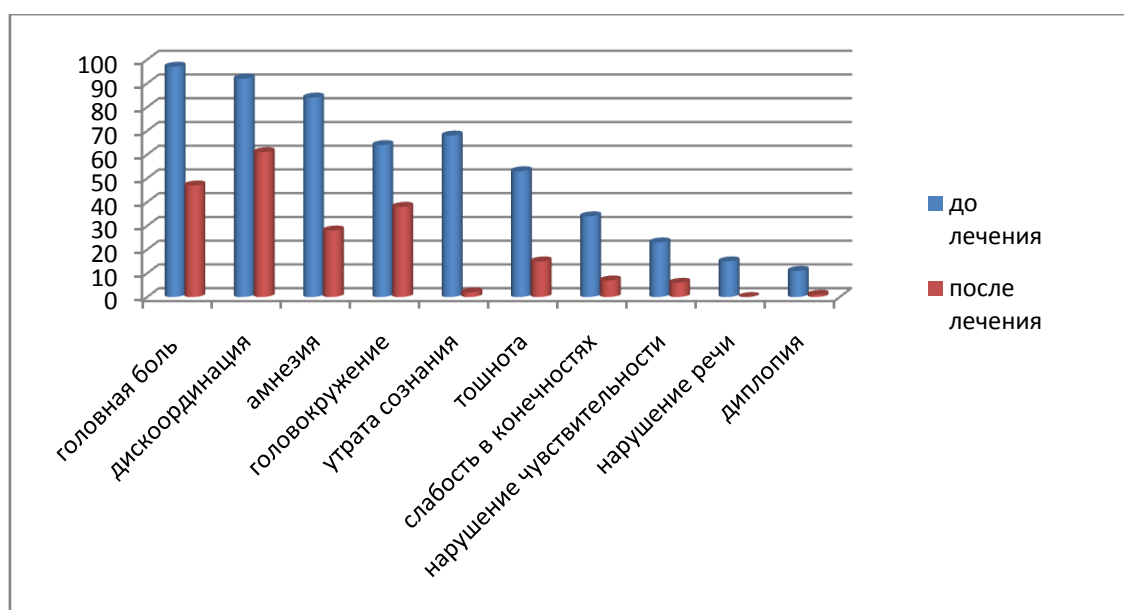


Рисунок 3.3.1. Динамика жалоб больных ушибом головного мозга после лечения (% случаев).

Анализируя динамику у пострадавших в зависимости от получаемого лечения (таблица 3.3.2), следует отметить практически одинаковое уменьшение количественного соотношения жалоб в обеих группах.

Таблица 3.3.2. Основные жалобы пациентов 1 и 2 групп до и после лечения

Предъявляемые жалобы	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Головная боль	30	11	30	12
Координаторные нарушения	27	14	26	12
Дисмнестические расстройства	29	9	28	18
Утрата сознания в момент травмы	30	0	29	0
Головокружение	25	7	24	8
Слабость в конечностях	18	2	16	6
Нарушение чувствительности	15	3	17	2
Нарушение речи	6	0	4	0
Двоение	8	0	7	1

Исключение составляет более выраженный регресс дисмнестических расстройств и слабости в конечностях у пациентов 1 группы. У большинства пациентов после лечения отмечен регресс очаговой неврологической симптоматики (таблица 3.3.3).

Почти у трети обследованных УГМ продолжали сохраняться координаторные расстройства, в 20% случаев отмечались анизорефлексия и ослабление конвергенции. Необходимо отметить, что сохраняющиеся симптомы центрального гемипареза проявляли себя остаточными явлениями и имели тенденцию к регрессу. Поскольку слабость в конечностях (см. жалобы) не подтверждалась объективными признаками пареза, она рассматривалась в рамках астенического синдрома. Чувствительные нарушения носили в основном функциональный характер, характеризовались ощущением онемения в верхних или нижних конечностях, кончиках пальцев или в местах повреждения мягких тканей.

Таблица 3.3.3. Динамика неврологических симптомов у пациентов ушибом головного мозга до и после лечения

Неврологический симптом	До лечения (n=120)	После лечения (n=120)
Горизонтальный нистагм	90	17
Неустойчивость в позе Ромберга	107	38 (31,6%)
Дисметрия при выполнении координаторных проб	115	27 (22,5%)
Менингеальные симптомы	82	18
Анизорефлексия продольной оси	64	25 (20,8%)
Дизартрия	11	1
Нарушения чувствительности	29	12
Страбизм	17	0
Центральный гемипарез	28	3
Ослабление конвергенции	69	25 (20,8%)

Оценив динамику неврологической симптоматики пострадавших 1 и 2 групп (таблица 3.3.4), пришли к выводу об отсутствии значимых отличий между ними. После курса проведенной терапии в обеих группах практически отсутствовали очаговые неврологические симптомы, но у половины пациентов сохранялись координаторные расстройства. Несмотря на то, что и в 1 и во 2 группах после лечения присутствовали менингеальные симптомы, выраженность их была небольшой, ограничиваясь в основном ригидностью затылочных мышц.

Таблица 3.3.4. Динамика неврологических симптомов пациентов 1 и 2 групп до и после лечения

Неврологические симптомы	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Горизонтальный нистагм	26	2	24	3
Неустойчивость в позе Ромберга	27	14	26	13
Дисметрия при выполнении координаторных проб	29	8	28	9
Менингеальные симптомы	30	4	29	5
Анизорефлексия	25	3	24	2
Центральный гемипарез	18	0	16	1
Нарушение чувствительности	15	3	17	4
Дизартрия	4	0	3	0
Ослабление конвергенции	24	9	26	11
Страбизм	8	0	9	0

У 52 (у 27 человек 1 группы и 25 больных 2 группы) пациентов, имевших контузионные очаги, проведено повторное КТ-исследование, которое выявило положительную динамику в виде трансформации и уменьшения размеров

очагов с 9,0 [2,0; 16,0] до 7,5 [2,0; 13,0] мм, регресса признаков САК и геморрагического пропитывания (у всех обследованных), уменьшение отека головного мозга без существенных отличий в группах.

Балльная оценка неврологического статуса по шкале NIHSS у всех больных УГМ после лечения составила 1,0 [0,0; 4,0]; что достоверно ($p=0,0003$) ниже относительно исходных показателей - 5,0 [4,0; 6,0] - рисунок 3.3.2.

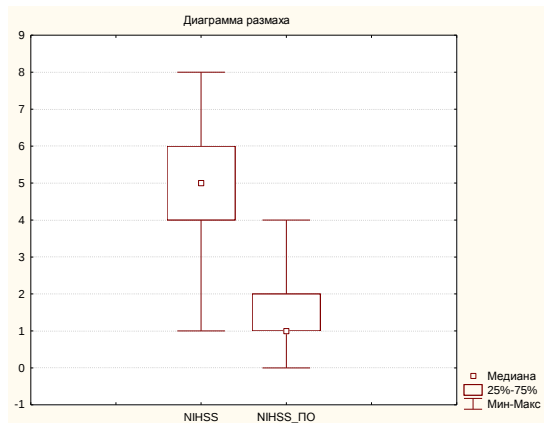


Рисунок 3.3.2. Динамика суммарной оценки неврологического статуса по шкале NIHSS до и после лечения у больных УГМ.

Способность к самообслуживанию по Bartell после лечения в группе всех пострадавших увеличилась ($p=0,0001$) от 90,0 [35,0;100,0] до 100,0 [100,0;100,0] баллов (рисунок 3.3.3). После проведенной терапии все пациенты оценили свое состояние как полностью независимое от окружающих.

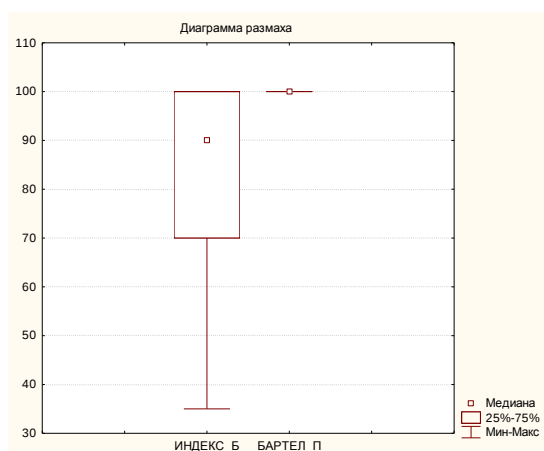


Рисунок 3.3.3. Динамика балльной оценки по шкале Bartell у больных УГМ до и после лечения.

Количественные оценки неврологического статуса в 1 и 2 группах представлены в таблицах 3.3.5 и 3.3.6, где также продемонстрированы статистически значимые отличия от показателей, полученных до лечения.

Таблица 3.3.5. Динамика показателей балльной оценки неврологического статуса и способности к самообслуживанию больных УГМ в 1 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
ШКГ (баллы)	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	0,1
NIHSS (баллы)	4,5 [4,0; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,00001
Индекс Бартел (баллы)	95,0[80,0;100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,009

Таблица 3.3.6. Динамика показателей балльной оценки неврологического статуса и способности к самообслуживанию больных УГМ во 2 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
ШКГ (баллы)	15,0 [13,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	0,002
NIHSS (баллы)	4,5 [3,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,000001
Индекс Бартел (баллы)	87,5[70,0;100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,00005

По отношению к показателям шкал здоровых лиц в обеих группах, несмотря на положительную динамику, после лечения сохранялось отличие суммарной

оценки неврологического статуса по NIHSS ($p=0,0001$ в первой и $p=0,0002$ во второй группе). По ШКГ и способности к самообслуживанию (Barthell) данные обеих групп УГМ после проведенной терапии не отличались от контроля.

Сравнивая показатели обеих групп, можно отметить однонаправленную динамику изменений: результаты после лечения практически по всем шкалам статистически отличаются от изначальных, приближаясь к контролю и не имея отличий между собой (таблица 3.3.7).

Таблица 3.3.7. Статистическая значимость отличий показателей 1 и 2 групп оценки неврологического статуса и способности к самообслуживанию больных УГМ после лечения

шкала	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
ШКГ (баллы)	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	1,0
NIHSS (баллы)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,7
Индекс Бартел (баллы)	100,0[100,0;100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,3

Таким образом, по данным клинического и визуализационного КТ-обследования, у всех пациентов после лечения отмечена положительная динамика в виде регресса объективной неврологической симптоматики и КТ-признаков повреждения головного мозга независимо от получаемого в острый период консервативного лечения. В группе пациентов, принимавших нейротрофическую терапию, в динамике отмечается уменьшение (по сравнению со 2 группой) выраженности таких субъективных ощущений как слабость в конечностях и нарушение памяти.

3.4. Неврологический статус пациентов ушибом головного мозга в катамнезе

Основными жалобами пациентов 1 и 2 групп через 15-18 месяцев после острого периода были головная боль, быстрая утомляемость, неустойчивость при ходьбе, головокружение при перемене положения тела, нарушение памяти, повышенная раздражительность. Необходимо отметить, что в 1 группе пострадавших, которые в остром периоде принимали нейротрофическую терапию, реже встречались указания на общую слабость и нарушение памяти (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1. Наиболее часто предъявляемые жалобы пациентов УГМ в катамнезе (количество случаев)

Предъявляемые жалобы	1 группа (n=24)		2 группа (n=22)	
	Острый период	Катамнез	Острый период	Катамнез
Головная боль	24	8	22	12
Неустойчивость при ходьбе	22	4	21	6
Нарушение памяти	24	3	22	11
Головокружение	24	5	22	7
Общая слабость	24	3	22	14
Повышенная раздражительность	-	5	-	9
Эпилептические пароксизмы	1	0	0	0

Суммарный балл оценки неврологического статуса по шкале NIHSS составил и в 1 и во 2 группах 0,0 [0,0; 1,0] баллов, приблизившись по

статистическому значению к контрольной группе ($p=0,05$). При детальном анализе в неврологическом статусе у всех пострадавших, независимо от получаемого в остром периоде лечения, с одинаковой частотой (таблица 3.4.2) выявлялись умеренно выраженная неустойчивость в позе Ромберга, ослабление конвергенции, легкая дисметрия при выполнении координаторных проб, анизорефлексия.

Таблица 3.4.2. Неврологические симптомы у пациентов УГМ в катамнезе (количество случаев)

Неврологический симптом	1 группа (n=24)	2 группа (n=22)
Горизонтальный нистагм	-	-
Неустойчивость в позе Ромберга	9	11
Дисметрия при выполнении координаторных проб	2	3
Менингеальные симптомы	-	-
Анизорефлексия продольной оси	4	3
Дизартрия	-	-
Нарушения чувствительности	-	-
Страбизм	-	-
Центральный гемипарез	-	-
Ослабление конвергенции	5	6

Все пострадавшие УГМ без исключения в отдаленном периоде были способны к самообслуживанию, что объективизировалось оценкой по шкале Bartell по 100,0 [100,0; 100,0] баллов в обеих группах, как у здоровых лиц.

КТ головного мозга в отдаленном периоде больным, находящимся под нашим наблюдением, проводилось строго по показаниям 19-ти пациентам. Во всех случаях отсутствовала отрицательная КТ-динамика. На месте контузионных очагов регистрировались гиподенсивные гомогенные зоны, в 7-

ми случаях (3 человека из 1 группы и 4 –из 2-й) определялось умеренно выраженное увеличение боковых желудочков.

Таким образом, в катамнезе УГМ средней степени тяжести, независимо от проводимого в острый период лечения, наблюдается регресс очаговой неврологической симптоматики и однотипные трансформации контузионных очагов, сопровождающиеся в ряде случаев гидроцефалией легкой или умеренной степени выраженности.

Глава 4. Эмоциональный и вегетативный статус у пациентов ушибом головного мозга

4.1 Эмоциональный и вегетативный статус больных ушибом головного мозга в остром периоде до лечения

При обследовании пациентов ЧМТ в остром периоде обращает на себя внимание наличие психовегетативного синдрома, который чаще всего, как представлено на рисунке 4.1.1, клинически проявлялся в виде подавленности настроения (74%, $n=111$), повышенной утомляемости (68%, $n=109$), раздражительности (54%, $n=81$), сонливости (66%, $n=99$), чувством тревоги за состояние собственного здоровья (45,3%, $n=68$). Характерно, что указанные жалобы предъявляются пострадавшими независимо от тяжести полученной травмы.

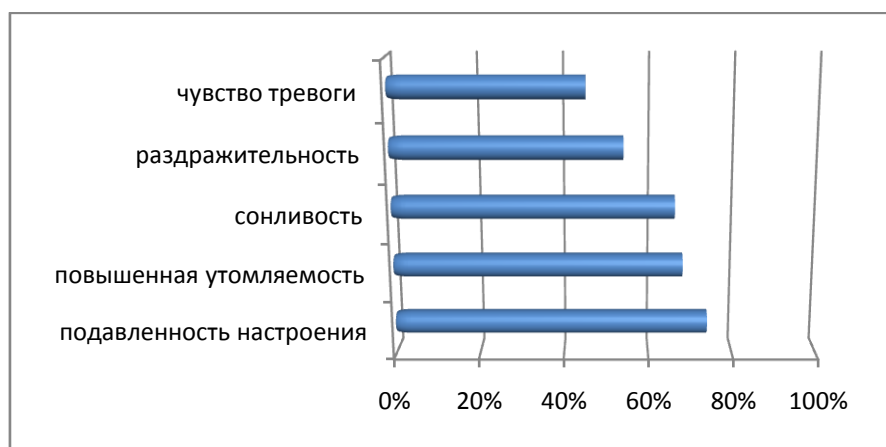


Рисунок 4.1.1. Наиболее частые жалобы эмоционального плана пострадавших ЧМТ легкой и средней степени тяжести (% случаев).

Объективизация эмоционально-вегетативных изменений при помощи тестов-опросников выявила следующие результаты. Суммарный балл по тесту Спилбергера-Ханина у всех пострадавших продемонстрировал высокий уровень реактивной - 46,0 [40,0; 54,0] ($p=0,0001$ по отношению к группе контроля, рисунок 4.1.2) и средний уровень личностной 38,0 [33,0; 44,0], не отличающийся от здоровых ($p=0,06$), тревожности (рисунок 4.1.3).

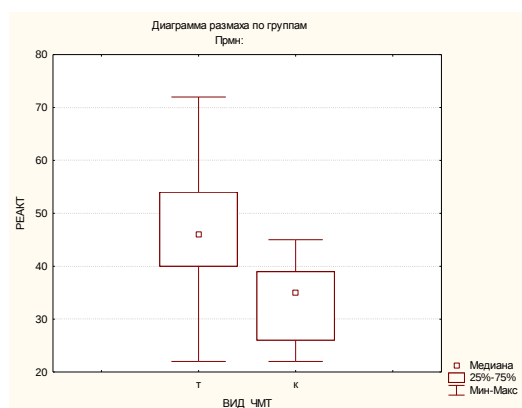


Рисунок 4.1.2. Суммарный балл реактивной тревожности у пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести (на рисунке «т») по сравнению с контролем (на рисунке «к»).



Рисунок 4.1.3. Суммарный балл личностной тревожности у пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести (на рисунке «т») по сравнению с контролем (на рисунке «к»).

В зависимости от вида полученной травмы результаты распределились следующим образом (таблица 4.1.1). Значимых отличий суммарных баллов реактивной тревожности между группой сравнения, УГМЛ и УГМС не получено, имелась статистическая разница лишь с группой относительно здоровых лиц, что наглядно представлено на рисунке 4.1.4. Показатели личностной тревожности не имели значимых отличий ни в одной из групп (рисунок 4.1.5).

Таблица 4.1.1. Показатели реактивной и личностной тревожности у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде

	Контроль (n=15)	СГМ (n=30)	УГМЛ (n=40)	УГМС (n=62)
Реактивная тревожность (баллы)	35,0 [26,0; 39,0]	46,0 [38,0; 54,0]*	45,0 [40,0; 51,0]*	45,0 [41,0; 54,0]*
Личностная тревожность (баллы)	34,0 [29,0; 42,0]	37,0 [31,0; 44,0]	38,0 [33,0; 41,0]	38,0 [35,0; 48,0]

* - Статистическая значимость различий с группой контроля

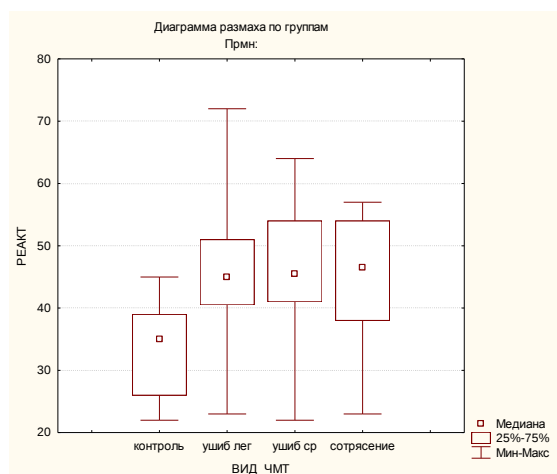


Рисунок 4.1.4. Диаграмма размаха значений реактивной тревожности у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

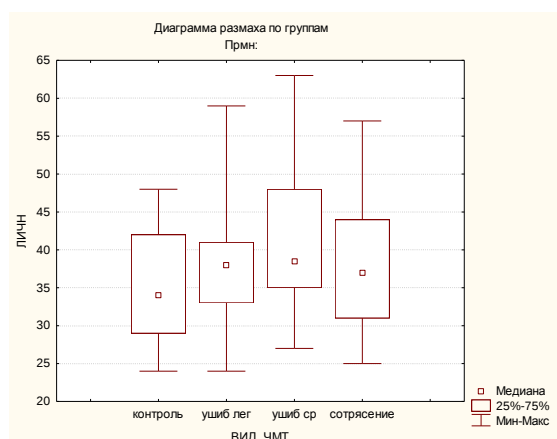


Рисунок 4.1.5. Диаграмма размаха значений личностной тревожности у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Оценка уровня депрессии по шкале Монтгомери–Асберг в среднем у всех обследованных пациентов составила 9,0 [6,0; 14,0] баллов, что не соответствует клинически выраженной депрессии, но отличается от контроля - 3,0 [2,0; 5,0] балла, $p=0,0001$. Детальный анализ в зависимости от групп не выявил статистической разницы между больными ЧМТ различной степени тяжести (таблица 4.1.2, рисунок 4.1.6).

Таблица 4.1.2. Уровень депрессии по шкале Монтгомери-Асберг у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести

	Контроль (n=15)	СГМ (n=30)	УГМЛ (n=40)	УГМС (n=62)
Монтгомери-Асберг (баллы)	3,0 [2,0; 5,0]	8,5[4,0; 13,0]*	9,0[5,5;14,0]*	12,0[6,0;15,0]*

* - Статистическая значимость различий с группой контроля

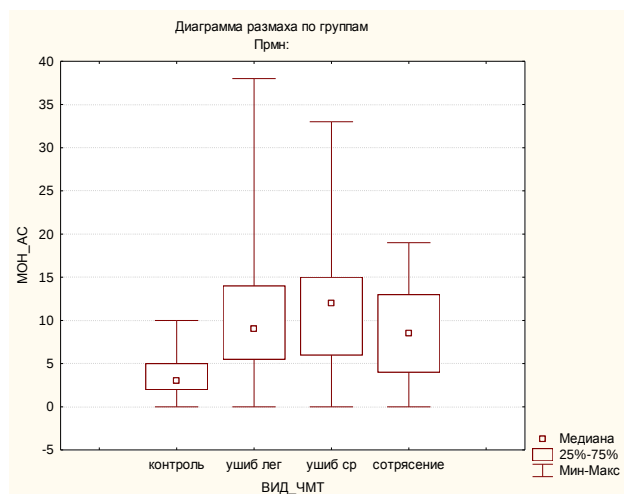


Рисунок 4.1.6. Диаграмма размаха значений уровня депрессии по шкале Монтгомери-Асберг у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Усредненные значения по шкале HADS у всех больных составили 5,0 [3,0; 9,0] баллов по субшкале тревоги ($p=0,0004$ по отношению к контролю - 2,0 [1,0; 4,0] балла) и 5,0 [3,0; 7,0] баллов по субшкале депрессии ($p=0,01$ в сравнении со

здоровыми лицами - 3,0 [2,0; 4,0] балла). Эти показатели в среднем соответствуют границам нормы, хотя и отличаются от контроля. При рассмотрении скрининговой оценки тревоги и депрессии по HADS в зависимости от степени тяжести травмы выявлены следующие результаты (цифровые данные представлены в таблице 4.1.3).

Таблица 4.1.3. Значения шкалы HADS у больных ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде

	Контроль (n=15)	СГМ (n=30)	УГМЛ (n=40)	УГМС (n=62)
Госпитальная шкала тревоги (баллы)	2,0 [1,0; 4,0]	5,0 [3,0; 8,0]*	5,0 [3,0; 7,0]*	6,5[3,0;10,0]*
Госпитальная шкала депрессии (баллы)	3,0 [2,0; 4,0]	3,5[1,0; 5,0] ×	6,0[4,0;7,0] × *	5,0[3,0; 9,0] * ×

× - Статистическая значимость различий между группами ЧМТ

* - Статистическая значимость различий с контролем

Из данных таблицы следует, что по субшкале тревоги значимых различий показателей между группами не получено, что более наглядно продемонстрировано на рисунке 4.1.7.

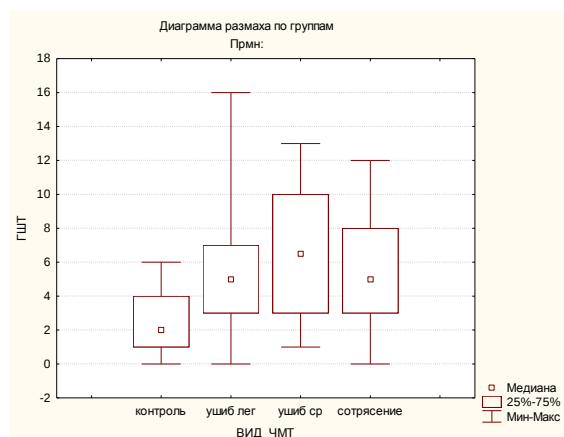


Рисунок 4.1.7. Диаграмма размаха значений уровня тревоги по шкале HADS у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Балльная оценка по госпитальной субшкале депрессии оказалась статистически выше у пострадавших ушибом головного мозга, чем в группе сравнения ($p=0,01$ по отношению к УГМС и $p=0,002$ по отношению к УГМЛ). Суммарные баллы групп сотрясения и контроля не отличались друг от друга. Диаграмма размаха значений субшкалы депрессии в зависимости степени тяжести полученной травмы представлена на рисунке 4.1.8.

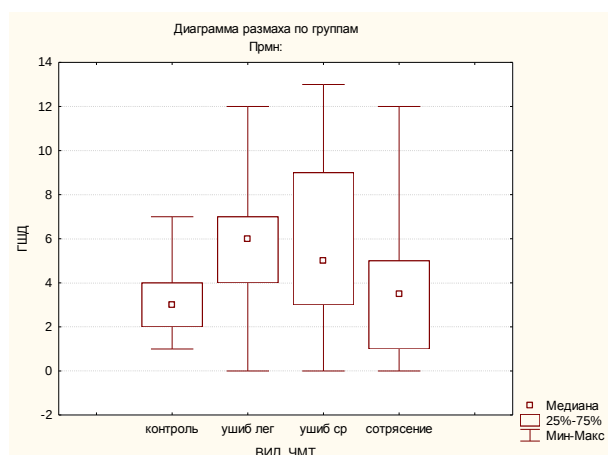


Рисунок 4.1.8. Диаграмма размаха значений уровня депрессии по шкале HADS у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Статистический анализ корреляций и сопоставления независимых групп в остром периоде ЧМТ показал отсутствие сопряженности эмоциональных расстройств с неврологическим статусом, локализацией и размерами контузионных очагов (в случае УГМС).

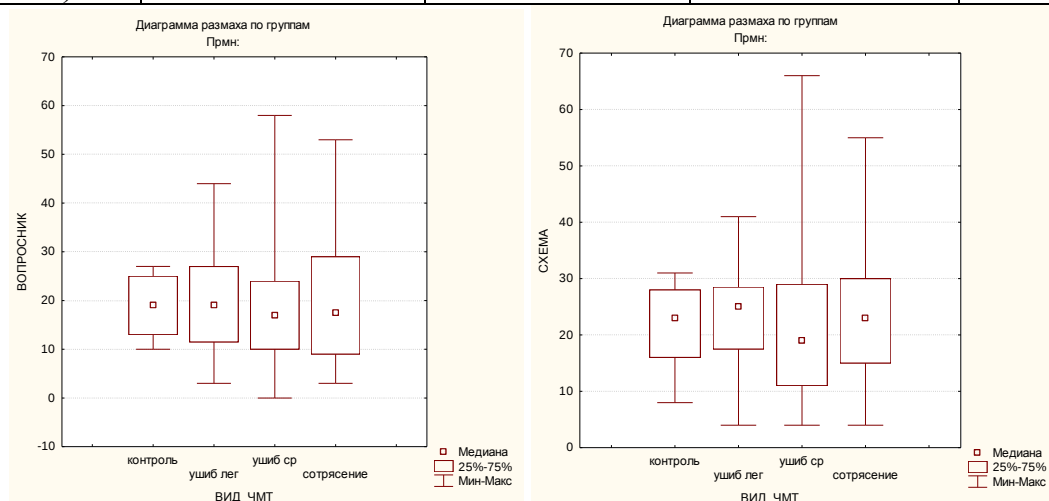
Резюмируя данные, полученные при помощи эмоциональных опросников, можно заключить, что у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде имеется повышенный уровень реактивной тревоги и депрессии, в большинстве своем не зависящий от степени тяжести полученной травмы. Статистическая разница между ушибом и сотрясением головного мозга выявлена только по госпитальной шкале депрессии, которая является скрининговым тестом.

Анализ полученных данных вегетативных вопросника и схемы показал следующие результаты. Средний балл по вопроснику в остром периоде у всех

обследованных пострадавших составил 18,0 [10,0; 27,0], по схеме – 23 [13,0; 29,0]. Эти данные констатируют наличие СВД по субъективным признакам. При этом показатели по вегетативным тестам не отличались от контрольных – соответственно 19,0 [16,0; 34,0] и 15,0 [11,0; 24,0] баллов. Суммарные баллы по вегетативным тестам в зависимости от степени тяжести полученной травмы представлены в таблице 4.1.4, на рисунках 4.1.9, 4.1.10, где отмечено отсутствие различий между группами и с контролем. Т.о., в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести констатируется наличие синдрома вегетативной дисфункции по субъективным признакам и его отсутствие по объективным критериям.

Таблица 4.1.4. Выраженность признаков вегетативной дисфункции у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде

	Контроль (n=15)	СГМ (n=30)	УГМЛ (n=40)	УГМС (n=62)
Данные вопросника (баллы)	19,0 [16,0; 34,0]	17,5 [9,0; 29,0]	19,0[11,5;27,0]	17,0[10,0; 4,0]
Данные схемы (баллы)	23,0 [16,0; 28,0]	23,0[15,0; 0,0]	25,0[17,0;28,0]	19,0[11,0; 9,0]



Рисунки 4.1.9 и 4.1.10. Диаграммы размаха значений выраженности вегетативных проявлений по вопроснику и схеме у пострадавших ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Несмотря на это, у обследованной группы лиц выявляется линейная корреляционная зависимость ($r=0,47$, $p=0,00001$) показателей субъективной и объективной оценки своего состояния. Взяв за основу объективные признаки СВД, были проанализированы группы пациентов с наличием (более 25 баллов по схеме) и отсутствием указанного синдрома (менее 25 баллов). Выяснилось, что у лиц, имеющих клинически проявленный СВД, статистически более высокая ($p=0,000001$) субъективная оценка своего вегетативного состояния по вопроснику (рисунок 4.1.11).

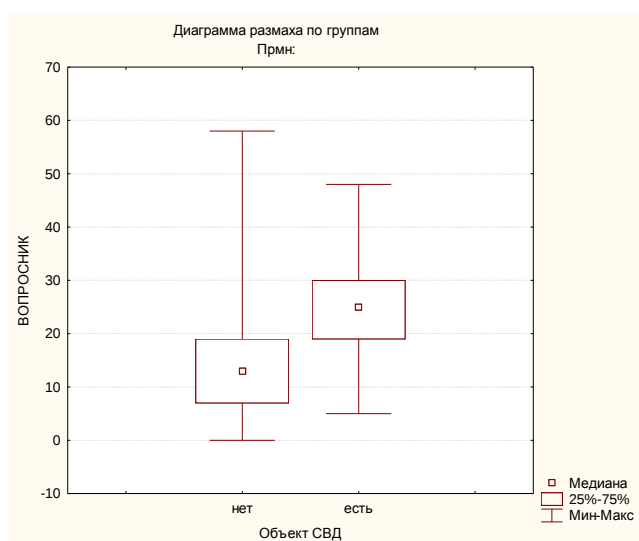


Рисунок 4.1.11. Диаграмма размаха показателей объективных и субъективных проявлений синдрома вегетативной дисфункции.

При статистическом сопоставлении вегетативной дисфункции, очаговых клинических проявлений и КТ-данных у пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести значимых зависимостей в остром периоде не выявлено. За исключением факта влияния количества контузионных очагов у пострадавших УГМС на выраженность субъективных вегетативных проявлений (рисунок 4.1.12): у пациентов, имевших 1 очаг повреждения мозговой ткани, показатели по вопроснику были выше, чем у лиц, у которых при КТ-исследовании выявлено 2 ($p=0,01$) очага и более.

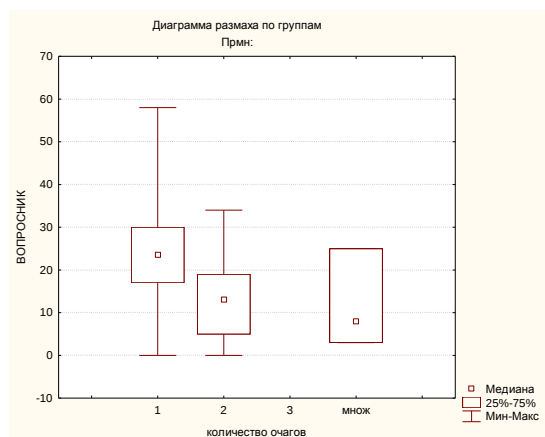


Рисунок 4.1.12. Диаграмма размаха показателей субъективных проявлений синдрома вегетативной дисфункции по вопросу в зависимости от количества контузионных очагов в остром периоде ушиба головного мозга.

Детально проанализировав балльную оценку вегетативных проявлений с локализацией контузионных очагов при ушибе головного мозга, в большинстве случаев статистически достоверной разницы показателей не получено. Обращают на себя внимание более выраженные объективные вегетативные проявления (по схеме) у лиц с наличием очагов одновременно в лобной и височной доле (рисунок 4.1.13).

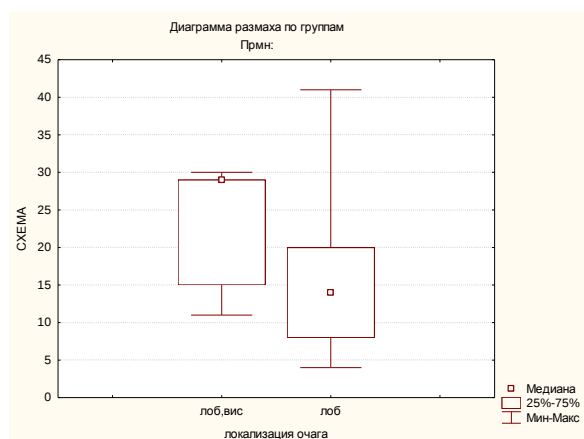


Рисунок 4.1.13. Диаграмма размаха показателей объективных проявлений синдрома вегетативной дисфункции по схеме в зависимости от локализации контузионных очагов в остром периоде ушиба головного мозга.

Помимо этого, у лиц, которые получили бытовую травму, отмечен более высокий уровень объективных проявлений вегетативной дисфункции по схеме (28,0 [15,0; 30,0] баллов), чем у пострадавших в ДТП (11,5 [9,0; 17,0] баллов), $p=0,01$.

При корреляционном анализе всех показателей эмоциональных, вегетативных опросников и шкал выявилась прямая зависимость друг от друга (таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5. Корреляционные зависимости вегетативных и эмоциональных показателей у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести до лечения. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$							
	РЕАКТ	ЛИЧН	МОН_АС	ГШТ	ГШД	ВОПРОСНИК	СХЕМА
РЕАКТ	1,000000	0,599599	0,540927	0,670846	0,363590	0,281877	0,182414
ЛИЧН	0,599599	1,000000	0,430342	0,615476	0,303485	0,263772	0,247754
МОН_АС	0,540927	0,430342	1,000000	0,510138	0,425262	0,207024	0,138719
ГШТ	0,670846	0,615476	0,510138	1,000000	0,433635	0,381421	0,285793
ГШД	0,363590	0,303485	0,425262	0,433635	1,000000	0,094001	-0,003267
ВОПРОСНИК	0,281877	0,263772	0,207024	0,381421	0,094001	1,000000	0,479824
СХЕМА	0,182414	0,247754	0,138719	0,285793	-0,003267	0,479824	1,000000

Необходимо отметить, что данные параметры не зависели от пола, возраста, уровня образования. Исключение составляет выраженность личностной тревожности женщины демонстрировали более высокие показатели ($r=0,4$; $p=0,01$).

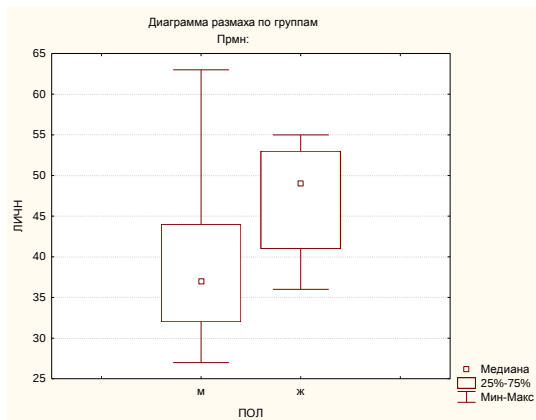


Рисунок 4.1.14. Диаграмма размаха показателей личностной тревожности в зависимости от пола в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести.

Таким образом, в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести у больных, независимо от степени тяжести церебрального повреждения, констатируется повышенный уровень реактивной тревожности и депрессии, сопряженный с вегетативной дисфункцией. Эмоциональные и вегетативные проявления не зависят от степени тяжести полученной травмы и в большинстве случаев от локализации контузионных очагов при ушибе головного мозга.

4.2. Динамика эмоционального и вегетативного статуса больных ушибом головного мозга после консервативной терапии

Перед изучением эффективности проведенной терапии было проведено сравнение показателей эмоционально-вегетативного статуса в двух группах. Выяснилось, что пациенты были сопоставимы по изначальному уровню тревоги и депрессии, а также по объективным вегетативным проявлениям (таблица 4.2.1). Субъективная балльная оценка вегетативной дисфункции оказалась статистически выше в группе пациентов, получавших базисную терапию. В связи с этим по данному критерию в дальнейшем 1 и 2 группы между собой не сравнивались, учитывалась лишь динамика изменения балльной оценки по сравнению с результатами, полученными до лечения.

Таблица 4.2.1. Показатели шкал и опросников, отражающих эмоциональный и вегетативный статус, в 1 и 2 группах до лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость различий)

Показатели	1 группа	2 группа	Статистическая значимость различий между группами (p)
Реактивная тревожность (баллы)	49,0 [42,0; 53,0]	47,0 [41,0; 58,0]	0,59
Личностная тревожность (баллы)	42,0 [36,0; 48,0]	37,0 [34,0; 40,0]	0,46
Монтгомери-Асберг (баллы)	11,0 [6,0; 14,0]	12,5 [8,0; 16,0]	0,42
ГШТ (баллы)	6,0 [2,0; 9,0]	4,5 [3,0; 7,0]	0,96
ГШД (баллы)	4,0 [2,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,13
Вопросник (баллы)	10,0 [5,0; 18,0]	21,5 [16,5; 30,0]	0,005
Схема (баллы)	20,0 [13,0; 27,0]	21,5 [10,5; 28,0]	0,89

После проведенного стационарного лечения у всех больных УГМ достоверно ($p=0,01$) снизился первично высокий уровень реактивной тревожности с 46,0 [40,0; 54,0] до среднего, составив 40,0 [36,0; 48,0] баллов (рисунок 4.2.1). Несмотря на это, отличие с контролем сохранялось ($p=0,01$). Также со статистической достоверностью ($p=0,006$) у всей основной группы понизился уровень депрессии по шкале Монтгомери-Асберг с 12,0 [6,0; 16,0] до 9,0 [4,0; 12,0] баллов при сохранении разницы со здоровыми лицами (рисунок 4.2.2). На рисунке 4.2.3 графически изображен регресс ($p=0,009$) объективных проявлений вегетативной дисфункции у всех больных УГМ по схеме с 20,0 [12,0; 29,0] до 10,5 [4,0; 22,0] баллов, что оказалось парадоксально ниже контрольных цифр.

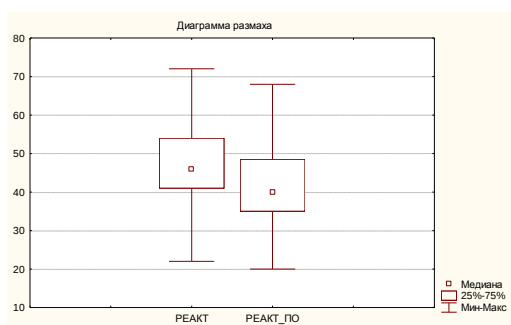


Рисунок 4.2.1. Динамика реактивной тревожности в результате лечения больных ушибом головного мозга.

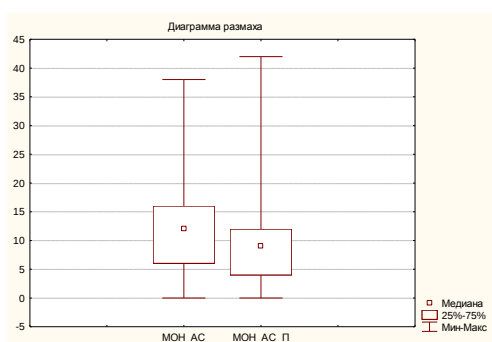


Рисунок 4.2.2. Динамика уровня депрессии по шкале Монтгомери-Асберг в результате лечения больных ушибом головного мозга.

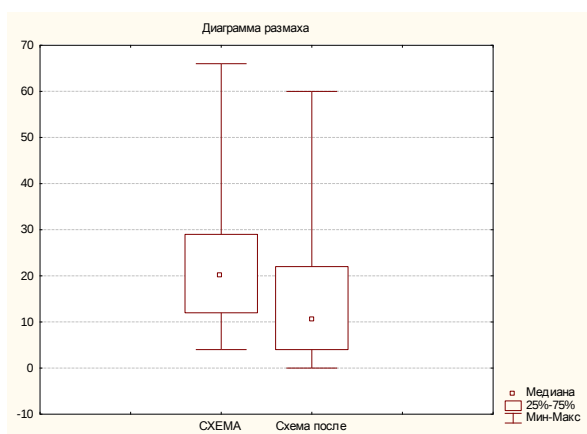


Рисунок 4.2.3. Динамика объективных вегетативных показателей в результате лечения больных ушибом головного мозга.

После лечения в группе больных, получавших церебролизин, показатели, отражающие эмоциональный и вегетативный статус, выглядели следующим образом (таблица 4.2.2). По сравнению с результатами, полученными до лечения, после терапии достоверное снижение показателей произошло по шкалам, отражающим реактивную тревогу, депрессию (по

Монтгомери-Асберг), а также объективные проявления вегетативной дисфункции (по схеме).

Таблица 4.2.2. Динамика показателей эмоционального и вегетативного статуса больных УГМ в 1 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
Реактивная тревожность (баллы)	49,0 [42,0; 53,0]	40,0 [32,0; 47,0]	0,01
Личностная тревожность (баллы)	42,0 [36,0; 48,0]	40,0 [35,0; 46,0]	0,9
Монтгомери-Асберг (баллы)	11,0 [6,0; 14,0]	6 [2,5; 11,0]	0,009
ГШТ (баллы)	6,0 [2,0; 9,0]	5,0 [0,0; 7,0]	0,26
ГШД (баллы)	4,0 [2,0; 8,0]	2,0 [1,0; 6,0]	0,77
Вопросник (баллы)	10,0 [5,0; 18,0]	7,5 [0,0; 14,0]	0,72
Схема (баллы)	20,0 [13,0; 27,0]	8,0 [4,0; 16,0]	0,04

В группе 2 без применения нейротрофической терапии с достоверной точностью не снизилась ни одна из изучаемых составляющих эмоционально-вегетативного статуса (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3. Динамика показателей эмоционального и вегетативного статуса больных УГМ во 2 группе до и после лечения

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
Реактивная тревожность (баллы)	44,5 [40,5; 58,0]	40,0 [36,0; 59,0]	0,5
Личностная тревожность (баллы)	37,5 [35,0; 45,0]	38,0 [32,0; 49,0]	1,0
Монтгомери-Асберг (баллы)	12,5 [7,5; 16,0]	11,0 [6,0; 15,0]	0,72
ГШТ (баллы)	5,0 [3,0; 9,5]	3,5 [2,0; 6,5]	0,68
ГШД (баллы)	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [3,0; 7,0]	1,0
Вопросник (баллы)	16,0 [16,0; 18,0]	11,0 [6,0; 21,0]	0,07
Схема (баллы)	17,5 [11,5; 29,5]	18,5 [10,5; 28,0]	0,1

Стоит отметить, что при изначальном отличии от контрольных показателей (кроме личностной тревожности), после стационарного лечения в обеих группах практически по всем шкалам, отражающим эмоциональный статус, отсутствовала статистическая разница со здоровыми лицами (таблица 4.2.4 и 4.2.5). Исключение составляют степень реактивной тревоги по шкале Спилбергера-Ханина (в 1 и 2 группе) и уровень депрессии по Монтгомери-Асберг в группе больных, получавших лишь базисную терапию. При этом суммарный балл, отражающий выраженность вегетативной дисфункции оказался в обеих группах ниже контрольных показателей. Данный факт можно объяснить недостаточно объективной оценкой своего состояния или игнорированием с точки зрения пациента УГМ в остром периоде «незначимых» вегетативных проявлений.

Таблица 4.2.4. Показатели эмоциональных и вегетативных шкал больных УГМ в 1 группе после лечения по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	После лечения	Контроль	Статистическая значимость различий (p)
Реактивная тревожность (баллы)	40,0 [32,0; 47,0]	35,0 [26,0; 39,0]	0,02
Личностная тревожность (баллы)	40,0 [35,0; 46,0]	34,0 [29,0; 42,0]	0,3
Монтгомери-Асберг	6,0 [2,5; 11,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,15
ГШТ (баллы)	5,0 [0,0; 7,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,07
ГШД (баллы)	2,0 [1,0; 6,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,77
Вопросник (баллы)	7,5 [0,0; 14,0]	19,0 [13,0; 25,0]	0,0001
Схема (баллы)	8,0 [4,0; 16,0]	23,0 [16,0; 28,0]	0,0011

Таблица 4.2.5. Показатели эмоциональных и вегетативных шкал больных УГМ во 2 группе после лечения по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала	После лечения	Контроль	Статистическая значимость различий (p)
Реактивная тревожность (баллы)	40,0 [36,0; 59,0]	35,0 [26,0; 39,0]	0,03
Личностная тревожность (баллы)	38,0 [32,0; 49,0]	34,0 [29,0; 42,0]	0,4
Монтгомери-Асберг	11,0 [6,0; 15,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,01
ГШТ (баллы)	3,5 [2,0; 6,5]	2,0 [1,0; 4,0]	0,06
ГШД (баллы)	6,0 [3,0; 7,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,05
Вопросник (баллы)	11,0 [6,0; 21,0]	19,0 [13,0; 25,0]	0,06
Схема (баллы)	18,5 [10,5; 28,0]	23,0 [16,0; 28,0]	0,03

При сравнении балльной оценки показателей эмоционально-вегетативного статуса после лечения в двух группах (таблица 4.2.6) выяснилось, что уровень депрессии по шкале Монгомери-Асберг (рисунок 4.2.4) и объективная оценка

своего вегетативного состояния (рисунок 4.2.5) оказались достоверно ниже у больных, получавших помимо базисной, нейротрофическую терапию. По остальным шкалам разница между группами была статистически не значима.

Таблица 4.2.6. Статистическая значимость отличий показателей 1 и 2 групп оценки эмоционального и вегетативного статуса больных УГМ после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
Реактивная тревожность (баллы)	40,0 [32,0; 47,0]	40,0 [36,0;59,0]	0,32
Личностная тревожность (баллы)	40,0 [35,0; 46,0]	38,0 [32,0; 9,0]	0,66
Монтгомери-Асберг (баллы)	6,5 [2,5; 11,0]	11,0 [6,0; 15,0]	0,01
HADS – тревога (баллы)	5,0 [0,0; 7,0]	3,5 [2,0; 6,5]	1,0
HADS – депрессия (баллы)	2,0 [1,0; 6,0]	6,0 [3,0; 7,0]	0,07
Схема (баллы)	8,0 [4,0; 16,0]	18,5 [10,5;28,0]	0,01

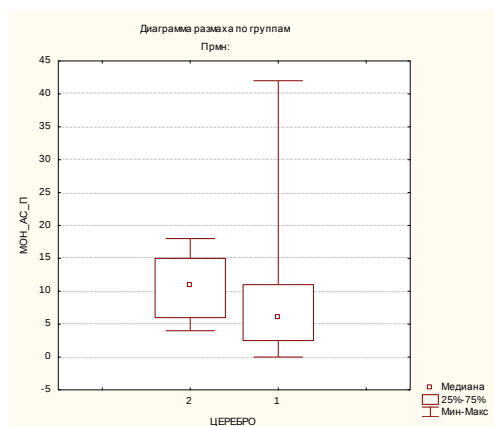


Рисунок 4.2.4. Статистическая разница показателей шкалы Монтгомери-Асберг в 1 и 2 группах после лечения.

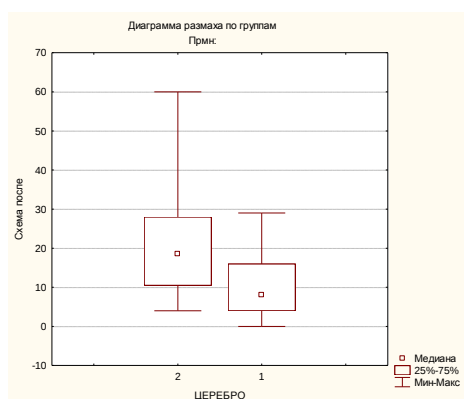


Рисунок 4.2.5. Статистическая разница показателей объективной оценки своего вегетативного состояния по схеме в 1 и 2 группах после лечения.

Итак, после лечения у пациентов УГМ средней степени тяжести уменьшается уровень реактивной тревожности, депрессии и объективных проявлений вегетативной дисфункции. Достоверное снижение происходит за счет показателей пациентов, получавших помимо базисной, нейротрофическую терапию. В группе больных с применением лишь стандартного лечения, эмоциональный и вегетативный статус остается статистически неизменным.

4.3 Эмоциональный и вегетативный статус больных ушибом головного мозга в катамнезе

В отдаленном периоде ушиба головного мозга у пациентов основной группы сохранялись жалобы на повышенную утомляемость (63%, $n=29$), раздражительность (54%, $n=25$), низкий фон настроения (36,9%, $n=17$), чувство тревоги за состояние собственного здоровья (39%, $n=18$). 29 человек (63%) активно жаловались на диффузные давящие головные боли, 25 (54%) – на головокружение несистемного характера, 21 (45%) – на нарушение сна. Распределение жалоб пациентов в 1 и 2 группах представлено в таблице 4.3.1. У больных, получавших в остром периоде нейротрофическую терапию, значительно реже отмечалось чувство тревоги, подавленность настроения и инсомнические расстройства.

Таблица 4.3.1. Распределение эмоциональных и вегетативных жалоб пациентов 1 и 2 групп УГМ в катамнезе

Основные жалобы	1 группа (n=24)	2 группа (n=22)
Головные боли	12	17
Головокружение	9	16
Раздражительность	10	15
Подавленность настроения	5	12
Повышенная утомляемость	11	18
Чувство тревоги	4	14
Нарушение сна	7	14

Динамика эмоциональных и вегетативных нарушений у всех пострадавших УГМ выглядела следующим образом (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2. Динамика эмоциональных и вегетативных нарушений у больных УГМ в катамнезе по сравнению с острым периодом (жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения)

Показатели (баллы)	Острый период после лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
Реактивная тревожность	40,0 [36,0; 48,0]	34,0 [28,0; 42,0]	0,0001
Личностная тревожность	39,0 [33,0; 46,0]	35,0 [30,0; 42,0]	0,3
Монтгомери-Асберг	9,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 11,0]	0,01
HADS тревога	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,04
HADS депрессия	3,0 [1,0; 7,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,66
Вопросник	10,0 [3,0; 16,0]	15,0 [8,0; 19,0]	0,01
Схема	12,0 [4,0; 25,0]	25,0 [20,0; 29,0]	0,002

По сравнению с показателями острого периода, полученными после лечения, в катамнезе уменьшилась выраженность тревоги (рисунок 4.3.1), по своим показателям сравниваясь с контролем (рисунок 4.3.2), и депрессии по Монтгомери-Асберг, при этом оставаясь выше балльной оценки здоровых лиц (рисунок 4.3.3). Также со статистической достоверностью изменились показатели выраженности вегетативных проявлений, но в сторону повышения, а не снижения, как отмечено при анализе эмоциональных тестов. При этом балльная оценка по вопроснику и схеме варьировала в очень широких пределах (например, от 11 до 50 по схеме), однако в среднем соответствовала показателям контроля: $p=0,21$ при оценке субъективных и $p=0,12$ - объективных вегетативных проявлений.

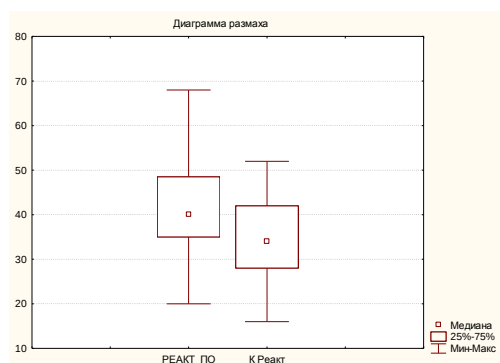


Рисунок 4.3.1. Динамика реактивной тревожности у больных УГМ в катамнезе.

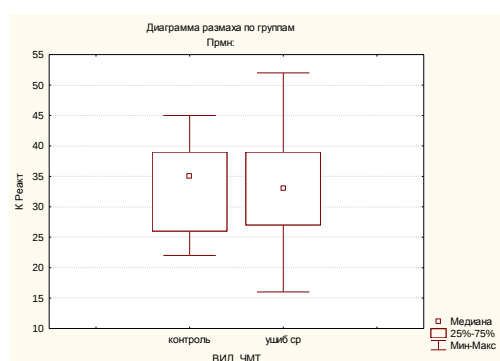


Рисунок 4.3.2. Показатели реактивной тревожности у больных УГМ в катамнезе по сравнению с контрольной группой ($p=0,1$).

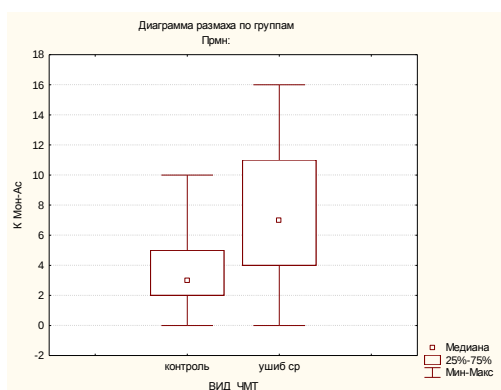


Рисунок 4.3.3. Показатели шкалы депрессии Монтгомери-Асберг у больных УГМ в катмнезе по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$).

В дальнейшем при сравнительном анализе эмоционально-вегетативной сферы у пострадавших 1 и 2 групп выявлены следующие особенности. Пациенты, получившие в остром периоде вместе с базисной нейротрофическую терапию, продемонстрировали (таблица 4.3.3) дальнейшее уменьшение выраженности тревоги до показателей здоровых лиц ($p=0,5$ по тесту Спилбергера-Ханина, $p=0,29$ по госпитальной шкале тревоги) и увеличение балльной оценки объективных вегетативных признаков, которые также статистически были неотличимы от контроля ($p=0,44$)

У пациентов УГМ 2 группы (таблица 4.3.4) достоверно снизился уровень реактивной тревожности, достигнув значений контроля ($p=0,34$). Как и в 1 группе, показатели личностной тревоги оставались прежними. Значимо снизился уровень депрессии по шкале Монтгомери-Асберг по сравнению с анамнезом, однако разница со здоровыми лицами сохранялась ($p=0,008$). Не претерпели статистических изменений балльные оценки HADS, оставаясь более высокими по сравнению с контролем ($p=0,01$ по субшкале тревоги и $p=0,03$ по субшкале депрессии). По аналогии с динамикой вегетативных показателей 1 группы, у пациентов, получавших лишь базисную терапию, отмечено увеличение балльной оценки объективных и субъективных проявлений вегетативной дисфункции без различий с контрольной группой ($p=0,57$ по вопроснику и $p=0,15$ по схеме).

Таблица 4.3.3. Динамика эмоциональных и вегетативных параметров пациентов 1 группы в остром периоде и в катамнезе (жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения)

Показатели (баллы)	Острый период после лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
Реактивная тревожность	40,0 [32,0; 47,0]	32,5 [25,0; 37,0]	0,001
Личностная тревожность	40,0 [35,0; 46,0]	34,5 [29,5; 38,5]	0,26
Монтгомери- Асберг	6,5 [2,5; 11,0]	5,5 [3,0; 9,5]	0,5
HADS тревога	5,0 [0,0; 7,0]	3,0 [2,0; 4,5]	0,04
HADS депрессия	2,0 [1,0; 6,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,1
Вопросник	7,5 [0,0; 14,0]	11,5 [8,0; 16,0]	0,34
Схема	8,0 [4,0; 16,0]	24,5 [22,0; 27,0]	0,04

Таблица 4.3.4. Динамика эмоциональных и вегетативных параметров пациентов 2 группы по сравнению с анамнезом (жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения)

Показатели (баллы)	Острый период после лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
Реактивная тревожность	40,0 [36,0; 59,0]	36,0 [30,0; 44,0]	0,005
Личностная тревожность	38,0 [32,0; 49,0]	37,0 [31,0; 46,0]	1,0
Монтгомери- Асберг	11,0 [6,0; 15,0]	9,0 [6,0; 12,0]	0,0009
HADS тревога	3,5 [2,0; 6,5]	4,0 [3,0; 6,0]	0,5
HADS депрессия	6,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,5
Вопросник	11,0 [6,0; 21,0]	18,0 [12,0; 22,0]	0,02
Схема	18,5 [10,5; 28,0]	28,5 [17,0; 31,0]	0,04

При сравнении 1 и 2 групп между собой в катамнезе вегетативные параметры и оценка тревоги оказались статистически одинаковыми в обеих группах, не отличаясь от контрольных цифр. Балльная оценка по шкалам, характеризующим выраженность депрессии, оказалась выше у пациентов, получавших в остром периоде лишь базисную терапию (рисунки 4.3.4 и 4.3.5). Больные 1 группы продемонстрировали по шкале Монтгомери-Асберг ($p=0,09$) и госпитальной шкале депрессии ($p=0,08$) показатели, аналогичные данным группы контроля.

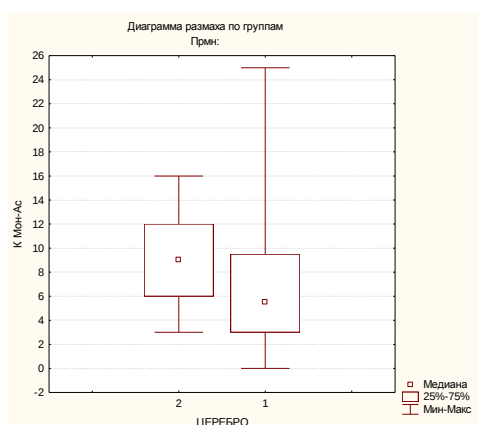


Рисунок 4.3.4. Показатели шкалы депрессии Монтгомери-Асберг у больных УГМ 1 и 2 групп в катамнезе ($p=0,01$).

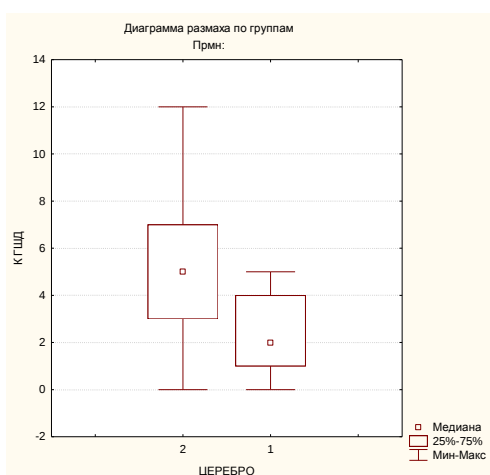


Рисунок 4.3.5. Показатели субшкалы депрессии HADS у больных УГМ 1 и 2 групп в катамнезе ($p=0,0005$).

Статистически значимые указанные различия представили графически. Динамику уровня депрессии по шкале Монтгомери-Асберг в различные

периоды УГМ больных 1 и 2 групп в сравнении с контролем можно наглядно проследить на рисунке 4.3.6. Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика в 1 группе непосредственно после проведенного лечения, оставаясь на низком уровне, сопоставимом с контролем и в дальнейшем. Во 2 группе пациентов после лечения наблюдается медленный регресс уровня депрессии, не отличимый от исходных цифр. Разница с первоначальными показателями констатируется только в отдаленном периоде, оставаясь различной со здоровыми лицами.

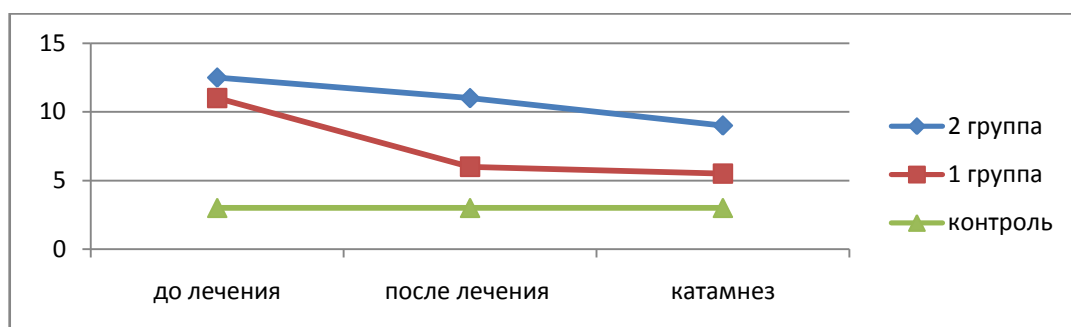


Рисунок 4.3.6. Динамика уровня депрессии по шкале Монтгомери-Асберг у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Подобная направленность отмечается при анализе показателей по субшкале депрессии HADS (рисунок 4.3.7). У пациентов, получивших в остром периоде нейротрофическую терапию, отмечено быстрое достоверное понижение уровня балльной оценки до контрольных цифр. Во 2 группе отсутствовала динамика непосредственно после лечения, а в последующем наблюдалось снижение, не достигшее показателей здоровых лиц.

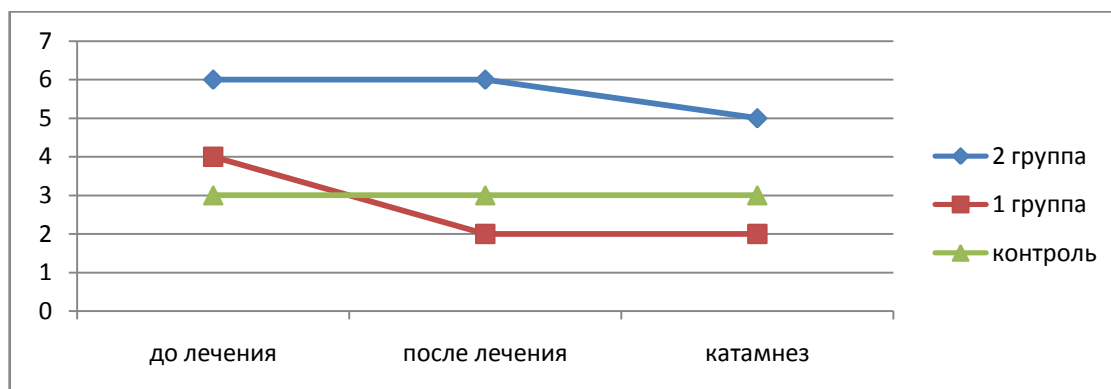


Рисунок 4.3.7. Динамика уровня депрессии по HADS у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Сопоставив эмоционально-вегетативные показатели между собой (таблица 4.3.4), можно сделать заключение, что в катамнезе сохраняются прямопропорциональные линейные зависимости выраженности тревоги, депрессии и субъективных, а также объективных проявлений вегетативной дисфункции. Этот вывод наиболее наглядно демонстрируют зависимости шкалы депрессии Монтгомери-Асберг.

Таблица 4.3.4. Корреляционные связи показателей эмоционального и вегетативного статуса у больных УГМ в катамнезе (жирным шрифтом выделены статистически значимые зависимости)

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$							
	К Мон-Ас	К Реакт	К Личн	К ГШТ	К ГШД	К Вопр	К Схема
К Мон-Ас	1,000000	0,492512	0,359811	0,406965	0,684801	0,365400	0,368924
К Реакт	0,492512	1,000000	0,430148	0,547378	0,637938	0,592454	0,188128
К Личн	0,359811	0,430148	1,000000	0,414656	0,447309	0,518354	0,214001
К ГШТ	0,406965	0,547378	0,414656	1,000000	0,627457	0,104725	-0,126446
К ГШД	0,684801	0,637938	0,447309	0,627457	1,000000	0,355444	0,224849
К Вопр	0,365400	0,592454	0,518354	0,104725	0,355444	1,000000	0,666397
К Схема	0,368924	0,188128	0,214001	-0,126446	0,224849	0,666397	1,000000

Таким образом, в катамнезе больных УГМ средней степени тяжести, несмотря на сохраняющиеся жалобы эмоционально-вегетативного плана, отмечается уменьшение реактивной тревоги и депрессии. При положительной динамике показателей шкал, отражающих эмоциональную дисфункцию, в группе, не получавших в остром периоде церебролизин, сохраняется повышенный уровень депрессии, сопряженный с выраженностью тревоги и вегетативных проявлений, формируя психовегетативный синдром. У пациентов всех групп в отдаленном периоде констатировано увеличение балльной оценки своего вегетативного состояния, не выходящего в среднем за рамки контрольных показателей.

Глава 5. Когнитивный статус пациентов ушибом головного мозга

5.1 Когнитивные нарушения в остром периоде ушиба головного мозга до лечения

Исследование когнитивного статуса при помощи теста MMSE показало следующие результаты. Средний балл у пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде оказался равным 27,0 [24,0; 29,0] баллам, что отличается ($p=0,00001$) от показателей контрольной группы (30,0 [29,0; 30,0] баллов). Среди всех обследованных отсутствие КН отмечалось у 73 (49(%) пациентов, легкие КН констатированы у 40 (27%) человек, УКР у 29 (19%); количество баллов, соответствующее деменции при интерпретации данной шкалы отмечалось у 8 (5%) пострадавших (рисунок 5.1.1). Изучение показателей MMSE в зависимости от степени тяжести полученной травмы выявило следующее. У пациентов группы сравнения и УГМЛ суммарный балл (27,0 [26,0; 29,0] и 28,0 [26,0; 29,0] соответственно) отличался от показателей контроля ($p=0,0005$ в обеих группах), а между собой отличия не зарегистрированы ($p=0,3$). У пациентов УГМС тест был оценен на 26,0 [22,0; 28,0] баллов, что статистически ниже, чем при легкой ЧМТ ($p=0,0003$). При анализе субшкал MMSE обращает на себя внимание низкая оценка пунктов, характеризующих запоминание, внимание и счет, а также воспроизведение, тогда как ориентация, речь и конструктивный праксис, независимо от степени тяжести полученной травмы, оценивались максимально.

При анализе результатов, полученных по шкале FAB, констатировано достоверное балльное снижение в группе пострадавших в целом (15,0 [13,0; 16,0] баллов) по сравнению с группой относительно здоровых лиц (18,0 [17,0; 18,0] баллов, $p=0,0001$). При этом у больных группы сравнения указанный балл оказался статистически ниже контроля ($p=0,0003$) и составил 16,0 [15,0; 17,0] баллов; при УГМЛ -15,0 [14,0; 16,0] баллов ($p=0,01$ по отношению к СГМ и соответственно $p=0,00001$ по отношению к контролю).

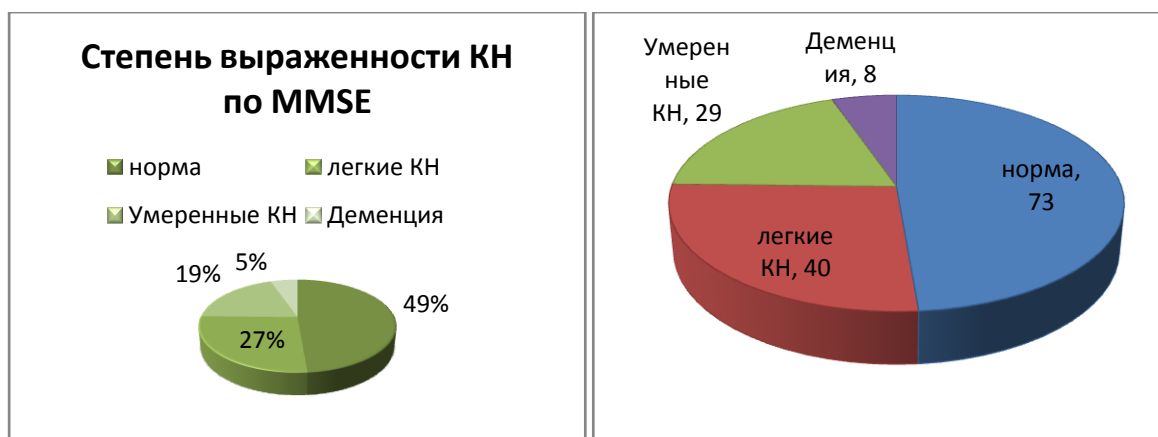


Рисунок 5.1.1. Выраженность КН по MMSE у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести.



Рисунок 5.1.2. Выраженность лобной дисфункции по FAB у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести.

При УГМС суммарный балл по FAB составил 15,0 [12,0; 16,0], что статистически не отличало ($p=0,2$) его от группы больных легким ушибом, а по сравнению с пострадавшими СГМ и контролем зафиксированы достоверные различия: $p=0,001$ и $p=0,00001$ соответственно). Суммарное количество баллов, характерное для выраженной лобной дисфункции отмечалось у 22 (15%) пациентов в основном УГМС (17 пострадавших при 2 УГМЛ и 3 СГМ). Умеренная лобная дисфункция отмечена у большинства (66 (44%) пациентов: 35 УГМС, 26 УГМЛ, 5 СГМ). Вариант нормальной лобной функции констатирован у 62 (41%) пациентов всех групп: 22 СГМ, 12 УГМЛ, 27 УГМС (рисунок 5.1.2).

Углубленный анализ ответов по данному тесту, независимо от степени тяжести полученной травмы, выявил наибольшее снижение таких когнитивных способностей как концептуализация (сходство), беглость речи (психическая гибкость), в меньшей степени страдали реакция выбора и серийные движения; практически у всех отсутствовал хватательный рефлекс.

Сопоставив когнитивные изменения с данными шкал, отражающих выраженность клинических проявлений у больных ушибом головного мозга (таблица 5.1.1), выявилась прямая зависимость когнитивной дисфункции, степени нарушения сознания и способности к самообслуживанию. Отрицательная связь когнитивных расстройств прослежена по шкале NIHSS, т.е. пострадавшие с более выраженной неврологической симптоматикой логично проявляли более низкий уровень когнитивных способностей. Необходимо отметить, что данные когнитивных шкал находились в прямой корреляционной зависимости друг от друга, что характеризует однонаправленность когнитивных изменений. Суммарный балл по MMSE зависел от возраста пострадавших: старшие пациенты демонстрировали статистически более низкие когнитивные способности.

Таблица 5.1.1. Корреляционные зависимости когнитивных и клинических шкал у больных ушибом головного мозга (жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели)

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены						
Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$						
	ВОЗРАСТ	ШКГ	NIHSS	ИНДЕКС_Б	MMSE	FAB
ВОЗРАСТ	1,000000	-0,195314	0,213950	-0,148099	-0,311198	-0,128302
ШКГ	-0,195314	1,000000	-0,519087	0,643777	0,501724	0,441469
NIHSS	0,213950	-0,519087	1,000000	-0,726216	-0,522333	-0,355954
ИНДЕКС_Б	-0,148099	0,643777	-0,726216	1,000000	0,485048	0,383197
MMSE	-0,311198	0,501724	-0,522333	0,485048	1,000000	0,630493
FAB	-0,128302	0,441469	-0,355954	0,383197	0,630493	1,000000

Анализ когнитивных показателей в зависимости от характеристики контузионных очагов у больных ушибом головного мозга средней степени тяжести в остром периоде показал следующие результаты. Выяснилось, что количество, сторона и размеры очага повреждения не оказывали влияние на выраженность когнитивной дисфункции. При анализе групп в зависимости от локализации контузионного повреждения отмечены статистически более низкие когнитивные показатели при наличии очагов одновременно в лобной и височной доле (рисунок 5.1.3) по сравнению с теми случаями, когда очаг(и) локализован(ы) только в лобной или височной, а также других отделах головного мозга.



Рисунок 5.1.3. Значимость различий по шкале FAB (критерий Манна-Уитни) в зависимости от локализации контузионных очагов, $p=0,04$.

При изучении взаимовлияния когнитивных и эмоциональных показателей (таблица 5.1.2) выявлена сопряженность лобной дисфункции со степенью личностной тревоги и депрессии: чем ниже балльная оценка по шкале FAB, тем более высокий уровень личностной тревоги и депрессии демонстрировали пострадавшие УГМ в острый период заболевания. Оценка когнитивных функций по MMSE находилась также в отрицательной корреляционной зависимости с показателями субшкалы тревоги по HADS.

Таблица 5.1.2. Корреляционные зависимости когнитивных и клинических шкал у больных ушибом головного мозга (жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели)

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены

Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$

	MMSE	FAB	РЕАКТ	ЛИЧН	МОН_АС	ГШТ	ГШД
MMSE	1,000000	0,466190	-0,102119	-0,189209	-0,069238	-0,308647	-0,297212
FAB	0,466190	1,000000	-0,245462	-0,362334	-0,365410	-0,372174	-0,380901

Таким образом, КН при ЧМТ легкой и средней степени тяжести в большинстве случаев соответствуют критериям лёгкого или умеренного когнитивного расстройства. Они коррелируют с неврологическими проявлениями, а также уровнем тревоги и депрессии. КН более выражены при ушибе головного мозга средней степени тяжести при локализации контузионных очагов одновременно в лобной и височной долях головного мозга. Анализируя достоверность различий когнитивных показателей в группах больных ЧМТ различной степени тяжести, можно прийти к следующему заключению. Поскольку по MMSE не отмечается достоверных различий показателей у больных группы сравнения и ушиба легкой степени, можно сказать, что данный тест отражает разницу КН при ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Иная зависимость наблюдается при анализе теста FAB. Балльная оценка больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести достоверно не отличалась друг от друга, имея статистические различия с группой сравнения, т. е. тест отражает разницу между сотрясением и ушибом головного мозга. Учитывая тот факт, что в структуре КН преобладают дисфункция запоминания, воспроизведения, внимания, концептуализации, речевой активности, при сохранении праксиса, гнозиса, опосредованного запоминания, КН у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести можно отнести к т.н. дизрегуляторному (лобному) типу. Несмотря на то, что у 5% пострадавших по MMSE определялось количество баллов,

соответствующее деменции, говорить о данном виде КН без учета преморбидного когнитивного статуса и катамнеза в остром периоде не представляется возможным.

5.2. Динамика когнитивного статуса больных ушибом головного мозга в процессе консервативной терапии

Перед началом анализа результатов проведенного лечения были сопоставлены балльные оценки по когнитивным шкалам в 1 и 2 группах, полученные до назначения консервативной терапии. Как видно из таблицы 5.2.1, пациенты статистически не отличались друг от друга по степени выраженности КН.

Таблица 5.2.1. Показатели когнитивных шкал в 1 и 2 группах до лечения

Показатели	1 группа	2 группа	Статистическая значимость различий между группами (p)
MMSE (баллы)	28,0 [22,0; 29,0]	27,0 [24,0; 29,0]	0,97
FAB (баллы)	15,0 [12,0; 16,0]	15,0 [13,0; 16,0]	0,85

После проведенного стационарного лечения больных УГМ средней степени тяжести по когнитивным опросникам в целом получены положительные результаты. Несмотря на то, что средние показатели когнитивного функционирования по шкале MMSE увеличились с 26,0 [22,0; 28,0] до 29,0 [26,0; 30,0] баллов (рисунок 5.2.1), статистическая разница между ними оказалась не достоверной ($p=0,18$).

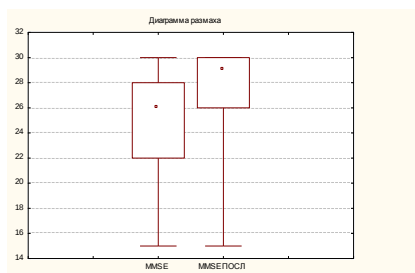


Рисунок 5.2.1. Динамика когнитивных показателей по шкале MMSE у больных ушибом головного мозга после лечения.

При анализе теста батареи лобной дисфункции (рисунок 5.2.2) выявилось повышение балльной оценки у пострадавших основной группы (17,0 [15,0; 18,0] баллов) в достоверной степени значимости ($p=0,0001$) по сравнению с первичными (15,0 [12,0; 16,0] баллов) результатами.

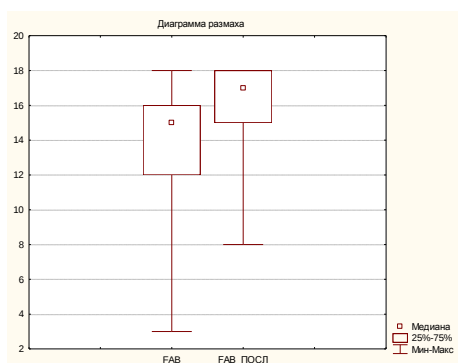


Рисунок 5.2.2. Динамика когнитивных показателей по шкале FAB у больных ушибом головного мозга после лечения.

После сравнения показателей пациентов в зависимости от проводимой терапии получены следующие результаты. У больных обеих групп (таблицы 5.2.2 и 5.2.3) без достоверной степени значимости отмечено повышение количества баллов по шкале MMSE. Пострадавшие 1 группы после лечения продемонстрировали более высокие баллы по FAB по сравнению со 2 группой (рисунки 5.2.3 и 5.2.4).

Таблица 5.2.2. Динамика показателей когнитивного статуса больных УГМ в 1 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
MMSE (баллы)	28,0 [22,0;28,0]	29,0 [28,0; 30,0]	0,44
FAB (баллы)	15,0 [12,0; 16,0]	18,0 [17,0; 18,0]	0,0008

Таблица 5.2.3. Динамика показателей когнитивного статуса больных УГМ во 2 группе до и после лечения

шкала	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий (p)
MMSE (баллы)	27,0 [24,0;29,0]	29,0 [27,0; 29,0]	0,7
FAB (баллы)	15,0 [13,0;16,0]	15,0 [14,0; 16,0]	0,1

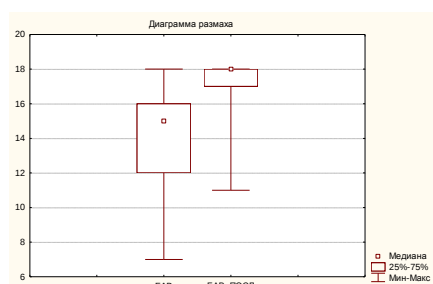


Рисунок 5.2.3. Динамика когнитивных функций по шкале FAB в 1 группе до и после лечения, $p=0,0008$.

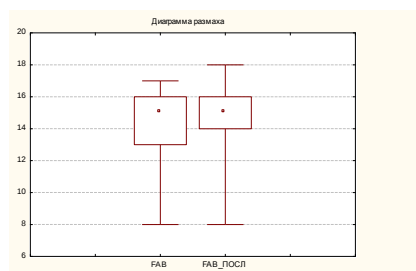


Рисунок 5.2.4. Динамика когнитивных функций по шкале FAB во 2 группе до и после лечения, $p=0,11$.

При этом в группе пациентов, получавших нейротрофическую терапию, показатели по «Батарее лобной дисфункции» сравнивались с показателями группы относительно здоровых лиц (таблица 5.2.4), тогда как данные пострадавших, получавших базисную терапию, остались отличными от контроля (таблица 5.2.5).

Таблица 5.2.4. Показатели когнитивных шкал больных УГМ в 1 группе после лечения по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	После лечения	Контроль	Статистическая значимость различий (p)
MMSE (баллы)	29,0 [26,0; 29,0]	30,0 [29,0; 30,0]	0,005
FAB (баллы)	17,0 [17,0; 18,0]	18,0 [17,0; 18,0]	0,3

Таблица 5.2.5. Показатели когнитивных шкал больных УГМ во 2 группе после лечения по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

шкала	После лечения	Контроль	Статистическая значимость различий (p)
MMSE (баллы)	27,0[24,0; 29,0]	30,0 [29,0; 30,0]	0,0001
FAB (баллы)	15,0 [12,0; 16,0]	18,0 [17,0; 18,0]	0,000002

Несмотря на достоверную значимость различий по отношению к начальным данным в обеих группах, статистический анализ двух независимых групп после лечения выявил более высокие показатели по шкале FAB в группе больных, получавших нейротрофическую терапию (таблица 5.2.6; Рисунок 5.2.5). Межгруппового отличия по шкале MMSE после лечения не получено.

Таблица 5.2.6. Статистическая значимость отличий показателей 1 и 2 групп оценки когнитивного статуса больных УГМ после лечения

шкала	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
MMSE (баллы)	29,0 [26,0; 29,0]	27,0 [24,0; 29,0]	0,1
FAB (баллы)	17,0 [17,0; 18,0]	15,0 [12,0; 16,0]	0,000001

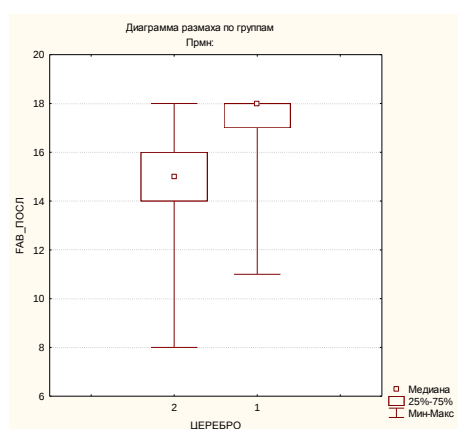


Рисунок 5.2.5. Значимость различий по шкале FAB (Критерий Манна-Уитни) в 1 и 2 группе после лечения, $p=0,007$.

Обобщая результаты, полученные после лечения можно констатировать эффективность проводимой терапии церебролизинем пострадавших ушибом головного мозга в отношении когнитивных функций. Отсутствие статистически достоверной динамики по краткой оценочной шкале психического статуса можно объяснить зависимостью теста от преморбидного фона и в связи с этим недостаточной чувствительностью к терапии.

Достоверное увеличение когнитивных функций по FAB у больных УГМ произошло за счет группы пациентов, принимавших нейротрофическую терапию в остром периоде. Пострадавшие 2 группы, которые получали лишь стандартное базисное лечение, при выписке не продемонстрировали положительной динамики по показателям батареи лобной дисфункции.

5.3 Когнитивный статус больных ушибом головного мозга в катамнезе

В отдаленном периоде пациенты ушибом головного мозга предъявляли жалобы на снижение памяти (78%, n=34), внимания (67%, n=31), увеличение времени на выполнение умственной работы (71%, n=33). 18 человек (39%) охарактеризовали свою когнитивную дисфункцию как «замедление мыслительных процессов». Среди пострадавших двух наблюдаемых групп жалобы распределились следующим образом (таблица 5.3.1). В 1 группе, пациенты которой в остром периоде получали нейротрофическую терапию, субъективные проявления когнитивной дисфункции встречались реже.

Таблица 5.3.1. Распределение жалоб на когнитивные нарушения пациентов 1 и 2 групп УГМ в катамнезе

Основные жалобы	1 группа (n=24)	2 группа (n=22)
Снижение памяти	13	21
Снижение внимания	12	19
Увеличение времени на выполнение умственной работы	13	20
Замедление мыслительных процессов	4	14

Степень выраженности КН в катамнезе выглядела следующим образом. У пациентов, перенесших УГМ средней степени тяжести, спустя 18-20 месяцев усредненный балл по шкале MMSE составил 29,0 [26,0; 29,0], что соответствует норме. Несмотря на отсутствие разницы с показателем данной шкалы, полученным после лечения в остром периоде ($p=0,68$), в катамнезе наблюдается

уменьшение разброса балльной оценки (рисунок 5.3.1). Так, если после стационарного лечения нижняя граница значений MMSE регистрировалась на 15 баллах, в отдаленном периоде – на 22. При этом разница со здоровыми лицами оставалась актуальной ($p=0,04$).

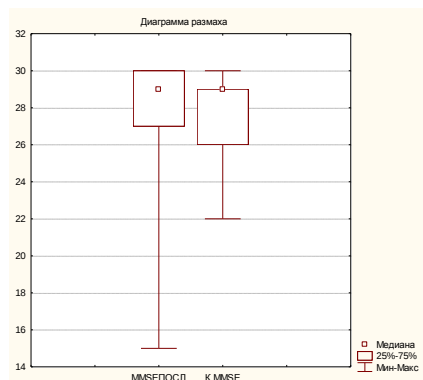


Рисунок 5.3.1. Динамика балльной оценки КН пациентов УГМ при помощи MMSE по сравнению с результатами, полученными в остром периоде после лечения.

При когнитивном исследовании с помощью FAB средний балл у пострадавших УГМ оказался достоверно выше ($p=0,002$) по сравнению с анамнестическими данными (рисунок 5.3.2), составив 17,0 [16,0; 18,0] баллов. Таким же образом, как и при анализе MMSE, обращает на себя внимание уменьшение границ размаха значений с 8 до 18 в остром периоде до 15-18 в отдаленном.

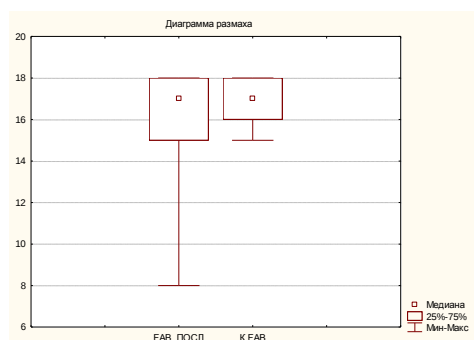


Рисунок 5.3.2. Динамика балльной оценки КН пациентов УГМ при помощи FAB по сравнению с результатами, полученными в остром периоде после лечения.

Сравнительный анализ катamnестических данных в 1 и 2 группах выявил следующие отличия. В 1 группе, получавшей в остром периоде нейротрофическую терапию, балльная оценка по FAB увеличилась статистически не значимо ($p=0,07$) по отношению к данным, полученным после лечения и составила 18,0 [17,0; 18,0], сравнившись со значением контрольных цифр. Аналогичная динамика наблюдалась при анализе показателей MMSE: средний балл в группе составил 29,0 [28,0; 30,0], что не отличало от анамнестических данных после лечения ($p=0,1$). Во 2 группе достоверных изменений по шкале психического статуса не получено ($p=0,47$), цифровые значения (27,0 [25,0; 29,0] баллов) не отличались от предыдущих результатов, сохраняя разницу с контролем ($p=0,02$). За период восстановления во 2 группе произошло достоверное ($p=0,02$) увеличение балльной оценки по батарее лобной дисфункции до 17,0 [16,0; 17,0], что тем не менее, продолжало сохранять отличие от контрольных цифр.

Проведя сопоставление когнитивных показателей в зависимости от получаемой терапии выяснилось, что несмотря на достоверное увеличение балльной оценки по FAB во 2 группе (в отличие от 1-й), в конечном итоге сохранилась статистическая значимость различий по данной шкале ($p=0,007$), как показано на рисунке 5.3.3. Сравнительный анализ групп по шкале MMSE не выявил значимых отличий ($p=0,06$).

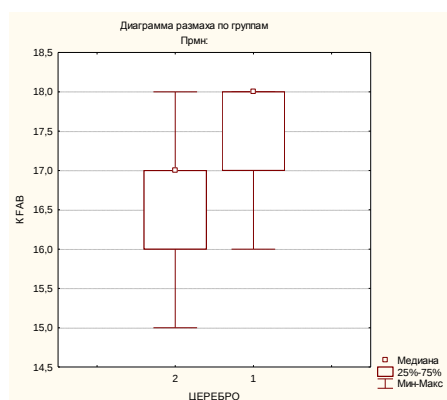


Рисунок 5.3.3. Диаграмма размаха показателей FAB в 1 и 2 группах в катamnезе.

Динамика когнитивных функций в различные периоды заболевания представлена графически на рисунках 5.3.4 и 5.3.5. На графике, отражающем показатели FAB в 1 группе, прослеживается положительное влияние нейротрофической терапии в остром периоде ЧМТ в отличие от пациентов, получавших лишь базисное лечение, где уровень лобной дисфункции остался практически изначальным. Значимые изменения во 2 группе произошли в восстановительном периоде, но уровня здоровых лиц и показателей 1 группы в катамнезе не достигнуто.

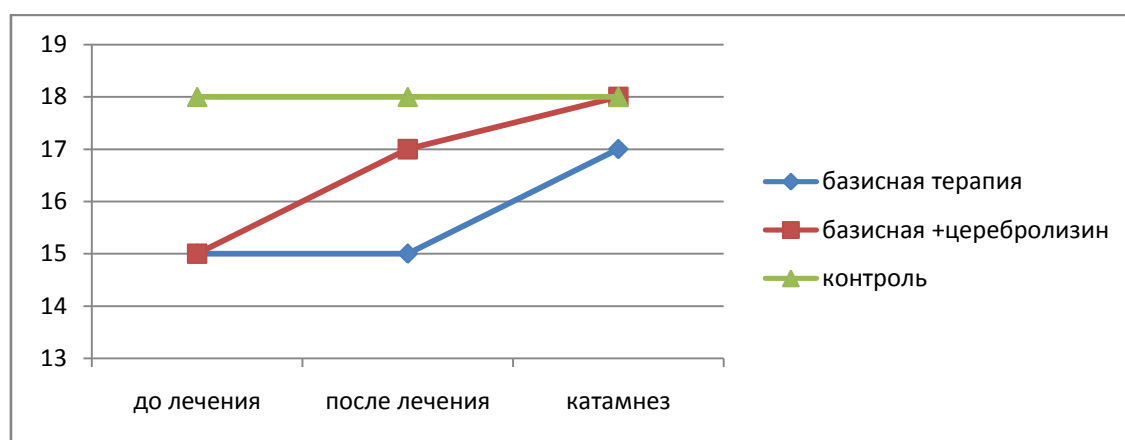


Рисунок 5.3.4. Динамика когнитивных функций по шкале FAB у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Балльная оценка по шкале MMSE у пострадавших УГМ в 1 и 2 группах во все периоды травматической болезни мозга оставалась статистически одинаковой. После лечения в обеих группах произошла положительная динамика и показатели достигли одинаковых значений. Однако на наш взгляд заслуживает внимания снижение средних значений шкалы во 2 группе в катамнезе до уровня начальных. Показатели же в 1 группе, достигнув нормальных значений после проведенного лечения, оставались на том же уровне спустя 18-20 месяцев после травмы.

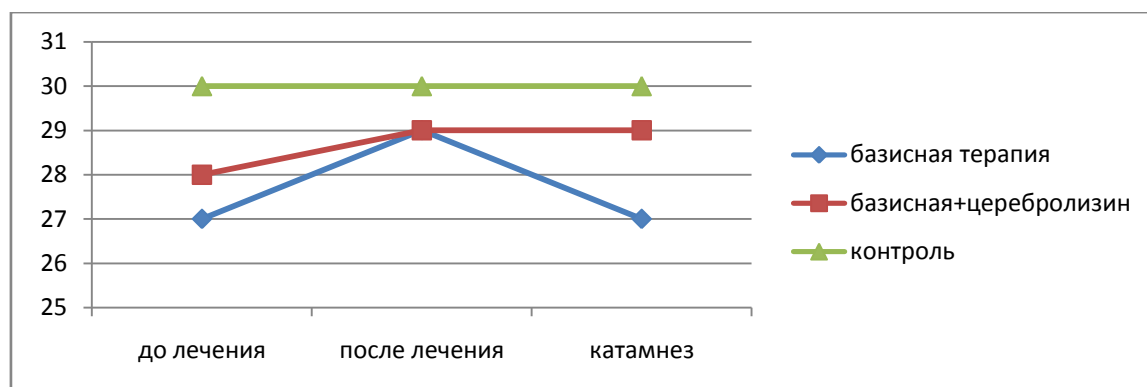


Рисунок 5.3.5. Динамика когнитивных функций по шкале MMSE у больных УГМ в различные периоды заболевания.

При изучении зависимостей когнитивных и эмоциональных показателей в катамнезе выявилось их взаимное влияние (таблица 5.3.2). У пациентов с низкой балльной оценкой по MMSE отмечались более выраженные уровни депрессии по шкале Монтегери-Асберг и тревоги по HADS. Пострадавшие с нормальной лобной функцией (по FAB) демонстрировали более низкий уровень депрессии и реактивной тревожности.

Таблица 5.3.2. Корреляционные зависимости когнитивных и эмоциональных показателей в катамнезе

	К MMSE	К FAB
К MMSE	1,000000	0,359135
К FAB	0,359135	1,000000
К Мон-Ас	-0,377663	-0,495880
К Реакт	-0,223619	-0,477875
К Личн	0,183975	-0,081409
К ГШТ	-0,350929	-0,269502
К ГШД	-0,295367	-0,579548
К Вопр	0,158236	-0,256642
К Схема	0,179858	-0,321787

Опираясь на результаты статистического анализа можно сказать, что в анамнезе у пациентов УГМ средней степени тяжести регистрируются показатели, характеризующие нормальное когнитивное функционирование и легкие КН, которые сопряжены с выраженностью эмоциональных расстройств. Тем не менее, в группе больных, получивших нейротрофическую терапию в остром периоде, отмечается меньшее количество субъективных проявлений когнитивной дисфункции, достоверно более высокое значение FAB и стабилизация показателей по шкале MMSE. Во 2 группе УГМ зарегистрированы 3 случая умеренной лобной дисфункции по FAB, в то время как в 1-й таковые отсутствовали. При сочетании базисного стандартного лечения с нейротрофическим препаратом происходит значимая положительная динамика лобного когнитивного функционирования в остром периоде.

Глава 6. Качество жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести

6.1 Качество жизни пациентов в остром периоде

УГМ легкой и средней степени тяжести

При самооценке КЖ при помощи модифицированного нами опросника MOS SF-36 для острых состояний у больных ЧМТ выявилось снижение по всем шкалам по сравнению с контрольной группой (таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1. Показатели шкал опросника MOS SF-36 в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести по сравнению с контролем

Шкалы опросника MOS SF-36 (баллы)	ЧМТ (n=84)	Контроль (n=15)	Значимость различий (p)
ФФ	80,0 [37,0; 95,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,0001
РФ	50,0 [25,0; 97,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,003
ИБ	47,0 [30,5; 70,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,00001
ОЗ	56,0 [50,0; 65,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,000001
ЖА	55,0 [50,0; 70,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,000001
СФ	60,0 [50,0; 75,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,000001
РЭ	47,5 [33,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,003
ПЗ	64,0 [56,0; 75,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,000001

На лепестковой диаграмме (рисунок 6.1.1) наглядно представлено снижение физического и психологического компонентов здоровья у пострадавших ЧМТ в остром периоде.

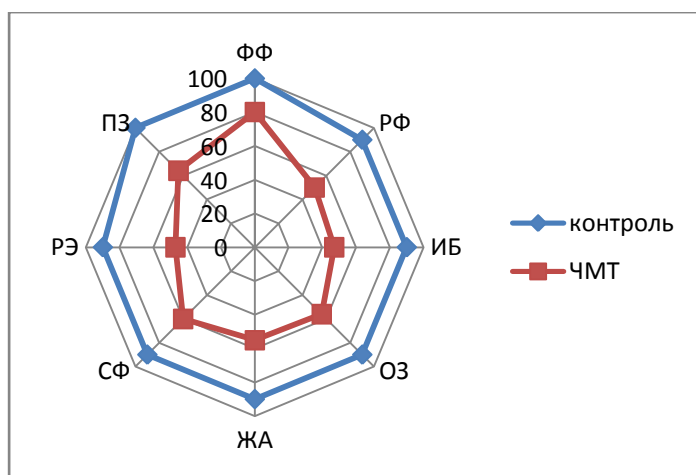


Рисунок 6.1.1. Средние значения шкал опросника MOS SF-36 у больных ЧМТ в остром периоде по сравнению с контролем.

Оценка КЖ в зависимости от тяжести полученной травмы не выявила отличий у пациентов ушибом головного мозга (УГМЛ и УГМС) ни по одной из 8 субшкал опросника. Вследствие этого, в дальнейшем мы не подразделяли пациентов УГМ по степени тяжести и рассматривали их как единую основную группу. Сопоставляя данные больных УГМ с группой сравнения (таблица 6.1.2), обращает на себя внимание достоверно более низкая оценка КЖ по шкале социального функционирования больных сотрясением головного мозга (рисунок 6.1.2). Также пациенты с наиболее легкой ЧМТ оценили свое КЖ ниже по шкале интенсивности боли (рисунок 6.1.3, $p=0,04$ несмотря на одинаковые значения медианы) и субшкале жизненной активности (рисунок 6.1.4, $p=0,02$). При этом показатели всех разделов КЖ у больных ушибом головного мозга (независимо от тяжести) отличались от группы контроля, а у больных сотрясением также присутствовало отличие при оценке субшкал своего здоровья, кроме ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (рисунок 6.1.5).

Таблица 6.1.2. Показатели шкал опросника MOS SF-36 в остром периоде у больных УГМ и группы сравнения

Шкалы опросника MOS SF-36 (баллы)	УГМ (n=66)	СГМ (n=30)	Значимость различий (p)
ФФ	80,0 [40,0; 92,0]	77,0 [35,0; 95,0]	0,81
РФ	50,0 [25,0; 95,0]	50,0 [25,0; 100,0]	0,8
ИБ	47,5 [40,0; 80,0]	47,5 [20,0; 50,0]	0,04
ОЗ	58,5 [50,0; 65,0]	50,0 [50,0; 60,0]	0,26
ЖА	60,0 [50,0; 75,0]	50,0 [45,0; 62,5]	0,02
СФ	65,0 [50,0; 80,0]	45,0 [37,0; 55,0]	0,00001
РЭ	45,0 [33,0; 100,0]	73,0 [33,0; 100,0]	0,5
ПЗ	64,5 [60,0; 75,0]	58,0 [55,0; 67,0]	0,1



Рисунок 6.1.2. Диаграмма размаха показателей MOS SF-36 по шкале социального функционирования больных УГМ и группы сравнения.



Рисунок 6.1.3. Диаграмма размаха показателей MOS SF-36 по шкале интенсивности боли больных УГМ и группы сравнения.

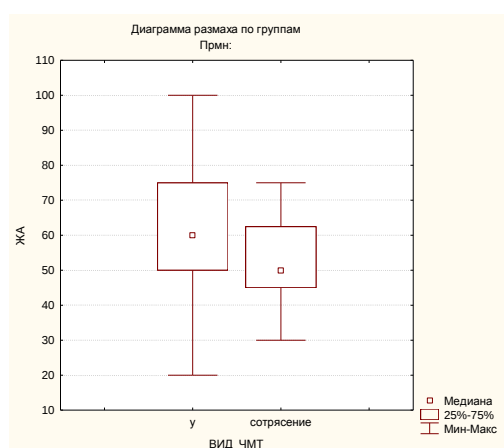


Рисунок 6.1.4. Диаграмма размаха показателей MOS SF-36 по шкале жизненной активности больных УГМ и группы сравнения.

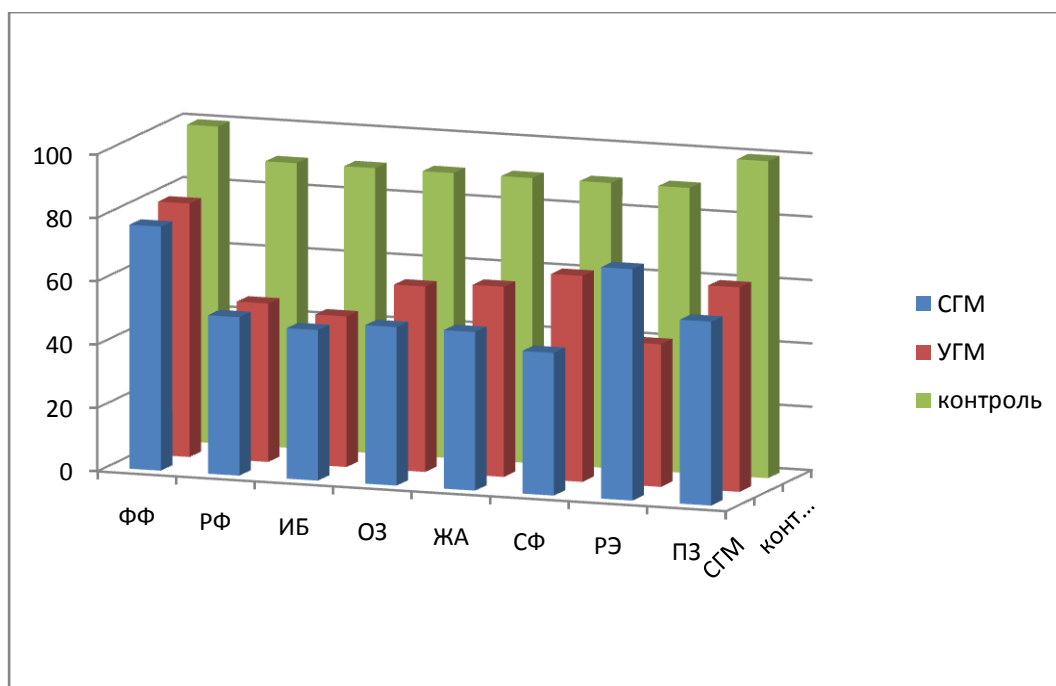


Рисунок 6.1.5. Показатели шкал MOS SF-36 пациентов основной группы (УГМ) и группы сравнения (СГМ) по отношению к контролю.

Анализ зависимостей, отражающих КЖ пациентов ЧМТ в остром периоде, показал взаимное влияние большинства шкал друг на друга (таблица 6.1.3). Так, физические компоненты здоровья (РФ, ИБ) взаимосвязаны с психологическими (ЖА, СФ); показатели жизненной активности напрямую отражаются на всех компонентах физической активности (ФФ, РФ, ИБ, ОЗ). Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, оказывает влияние на физическую активность по шкалам ФФ и РФ; а интенсивность боли ожидаемо влияет на физическое функционирование, жизненную активность, социальное функционирование и психическое здоровье. Корреляционную связь со всеми шкалами опросника MOS SF-36 имеют показатели шкалы жизненной активности, на которую влияет состояние как физического, так и психического здоровья. Основываясь на этих данных, можно сказать, что в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести из всех шкал модифицированного нами опросника MOS SF-36 наиболее информативной, отражающей все компоненты здоровья, является шкала жизненной активности.

Таблица 6.1.3. Корреляционные зависимости шкал MOS SF-36 у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$								
(MOS SF-36)	ФФ	РФ	ИБ	ОЗ	ЖА	СФ	РЭ	ПЗ
ФФ	1,000	0,559	0,339	-0,075	0,299	0,195	0,549	0,030
РФ	0,559	1,000	0,229	-0,153	0,274	0,042	0,700	0,124
ИБ	0,339	0,229	1,000	0,077	0,348	0,405	0,144	0,277
ОЗ	-0,075	-0,153	0,077	1,000	0,258	0,200	-0,037	0,467
ЖА	0,299	0,274	0,348	0,258	1,000	0,489	0,247	0,555
СФ	0,195	0,042	0,405	0,200	0,489	1,000	0,012	0,242
РЭ	0,549	0,700	0,144	-0,037	0,247	0,012	1,000	0,115
ПЗ	0,030	0,124	0,277	0,467	0,555	0,242	0,115	1,000

При анализе выяснилось, что ни одна из составляющих КЖ по MOS SF-36 не зависела от показателей неврологического статуса (по NIHSS) или от способности к самообслуживанию (по Barthel). Параметры контузионных очагов также достоверно не влияли на балльную оценку опросника кроме размера травматического повреждения. Выяснилось, что ощущение боли оказывает меньшее влияние на КЖ у пострадавших, имеющих небольшие размеры контузионного повреждения (рисунок 6.1.6).

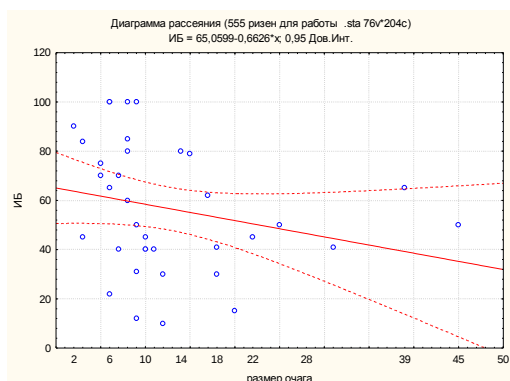


Рисунок 6.1.6. График зависимости КЖ по шкале интенсивности боли от размеров контузионного очага ($r = -0,4$, $p = 0,01$).

При этом отмечены отрицательные корреляционные зависимости практически всех шкал опросника с выраженностью эмоциональных и вегетативных изменений (таблица 6.1.4).

Таблица 6.1.4. Корреляционные зависимости шкал MOS SF-36 с показателями эмоционального и вегетативного статуса у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Mos SF-36	РЕАКТ	ЛИЧН	МОН_АС	ГШТ	ГШД	ВОПРОСНИК	СХЕМА
ФФ	-0,339229	-0,278351	-0,371778	-0,423335	-0,252012	-0,292150	-0,072049
РФ	-0,244325	-0,236151	-0,255144	-0,275792	-0,307030	-0,145446	-0,058528
ИБ	-0,270516	-0,125752	-0,149224	-0,072093	-0,053353	-0,088950	0,281055
ОЗ	-0,287450	-0,313142	-0,146349	-0,269651	-0,045333	-0,110812	-0,331177
ЖА	-0,456111	-0,271589	-0,324981	-0,347051	-0,272031	-0,171030	-0,133818
СФ	-0,132718	-0,059104	0,079354	-0,121478	-0,136306	-0,164266	0,217139
РЭ	-0,308491	-0,362413	-0,201401	-0,384436	-0,280043	-0,343295	-0,115828
ПЗ	-0,474014	-0,345851	-0,216086	-0,309245	-0,109067	-0,074844	-0,227038

Например, физический компонент здоровья (шкалы ФФ, РФ, ИБ, ОЗ) оценен выше теми пострадавшими, которые имели менее выраженный уровень тревоги и депрессии (рисунки 6.1.7 и 6.1.8). Аналогичным образом распределились закономерности при оценке психического компонента здоровья: чем выше тревога и депрессия, тем более низкий уровень КЖ отмечен по шкалам ЖА, РЭ, ПЗ (рисунки 6.1.9 и 6.1.10). Пациенты, имеющие более выраженные признаки СВД, демонстрировали более низкий уровень общего состояния и состояния психического здоровья.

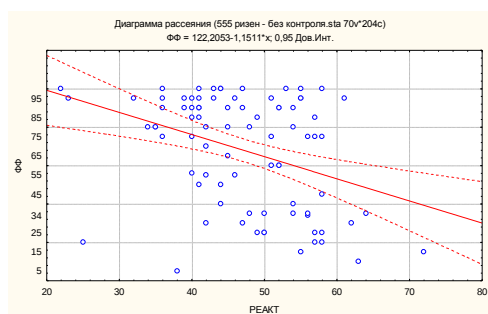


Рисунок 6.1.7. График зависимости физического функционирования и реактивной тревожности ($r=-0,33$, $p=0,001$).

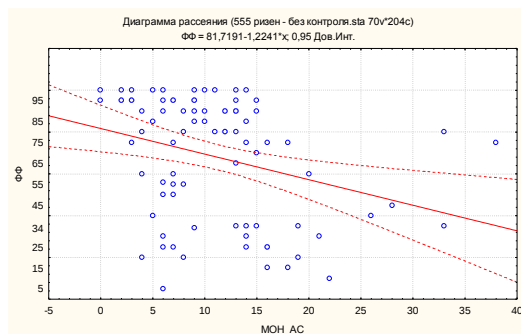


Рисунок 6.1.8. График зависимости физического функционирования и депрессии по шкале Монтгомери-Асберг ($r=-0,37$, $p=0,0004$).

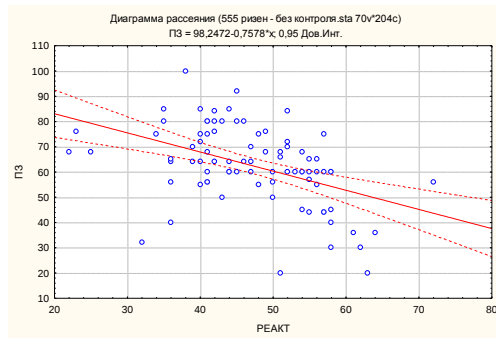


Рисунок 6.1.9. График зависимости психического здоровья и реактивной тревожности ($r = -0.47$, $p = 0.00005$).

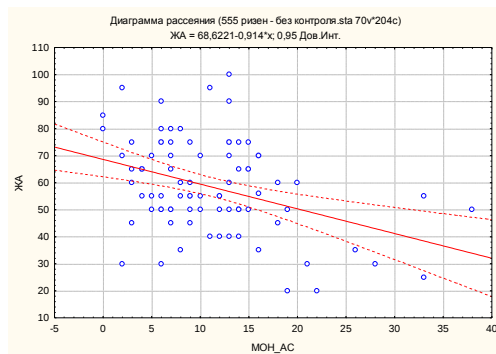
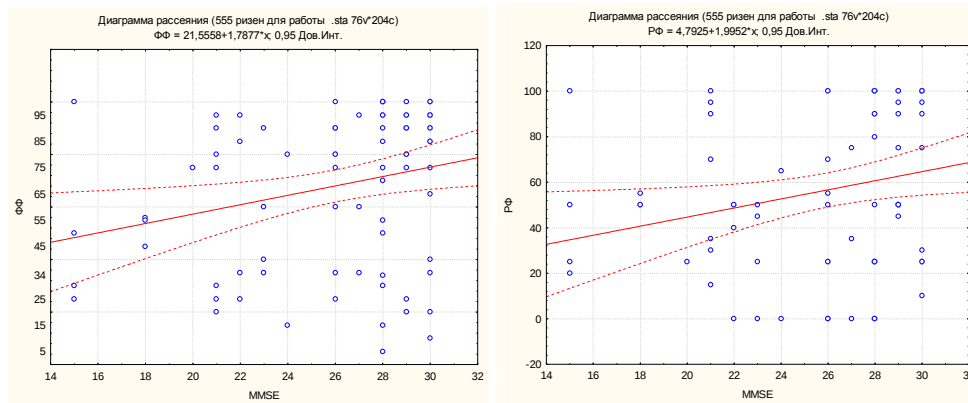


Рисунок 6.1.10. График зависимости жизненной активности и депрессии ($r = -0.32$, $p = 0.002$).

Умеренно выраженная статистически значимая зависимость некоторых шкал MOS SF-36 отмечена также с когнитивными показателями. Так, уровень когнитивного функционирования больных ЧМТ по MMSE (рисунки 6.1.11 и 6.1.12) прямопропорционально определял физическую составляющую КЖ: $r = 0.26$, $p = 0.01$ по шкале ФФ, $r = 0.30$, $p = 0.004$ по шкале РФ. Помимо этого, краткая шкала оценки психического статуса оказывала влияние ($r = 0.27$, $p = 0.01$) на эмоциональную составляющую по шкале РЭ.



Рисунки 6.1.11 и 6.1.12. Графики зависимости балльной оценки по шкале MMSE с физическими составляющими КЖ.

Степень лобной дисфункции по FAB отражалась в оценке эмоционального функционирования: пострадавшие, имевшие умеренную или выраженную лобную дисфункцию, оценивали своё КЖ по шкале РЭ ниже, чем пациенты с отсутствием таковой (рисунок 6.1.13)

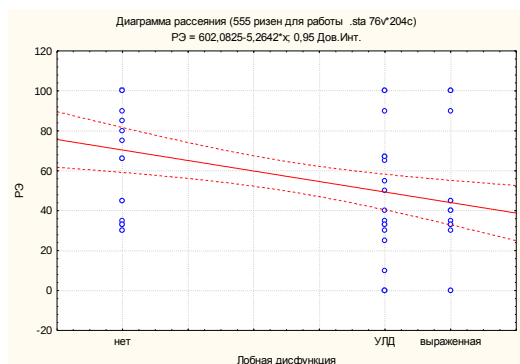


Рисунок 6.1.13. График зависимости выраженности лобной дисфункции и КЖ по шкале РЭ ($r = -0,24$, $p = 0,02$).

Сопоставив значения MOS SF-36 с данными анамнеза выявилось, что по шкале физического функционирования КЖ мужчин в остром периоде ЧМТ было выше, чем у женщин (рисунок 6.1.14, $p = 0,04$). Пострадавшие в ДТП имели более низкие цифровые значения данной шкалы по сравнению с лицами, получившими травму в быту (рисунок 6.1.15).

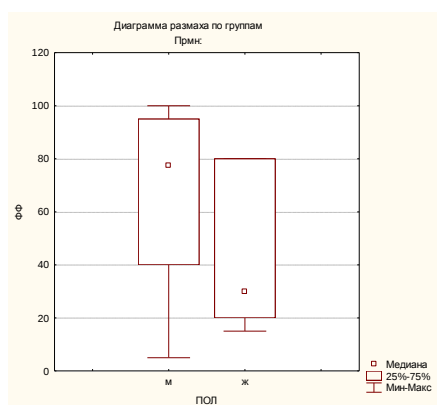


Рисунок 6.1.14. Диаграмма размаха показателей MOS SF-36 по шкале физического функционирования в зависимости от пола.



Рисунок 6.1.15. Диаграмма размаха показателей MOS SF-36 по шкале физического функционирования в зависимости от вида полученной травмы.

Таким образом, в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести отмечается снижение КЖ по всем шкалам модифицированного самоопросника MOS SF-36. Наиболее информативной, зависимой от всех других разделов опросника КЖ, является шкала жизненной активности. Физическая и психическая составляющая КЖ пациентов ЧМТ в большинстве своем не зависит от степени тяжести полученной травмы и определяется выраженностью эмоциональных, вегетативных и когнитивных нарушений. Парадоксально более низкий уровень КЖ демонстрируют пострадавшие сотрясением головного мозга при оценке жизненной активности, социального функционирования и интенсивности боли.

6.2 Качество жизни больных ушибом головного мозга после консервативной терапии

Перед тем как сравнить КЖ, продемонстрированное пациентами после лечения, были сопоставлены исходные данные шкал MOS SF-36 в 1 и 2 группах (таблица 6.2.1). Выяснилось, что пострадавшие обеих групп изначально имели сопоставимые показатели по всем шкалам, кроме социального функционирования. Поэтому при сравнении пациентов двух групп между собой указанная шкала не учитывалась, принималась во внимание только динамика показателя субшкалы СФ по отношению к исходному уровню.

Таблица 6.2.1. Достоверность отличий показателей MOS SF-36 у больных УГМ до лечения (жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	85,0 [60,0; 90,0]	80,0 [50,0; 95,0]	0,98
РФ	50,0 [25,0; 100,0]	50,0 [32,0; 97,5]	0,81
ИБ	50,0 [40,0; 80,0]	40,0 [30,5; 81,0]	0,27
ОЗ	60,0 [55,0; 67,0]	53,0 [50,0; 62,0]	0,18
ЖА	65,0 [50,0; 80,0]	62,5 [45,0; 72,5]	0,34
СФ	75,0 [62,0; 87,0]	62,0[45,0; 75,0]	0,02
РЭ	67,0 [33,0; 100,0]	66,5 [33,0; 100,0]	0,93
ПЗ	65,0 [60,0; 72,0]	64,0 [58,0; 73,5]	0,79

Итак, после проведенного консервативного лечения у больных ушибом головного мозга отмечается увеличение самооценки КЖ по всем шкалам (рисунок 6.2.1) со значимой степенью достоверности по шкале интенсивности боли ($p=0,03$) и общего здоровья ($p=0,0003$) по сравнению с результатами, полученными до лечения. С контрольными цифрами сравнился уровень КЖ по

шкалам РФ ($p=0,2$), ИБ ($p=0,1$) и РЭ ($p=0,1$). Анализируя график на рисунке 6.2.1, можно сказать, что у пациентов УГМ после лечения отмечается положительная динамика параметров, характеризующих в основном физическую составляющую КЖ.

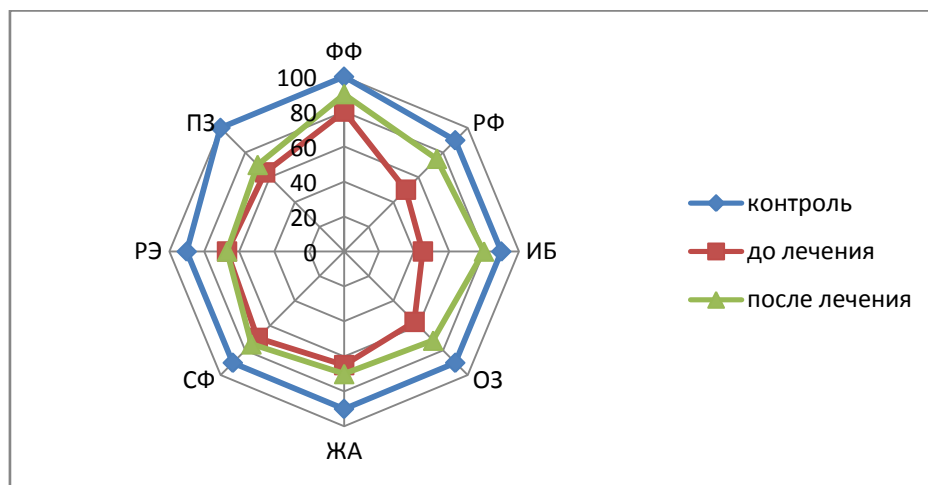
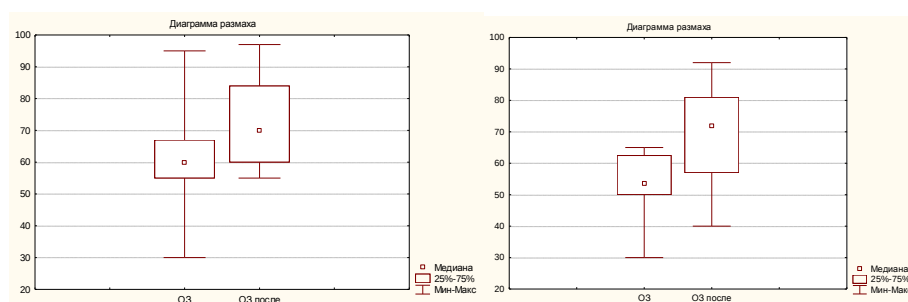


Рисунок 6.2.1. Динамика показателей шкал MOS SF-36 у больных УГМ после лечения.

При анализе шкал MOS SF-36 до и после консервативной терапии, выяснилось, что после лечения в обеих группах больных достоверно увеличилось КЖ по шкале общего здоровья (рисунки 6.2.2 и 6.2.3; таблицы 6.2.2, 6.2.3) по отношению к изначальным показателям.



Рисунки 6.2.2, 6.2.3. Динамика показателей КЖ по шкале ОЗ в 1 и 2 группах больных УГМ после лечения.

Обращает на себя внимание значимое повышение КЖ, сопряженное с влиянием на него интенсивности боли у пациентов, получавших нейротрофическую терапию (таблица 6.2.2, рисунок 6.2.4). Несмотря на

достаточно значительное повышение цифрового значения медианы по той же самой шкале (ИБ) у больных 2 группы, статистической разницы с показателями, полученными до лечения, не выявлено.

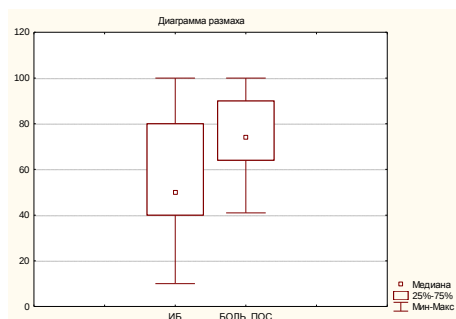


Рисунок 6.2.4. Показатели КЖ по шкале интенсивности боли в 1 группе до и после лечения ($p=0,04$).

Таблица 6.2.2. Динамика субшкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в 1 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	До лечения	После лечения	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	85,0 [60,0; 90,0]	90,0 [90,0; 95,0]	0,5
РФ	50,0 [25,0; 100,0]	100,0 [25,0; 100,0]	1,0
ИБ	50,0 [40,0; 80,0]	74,0 [64,0; 90,0]	0,04
ОЗ	60,0 [60,0; 80,0]	70,0 [60,0; 84,0]	0,005
ЖА	65,0 [50,0; 80,0]	70,0 [50,0; 80,0]	0,5
СФ	75,0 [62,0; 87,0]	75,0 [62,5; 100,0]	0,72
РЭ	67,0 [33,0; 100,0]	100,0 [33,0; 100,0]	1,0
ПЗ	65,0 [60,0; 72,0]	70,0 [64,0; 76,0]	0,75

Таблица 6.2.3. Динамика субшкал опросника MOS SF-36 больных УГМ во 2 группе до и после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	До лечения	После лечения	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	80,0 [50,0; 95,0]	82,5 [65,0; 97,0]	0,68
РФ	50,0 [32,0; 97,5]	75,0 [50,0; 100,0]	1,0
ИБ	40,0 [30,5; 81,0]	87,0 [42,5; 100,0]	0,1
ОЗ	53,0 [50,0; 62,0]	72,0 [57,0; 81,0]	0,007
ЖА	62,5 [45,0; 72,5]	67,5 [50,0; 80,0]	1,0
СФ	62,0 [45,0; 75,0]	62,0 [62,0; 81,0]	0,2
РЭ	66,5 [33,0; 100,0]	66,5 [58,0; 100,0]	0,47
ПЗ	64,0 [58,0; 73,5]	74,0 [54,0; 82,5]	0,11

Ориентируясь на показатели КЖ практически здоровых людей, были сопоставлены балльные оценки больных УГМ после лечения. Оказалось, что в группе больных, получающих церебролизин (таблица 6.2.4), показатели шкал, характеризующих физическую составляющую здоровья (ФФ, РФ, ИБ) сравнивались с контролем. В этой же группе КЖ достигло контрольных цифр по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным (РЭ) состоянием. У пациентов, принимавших лишь базисную терапию, после лечения первые 3 шкалы КЖ (как и в 1 группе) достигли показателей лиц, считающих себя здоровыми (таблица 6.2.5).

Таблица 6.2.4. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в **1 группе** после лечения по сравнению с **контролем** (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	После лечения	Контроль	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [90,0; 95,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,05
РФ	100,0 [25,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,74
ИБ	74,0 [64,0; 90,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,1
ОЗ	70,0 [60,0; 84,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,001
ЖА	70,0 [50,0; 80,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,002
СФ	75,0[62,5; 100,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,01
РЭ	100,0 [33,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,9
ПЗ	70,0 [64,0; 76,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,00009

Таблица 6.2.5. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ во **2 группе** после лечения по сравнению с **контролем** (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	После лечения	Контроль	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	82,5 [65,0; 97,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,1
РФ	75,0 [50,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,3
ИБ	87,0 [42,5; 100,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,5
ОЗ	72,0 [57,0; 81,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,01
ЖА	67,5 [50,0; 80,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,01
СФ	62,0[62,0; 81,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,009
РЭ	66,5 [58,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,03
ПЗ	74,0 [54,0; 82,5]	100,0 [90,0; 100,0]	0,0008

Межгрупповой анализ количественных показателей самоопросника качества жизни MOS SF-36 после лечения (таблица 6.2.6) не выявил статистической разницы ни по одной из шкал.

Таблица 6.2.6. Статистическая значимость отличий показателей 1 и 2 групп шкал качества жизни больных УГМ после лечения (показатели шкалы СФ не учитывались)

Шкала опросника MOS SF-36	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [90,0; 95,0]	82,5 [65,0; 97,0]	0,7
РФ	100,0 [25,0; 100,0]	75,0 [50,0; 100,0]	0,7
ИБ	74,0 [64,0; 90,0]	87,0 [42,5; 100,0]	0,5
ОЗ	70,0 [60,0; 84,0]	72,0 [57,0; 81,0]	0,66
ЖА	70,0 [50,0; 80,0]	67,5 [50,0; 80,0]	0,7
РЭ	100,0 [33,0; 100,0]	66,5 [58,0; 100,0]	0,62
ПЗ	70,0 [64,0; 76,0]	74,0 [54,0; 82,5]	0,9

Обобщая многочисленные математические данные, можно сказать, что, после консервативной терапии, проводимой в стационарных условиях, у больных УГМ средней степени тяжести повышается КЖ, преимущественно по шкалам, отражающим физический компонент здоровья независимо от проводимого лечения. У пациентов, получавших в остром периоде помимо базисной нейротрофическую терапию, вместе с тем улучшается эмоциональный статус по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. По сравнению с состоянием первых дней травмы, после лечения в обеих группах отсутствовала статистически значимая динамика по шкалам, оценивающим психический компонент здоровья.

6.3 Качество жизни

пациентов ушибом головного мозга в катамнезе

В отдаленном периоде у всех больных УГМ отмечено достоверное повышение КЖ по шкалам физического (ФФ, РФ, ОЗ) и психического (СФ, ПЗ) компонентов здоровья по сравнению с результатами, полученными после проведенного курса стационарного лечения (таблица 6.3.1).

Таблица 6.3.1. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в катамнезе по сравнению с результатами, полученными после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	После лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [70,0; 95,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,02
РФ	75,0 [50,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	0,0005
ИБ	80,0 [62,0; 100,0]	75,0 [70,0; 90,0]	0,82
ОЗ	72,0 [60,0; 82,0]	80,0 [75,0; 85,0]	0,0005
ЖА	70,0 [50,0; 80,0]	70,0 [55,0; 80,0]	0,11
СФ	75,0 [62,0; 87,0]	75,0 [65,0; 80,0]	0,009
РЭ	67,0 [50,0; 100,0]	75,0 [60,0; 85,0]	0,35
ПЗ	70,0 [64,0; 80,0]	80,0 [75,0; 85,0]	0,007

Однако практически все показатели оставались отличными от контрольных цифр (таблица 6.3.2). С группой здоровых лиц сравнивалась лишь способность к исполнению определенной возрастной и/или профессиональной физической нагрузки (шкала РФ).

Таблица 6.3.2. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в катамнезе по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	Катамнез	Контроль	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [85,0; 100,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,02
РФ	90,0 [80,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,68
ИБ	75,0 [70,0; 90,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,003
ОЗ	80,0 [75,0; 85,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,00007
ЖА	70,0 [55,0; 80,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,0004
СФ	75,0 [65,0; 80,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,0001
РЭ	75,0 [60,0; 85,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,0001
ПЗ	80,0 [75,0; 85,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,0002

На рисунке 6.3.1 можно проследить динамику роста показателей КЖ в различные периоды заболевания пострадавших УГМ. В остром периоде УГМ низкий уровень КЖ наблюдается по шкалам физической составляющей. В дальнейшем, непосредственно после лечения и в отдаленном периоде, отмечается увеличение самооценки своего физического состояния и приближение к контрольным цифрам. Иная динамика прослеживается в отношении психической составляющей КЖ. Несмотря на то, что в остром периоде выявлено в среднем не выраженное снижение самооценки по шкалам СФ, ЖА, РЭ, ПЗ, в дальнейшем, в том числе в катамнезе, отмечается очень медленный рост КЖ и более выраженная статистическая разница с контролем.

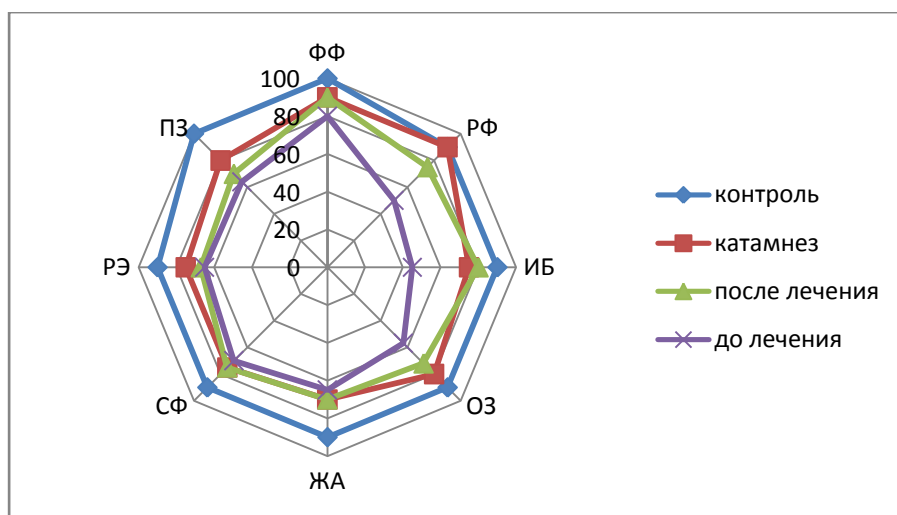


Рисунок 6.3.1. Динамика роста КЖ у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Сравнивая 1 и 2 группу между собой по показателям КЖ (таблицы 6.3.3 и 6.3.4), можно констатировать повышение физической составляющей по шкалам РФ и ОЗ в обеих группах по сравнению с результатами, полученными в остром периоде после лечения. Помимо этого у пациентов, получавших лишь базисное лечение, значительно повысился уровень социального функционирования.

Несмотря на это, по большинству шкал опросника в обеих группах сохранялась разница с контролем (таблицы 6.3.5 и 6.3.6). У пациентов, получивших в остром периоде церебролизин, КЖ по шкалам физического функционирования и ролевого функционирования, сопряженного с физическим состоянием, сравнивались со здоровыми лицами, в то время как во 2 группе разница с контролем отсутствовала только по шкале РФ. Также обращает на себя внимание более выраженная достоверность различий практически по всем шкалам MOS SF-36 во 2 группе, чем в 1-й по отношению к практически здоровым.

Таблица 6.3.3. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в 1 группе в катамнезе по сравнению с результатами, полученными после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	После лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [90,0; 95,0]	95,0 [90,0; 100,0]	0,1
РФ	100,0 [25,0; 100,0]	95,0 [90,0; 100,0]	0,04
ИБ	74,0 [64,0; 90,0]	75,0 [70,0; 90,0]	0,75
ОЗ	70,0 [60,0; 84,0]	80,0 [75,0; 85,0]	0,004
ЖА	70,0 [50,0; 80,0]	80,0 [70,0; 85,0]	0,07
СФ	75,0[62,5; 100,0]	75,0 [70,0; 85,0]	0,7
РЭ	100,0 [33,0; 100,0]	80,0 [70,0; 90,0]	0,5
ПЗ	70,0 [64,0; 76,0]	80,0 [70,0; 85,0]	0,14

Таблица 6.3.4. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ во 2 группе в катамнезе по сравнению с результатами, полученными после лечения (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	После лечения	Катамнез	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	82,5 [65,0; 97,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,1
РФ	75,0 [50,0; 100,0]	90,0 [80,0; 95,0]	0,01
ИБ	87,0 [42,5; 100,0]	75,0 [60,0; 85,0]	0,75
ОЗ	72,0 [57,0; 81,0]	80,0 [75,0; 85,0]	0,009
ЖА	67,5 [50,0; 80,0]	60,0 [50,0; 65,0]	1,0
СФ	62,0[62,0; 81,0]	70,0 [60,0; 75,0]	0,004
РЭ	66,5 [58,0; 100,0]	67,5[60,0; 80,0]	0,75
ПЗ	74,0 [54,0; 82,5]	80,0 [75,0; 90,0]	0,04

Таблица 6.3.5. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в 1 группе в катамнезе по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	Катамнез	Контроль	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	95,0 [90,0; 100,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,11
РФ	95,0 [90,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,4
ИБ	75,0 [70,0; 90,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,02
ОЗ	80,0 [75,0; 85,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,002
ЖА	80,0 [70,0; 85,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,008
СФ	75,0 [70,0; 85,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,002
РЭ	80,0 [70,0; 90,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,003
ПЗ	80,0 [70,0; 85,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,00007

Таблица 6.3.6. Показатели шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ во 2 группе в катамнезе по сравнению с контролем (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий)

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	Катамнез	Контроль	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	90,0 [85,0; 100,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,005
РФ	90,0 [80,0; 95,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,1
ИБ	75,0 [60,0; 85,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,002
ОЗ	80,0 [75,0; 85,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,003
ЖА	60,0 [50,0; 65,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,00003
СФ	70,0 [60,0; 75,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,0001
РЭ	67,5 [60,0; 80,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,00007
ПЗ	80,0 [75,0; 90,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,00007

Сопоставив катamnестические показатели КЖ в 1 и 2 группах (таблица 6.3.7), выявилась достоверно более высокая самооценка в группе пациентов, принимавших нейротрофическую терапию по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (рисунок 6.3.2), жизненной активности (рисунок 6.3.3) и эмоционального функционирования (рисунок 6.3.4).

Таблица 6.3.7. Сравнительная характеристика показателей шкал опросника MOS SF-36 больных УГМ в 1 группе и 2 группе в катamnезе (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий), значения шкалы СФ не учитывались

Шкала опросника MOS SF-36 (баллы)	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
ФФ	95,0 [90,0; 100,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,07
РФ	95,0 [90,0; 100,0]	90,0 [80,0; 95,0]	0,02
ИБ	75,0 [70,0; 90,0]	75,0 [60,0; 85,0]	0,35
ОЗ	80,0 [75,0; 85,0]	80,0 [75,0; 85,0]	0,65
ЖА	80,0 [70,0; 85,0]	60,0 [50,0; 65,0]	0,0002
РЭ	80,0 [70,0; 90,0]	67,5 [60,0; 80,0]	0,04
ПЗ	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [75,0; 90,0]	0,47

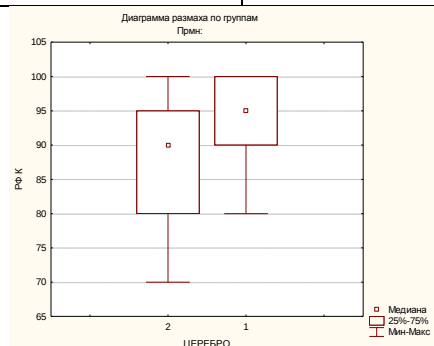


Рисунок 6.3.2. Показатели КЖ по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием в 1 и 2 группах в катamnезе.



Рисунок 6.3.3. Показатели КЖ по шкале жизненной активности в 1 и 2 группах в катамнезе.

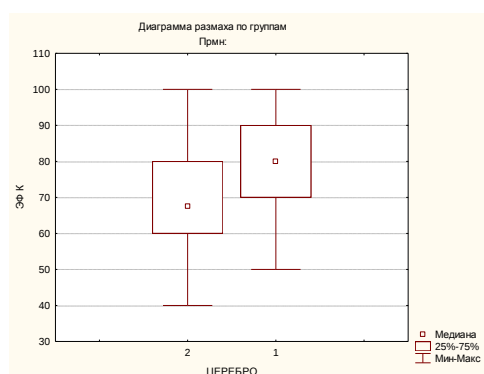


Рисунок 6.3.4. Показатели КЖ по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием в 1 и 2 группах в катамнезе.

Проведя анализ зависимостей шкал опросника MOS SF-36 в катамнезе с когнитивными, эмоциональными и вегетативными показателями (таблица 6.3.8), выявилось прямопропорциональное влияние лобного функционирования (FAB) на физическую составляющую КЖ (РФ, ИБ, ОЗ), а также уровня MMSE и FAB на эмоциональное функционирование (рисунок 6.3.5). Отрицательная линейная зависимость отмечена ФФ с вегетативными опросниками: чем больше выраженность субъективных и объективных вегетативных нарушений, тем ниже самооценка физического функционирования. Уровень депрессии по Монтгомери-Асберг оказал отрицательное влияние на физический компонент КЖ (РФ, ИБ, ОЗ), а также жизненную активность и эмоциональное функционирование. Степень

реактивной тревожности также отрицательно отразилась на ощущении общего здоровья, боли, жизненной активности (рисунок 6.3.6). Наибольшее влияние различные факторы оказывали на КЖ по шкале интенсивности боли: ограничение повседневной активности вследствие болевого ощущения было менее выражено у пациентов с отсутствием лобной дисфункции, более низким уровнем реактивной, личностной тревожности, депрессии (рисунок 6.3.7) и субъективной оценки своего вегетативного состояния (рисунок 6.3.8).

Таблица 6.3.8. Корреляционные зависимости шкал MOS SF-36 в катамнезе (жирным шрифтом выделены значимые связи)

	ФФ К	РФ К	ИБ К	ОЗ К	ЖА К	СФ К	ЭФ К	ПЗ К
К MMSE	-0,022	0,296926	0,036088	0,353382	0,076923	0,010514	0,702802	0,210452
К FAB	0,261	0,573711	0,731958	0,621740	0,472858	0,336821	0,576412	0,420026
К Мон-Ас	-0,373	-0,437682	-0,543664	-0,512207	-0,493127	-0,241034	-0,464755	-0,251335
К Реакт	-0,302	-0,258772	-0,662278	-0,692351	-0,584994	-0,146015	-0,267837	-0,405306
К Личн	-0,244	-0,318283	-0,634377	-0,296185	-0,557206	0,063913	-0,016222	-0,103725
К ГШТ	0,032	-0,102221	-0,353624	-0,403535	-0,195904	-0,070866	-0,399858	-0,533724
К ГШД	-0,223	-0,241159	-0,404658	-0,486111	-0,318260	-0,402106	-0,346747	-0,519579
К Вопр	-0,491	-0,273416	-0,688062	-0,224379	-0,680981	0,153699	-0,235637	0,001049
К Схема	-0,530	-0,001685	-0,257323	-0,210639	-0,275305	-0,229038	-0,038764	0,087851

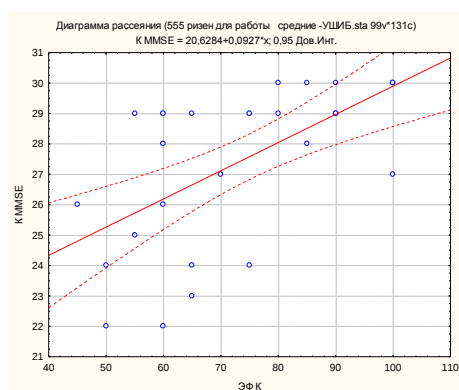


Рисунок 6.3.5. Корреляционная зависимость показателей MMSE и эмоционального функционирования больных УГМ в катамнезе.

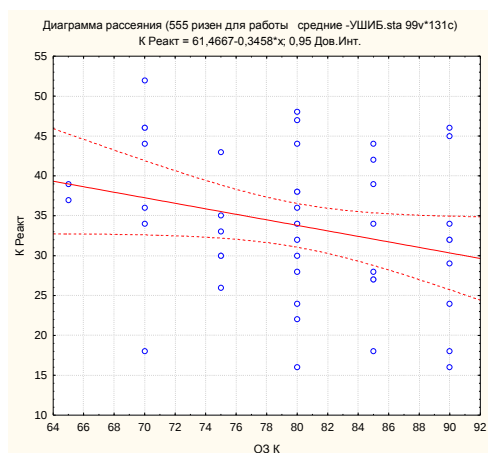


Рисунок 6.3.6. Корреляционная зависимость показателей реактивной тревожности и КЖ по шкале общего здоровья больных УГМ в катамнезе.

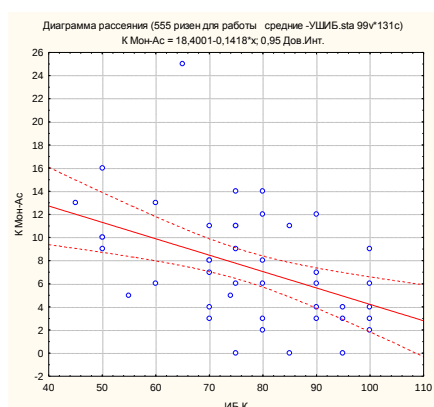


Рисунок 6.3.7. Корреляционная зависимость показателей депрессии и КЖ по шкале интенсивности боли пациентов УГМ в катамнезе.

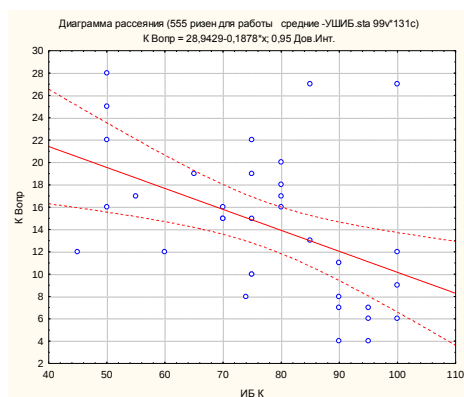


Рисунок 6.3.8. Корреляционная зависимость показателей субъективной оценки своего вегетативного состояния и КЖ по шкале интенсивности боли пациентов УГМ в катамнезе.

Статистический анализ позволил определить еще одну зависимость показателей шкал MOS SF-36. Несмотря на то, что в остром периоде применялся модифицируемый для острых состояний вариант опросника, а в катамнезе оригинальный вариант, нами прослежена взаимосвязь одноименных шкал с течением времени. Так, выявлена прямая корреляционная зависимость показателей КЖ в катамнезе с величиной шкал ФФ ($r=0,4$, $p=0,01$), РФ ($r=0,4$, $p=0,007$), ЖА ($r=0,47$, $p=0,004$), СФ ($r=0,66$, $p=0,00001$) и РЭ ($r=0,5$, $p=0,00009$) острого периода, полученными до лечения. Достоверная зависимость КЖ катамнеза выявлена со всеми составляющими MOS SF-36 острого периода, полученными после лечения (таблица 6.3.9). В таблице привлекает внимание взаимосвязь не только одноименных шкал. Качество физической составляющей острого периода оказывает влияние на психический компонент здоровья в катамнезе, а сохраняющаяся после стационарного лечения эмоциональная, социальная и психологическая дисфункция в отдаленном периоде негативно сказывается на ощущении боли и субъективной оценке состояния своего здоровья.

Итак, в отдаленном периоде УГМ у пациентов отмечается увеличение КЖ по MOS SF-36 по сравнению с результатами анамнеза. Несмотря на этот факт, с контрольными показателями сравнивалась лишь шкала ролевого

функционирования, обусловленного физическим состоянием, а у больных, получавших нейротрофическую терапию, еще и физического функционирования. В большей степени, независимо от проведенного в остром периоде лечения, регрессировали физические составляющие КЖ. Тем не менее, пострадавшие 1 группы в катамнезе продемонстрировали более высокий уровень ролевого физического и эмоционального функционирования, а также жизненной активности. Качество жизни больных, перенесших УГМ, зависит в основном от когнитивного, вегетативного функционирования, а также выраженности эмоциональных нарушений. Низкий уровень самооценки различных составляющих КЖ в остром периоде негативно сказывается на качестве шкал опросника MOS SF-36 в катамнезе.

Таблица 6.3.9. Корреляционная зависимость одноименных шкал MOS SF-36 полученных после лечения и в катамнезе (жирным шрифтом обозначена достоверность различий, подчеркнуты достоверности зависимостей одноименных шкал)

	ФФпосл е	РФпосл е	БОЛ_посл е	ОЗ после	ЖА после	СФ после	ЭФ_посл е	ПЗ после
ФФ К	<u>0,494330</u>	0,169291	0,117215	0,053209	0,217178	0,033149	0,190209	- 0,017204
РФ К	0,547003	<u>0,805359</u>	0,508164	0,060923	0,314942	0,303083	0,682029	0,233845
ИБ К	0,571855	0,527256	<u>0,599101</u>	0,266227	0,627880	0,055928	0,429780	0,444683
ОЗ К	0,057506	0,337858	0,302413	<u>0,434845</u>	0,351893	0,475066	0,348758	0,403552
ЖА К	0,377507	0,361806	0,286608	0,198017	<u>0,521972</u>	0,238464	0,280963	0,493859
СФ К	0,109166	0,151035	0,170808	0,377290	0,048109	<u>0,891171</u>	0,201648	0,125861
ЭФ К	0,525556	0,814867	0,555570	0,311656	0,309733	0,432321	<u>0,899464</u>	0,433811
ПЗ К	0,468486	0,451909	0,455759	0,468280	0,647774	0,074097	0,244866	<u>0,692159</u>

Глава 7. Лабораторные показатели иммуноферментного анализа в остром периоде ушиба головного мозга

7.1 Цитокины сыворотки крови и ликвора в остром периоде ушиба головного мозга до и после лечения

Среднее количество интерлейкина-10 (ИЛ-10) сыворотки крови у всех обследованных больных составило 0,0 [0,0; 1,25] пг/мл, без статистически достоверного отличия от контроля (0,0 [0,0; 3,0] пг/мл, $p=0,9$), а ФНО - 5,9 [2,2; 16,4] пг/мл, что оказалось выше, чем у здоровых лиц - 0,0 [0,0; 2,3] пг/мл, $p=0,0002$. При анализе цитокинов сыворотки в зависимости от тяжести полученной травмы результат оказался следующим (таблица 7.1.1).

Таблица 7.1.1. Показатели цитокинового статуса у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести

Цитокин (пг/мл)	Контроль (n=15)	СГМ (n=19)	УГМЛ (n=13)	УГМС (n=32)
Интерлейкин 10	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 6,4]	0,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,9]
ФНО	0,0 [0,0; 2,3]	5,5 [3,5; 6,9]*	8,0[0,0; 13,0]*	8,0[2,1; 23,1]*

* - достоверность различий по отношению к контролю

У пациентов всех групп количественное содержание интерлейкина-10 не отличалось от уровня здоровых лиц и между собой (рисунок 7.1.1), хотя обращает на себя внимание больший разброс показателей в контроле и группе сравнения.

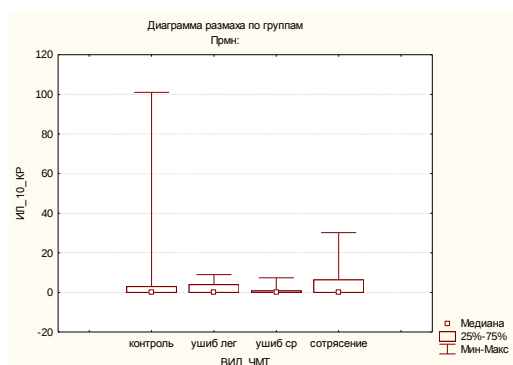


Рисунок 7.1.1. Диаграмма размаха содержания интерлейкина-10 сыворотки крови у больных ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Содержание же провоспалительного ФНО сыворотки во всех подгруппах отличалось от контроля (рисунок 7.1.2): наиболее высокое содержание указанного цитокина имело место в основной группе УГМ средней степени тяжести – 8,0 [2,1; 23,1] пг/мл, $p=0,0004$ по отношению к контролю. При УГМ легкой степени тяжести уровень ФНО оказался практически таким же - 8,0 [0,0; 13,0] пг/мл, $p=0,01$ по сравнению со здоровыми лицами. И в группе сравнения, также отличаясь от контроля ($p=0,0001$), данный показатель равнялся 5,5 [3,5; 6,9] пг/мл. Количественное содержание ФНО в остром периоде до лечения не зависело от степени тяжести полученной травмы, несмотря на более высокий диапазон значений в основной группе.



Рисунок 7.1.2. Диаграмма размаха содержания ФНО сыворотки крови у больных ЧМТ различной степени тяжести по сравнению с контролем.

Количественное содержание ИЛ-10 в ликворе у больных ушибом головного мозга оказалось равным 1,1 [0,0; 2,7] пг/мл. Обращают на себя внимание относительно высокие цифры (по сравнению с показателями сыворотки),

характеризующие содержание ФНО в спинномозговой жидкости - 44,0 [26,3; 64,2] пг/мл. Если учесть тот факт, что у здоровых людей (по данным литературы) содержание ИЛ-10 равняется сотым долям единицы, а ФНО также должен определяться в минимальных, стремящихся к нулю значениях, то можно сделать вывод о повышении про- и противовоспалительных цитокинов в ликворе при ушибе головного мозга средней степени тяжести.

С целью выявления сопряженности воспалительных маркеров с различными клиническими проявлениями проведен корреляционный анализ. Зависимость ИЛ-10 сыворотки отмечена лишь со шкалой Barthel: $r=0,27$, $p=0,03$ и по шкале интенсивности боли КЖ: $r=0,3$, $p=0,02$. Влияние же гуморального ФНО прослеживается на уровень тревоги по HADS: $r=0,4$, $p=0,01$ и размер контузионного повреждения ($r=0,4$, $p=0,03$). Взаимосвязи количественного содержания цитокинов цереброспинальной жидкости и клинических проявлений в остром периоде УГМ в работе не получено за исключением влияния ИЛ-10 на некоторые шкалы качества жизни: общее здоровье ($r=-0,46$, $p=0,04$) и психическое здоровье ($r=-0,50$, $p=0,02$).

До лечения цитокиновый профиль пострадавших обеих групп не отличался друг от друга (таблица 7.1.2).

Таблица 7.1.2. Цитокины сыворотки крови и ликвора у больных УГМ до лечения

показатель	1 группа	2 группа	Значимость различий (p)
ИЛ-10 сыворотки (пг/мл)	0,0 [0,0; 1,2]	0,0 [0,0; 1,0]	0,57
ФНО сыворотки (пг/мл)	2,25[0,0; 11,6]	2,1 [0,0; 15,1]	0,7
ИЛ-10 ликвора (пг/мл)	0,0 [0,0; 1,7]	1,0 [0,0; 2,4]	0,3
ФНО ликвора (пг/мл)	50,0 [33,5; 61,6]	47,0 [43,0; 52,0]	0,62

После проведенной терапии у всех пациентов УГМ достоверно ($p=0,009$) снизилось количественное содержание ФНО сыворотки крови с 2,1 [0,0; 12,9] до 2,0 [0,0; 7,2] пг/мл (рисунок 7.1.3). Уровень ИЛ-10 не изменился ($p=1,0$).

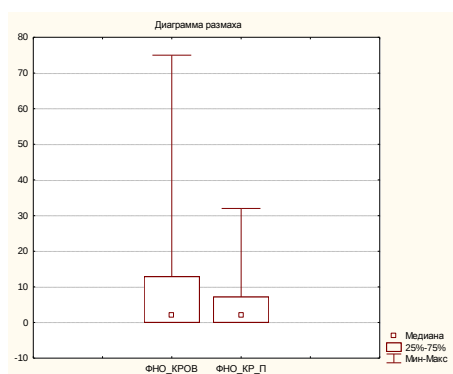


Рисунок 7.1.3. Динамика количественного содержания ФНО сыворотки крови (пг/мл) у больных УГМ до и после лечения.

Несмотря на это, изменение цитокинов сыворотки крови в 1 и 2 группах после лечения не показало статистически значимых изменений по сравнению с результатами до лечения (таблицы 7.1.3 и 7.1.4). В обоих случаях после лечения отсутствовала разница с показателями цитокинов контрольной группы ($p=0,06$ для первой и $p=0,2$ для второй). Статистическая разница также отсутствовала и при повторном анализе цитокиновых показателей ликвора.

Таблица 7.1.3. Динамика цитокинов сыворотки крови и ликвора у больных УГМ 1 группы после лечения

показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
ИЛ-10 сыворотки (пг/мл)	0,0 [0,0; 1,2]	0,0 [0,0; 0,0]	0,47
ФНО сыворотки (пг/мл)	2,25[0,0; 11,6]	4,0 [0,0; 7,2]	0,11
ИЛ-10 ликвора (пг/мл)	0,0 [0,0; 1,7]	0,0 [0,0; 1,4]	0,91
ФНО ликвора (пг/мл)	50,0 [33,5; 61,6]	41,0 [29,5; 58,2]	0,5

Таблица 7.1.4. Динамика цитокинов сыворотки крови и ликвора у больных УГМ 2 группы после лечения

показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
ИЛ-10 сыворотки (пг/мл)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	1,0
ФНО (пг/мл)	2,1 [0,0; 15,1]	1,0 [0,0; 12,0]	0,07
ИЛ-10 ликвора (пг/мл)	1,0 [0,0; 2,4]	0,6 [0,0; 1,9]	0,8
ФНО ликвора (пг/мл)	47,0 [43,0; 52,0]	45,0 [32,0; 55,0]	0,6

Обобщая сказанное, можно сделать заключение, что при ЧМТ легкой и средней степени тяжести имеется повышение провоспалительного цитокина (ФНО) в сыворотке крови, в большей степени у больных УГМ, а также повышенное содержание ИЛ-10 и ФНО у пациентов УГМ средней степени тяжести в спинномозговой жидкости в отличие от здоровых. Содержание гуморального ФНО зависело от размера контузионного очага при ушибе головного мозга, а ИЛ-10 оказывал влияние на способность к самообслуживанию и некоторые субшкалы КЖ (интенсивность боли, общее и психическое здоровье). Проведенное лечение в основной группе обследованных снижает количественное содержание провоспалительного цитокина в сыворотке крови, однако, особенности проводимой терапии не оказывали существенного влияния на динамику ФНО в 1 и 2 группах, а также на уровень ИЛ-10.

7.2. Серотонин сыворотки крови и ликвора у пациентов в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести до и после лечения

Количественное содержание сывороточного серотонина у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в среднем составило 235,4 [171,2; 446,0] нг/мл, что статистически выше, чем в группе контроля – 174,0 [112,0; 198,0] нг/мл, $p=0,0005$. Сравнив содержание серотонина сыворотки у больных ЧМТ

различной степени тяжести, получили следующие результаты (рисунок 7.2.1). У пациентов группы сравнения количественное содержание серотонина составило 146,1 [128,4; 179,9] нг/мл, УГМЛ - 385,2 [246,9; 460,1] нг/мл, УГМС - 339,3 [192,6; 502,0] нг/мл. Оказалось, что уровень данного медиатора зависит от степени тяжести мозгового повреждения ($r = 0,5$, $p=0,00001$). Причем, отличие наблюдается между сотрясением и ушибом головного мозга ($p=0,00001$ по отношению к УГМЛ и $p=0,00001$ по отношению к УГМС). Достоверной разницы у больных группы сравнения с контролем не получено ($p = 0,61$).

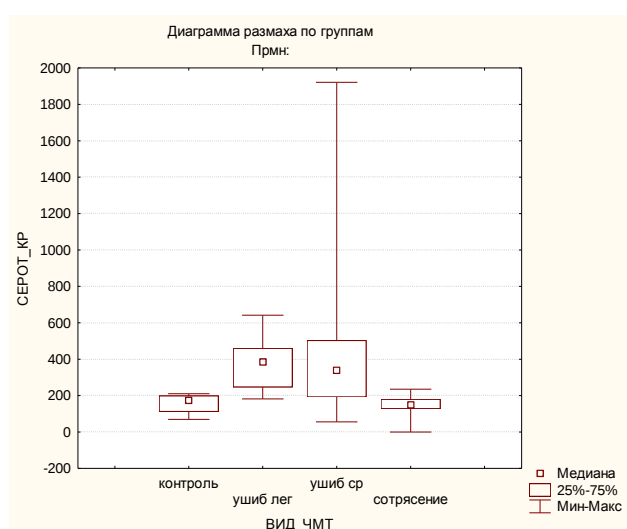


Рисунок 7.2.1. Количественное содержание серотонина сыворотки крови у больных ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде до лечения.

На основании этого сделан вывод, что серотонин сыворотки крови в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести может служить дифференциальным диагностическим критерием сотрясения и ушиба головного мозга. При количественном содержании серотонина в сыворотке до 200 нг/мл диагностируют сотрясение, а при показателях выше 200 нг/мл – ушиб головного мозга (Патент на изобретение № 2440581 от 20.01.2012 г. по заявке № 2010149379, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина).

Клинический пример 2. Больной Ч., 27 лет (медицинская карта стационарного больного № 2800), поступил через 2,5 часа после травмы с

жалобами на головные боли. Был избит, терял сознание на короткое время. При объективном осмотре имеет место общемозговая симптоматика, менингеальных симптомов не выявлено, крупноразмашистый горизонтальный нистагм в обе стороны, снижение конвергенции с двух сторон, низкие сухожильные рефлексy, атаксия в позе Ромберга, интенционный тремор при выполнении пальце-носовой пробы. Зафиксированы ушибленные раны лобной, теменной области. При рентгенологическом исследовании черепа заподозрен перелом лобной кости слева. Эхо-энцефалоскопия не выявила смещения М-Эхо. По показаниям проведена компьютерная томография головного мозга: перелом костей черепа не подтвержден, выявлены КТ-признаки, позволяющие заподозрить субарахноидальное кровоизлияние. В асептических условиях проведена люмбальная пункция. Анализ спинно-мозговой жидкости не подтвердил наличие геморрагического синдрома.

Заключительный клинический диагноз: ЗЧМТ. Сотрясение головного мозга. Исследование количественного содержания серотонина сыворотки крови у больного Ч. составило 139,1 нг/мл.

Клинический пример 3. Больной А., 47 лет (медицинская карта стационарного больного № 1004), поступил в нейротравматологическое отделение через час после бытовой травмы (удар молотком по голове), кратковременно терял сознание, рвоты не было. При исследовании неврологического статуса выявлено: снижение критики к своему состоянию, менингеальных симптомов нет, нистагм отсутствует, ослаблена конвергенция с двух сторон. Сухожильные рефлексy живые, равные, неустойчив в позе Ромберга, координаторные пробы выполняет с интенцией. Обнаружено выделение крови из наружного слухового прохода слева, рана в теменной области слева. По показаниям (подозрение на перелом основания черепа) проведена компьютерная томография головного мозга, заключение: вдавленный оскольчатый перелом левой теменной кости, травматическое повреждение головного мозга не выявлено.

Клинический диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Оскольчатый перелом теменной кости. Содержание сывороточного серотонина больного А. составило 214 нг/мл.

Клинический пример 4. Больной Б., 31 года (медицинская карта стационарного больного № 1061), поступил в приемный покой нейротравматологического отделения через сутки после падения с высоты 3 м. Была кратковременная потеря сознания, тошнота. Больной в сознании, активен, критичен, доступен контакту. При осмотре выявлена легкая сглаженность носогубной складки справа, девиация языка вправо. Зрачки равные, фотореакции живые, мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм, равномерное оживление схожильных рефлексов, атаксия в позе Ромберга. Менингеальных симптомов нет. Параорбитальные гематомы с обеих сторон, ссадина спинки носа. Рентгенография черепа выявила перелом затылочной кости справа. При Эхоэнцефалоскопии не выявлено смещения срединных структур. Установлен диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга легкой степени тяжести, перелом затылочной кости. На третьи сутки после получения травмы при исследовании глазного дна выявлены бледно-розовые, очерченные диски зрительных нервов. В плановом порядке, на пятые сутки с момента травмы проведена компьютерная томография головного мозга, которая констатировала перелом височной и теменной костей слева, плоскостную субдуральную гематому слева, контузионно-геморрагические очаги лобно-теменной области слева.

Заключительный диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга средней степени тяжести, плоскостная субдуральная гематома слева, контузионно-геморрагические очаги лобно-теменной области слева. Количественное содержание серотонина сыворотки крови, взятой в день поступления больного Б. в нейротравматологическое отделение, составило 310,3 нг/мл.

Количественное содержание ликворного серотонина у 30 пациентов ушибом головного мозга основной группы оказалось равным 24,5 [10,7; 33,9] нг/мл (у здоровых людей по литературным данным разброс показателя составляет от 0,02 до 2,52 нг/мл). Корреляционный анализ содержания

изучаемого медиатора в различных биологических жидкостях показал зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора, которая имеет отрицательную линейную направленность ($r = -0,6$, $p = 0,0003$), что отражено на рисунке 7.2.2.

Таким образом, указанные соотношения демонстрируют взаимодействие церебрального и периферического циркулирующего звена серотониновой системы при травматическом повреждении головного мозга. Причем, чем выше содержание серотонина сыворотки крови, тем меньшее его количество определяется в спинномозговой жидкости.

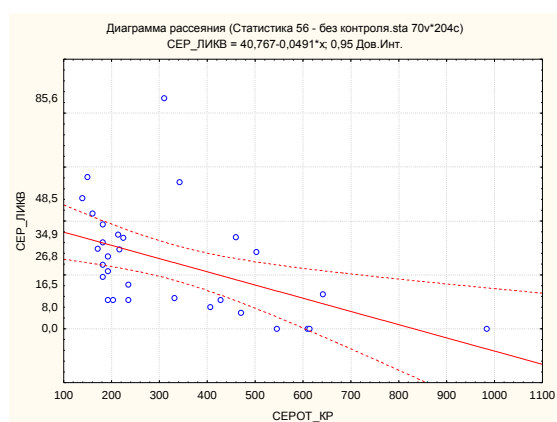


Рисунок 7.2.2. Соотношения количественного содержания серотонина сыворотки крови и спинномозговой жидкости.

Помимо представленных взаимоотношений серотонина крови и ликвора определяется корреляционная зависимость количественного содержания изучаемого медиатора сыворотки крови с показателями неврологического статуса (что закономерно при разнице между СГМ и УГМ), шкалами КЖ, характеризующими психический компонент здоровья, а также отрицательную линейную взаимосвязь со шкалой FAB (таблица 7.2.1).

Уровень ликворного серотонина зависел от величины балльной оценки NIHSS и шкалы физического функционирования опросника КЖ, а также имел прямую корреляционную зависимость с количественным содержанием ИЛ-10 спинномозговой жидкости.

Помимо этого, при сравнительном анализе независимых переменных выявилось более высокое содержание сывороточного серотонина у пострадавших с наличием контузионного очага в височной доле (556,4 [326,3; 787,4] нг/мл), чем при лобной (288,9 [176,5; 476,1] нг/мл, $p=0,03$) и теменной (199,0 [176,5; 476,1] нг/мл, $p=0,02$) локализации (рисунки 7.2.3 и 7.2.4).

Таблица 7.2.1. Корреляционные зависимости количественного содержания серотонина сыворотки крови и ликвора у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде. Представлены статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика 56 - без контроля.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
NIHSS & CEPOT_KP	90	0,364191	3,66834	0,000418
ИНДЕКС_Бартела & CEPOT_KP	90	-0,242822	-2,34815	0,021109
FAB & CEPOT_KP	90	-0,247230	-2,39353	0,018812
(MOS SF-36) ИБ & CEPOT_KP	76	0,389191	3,63450	0,000511
(MOS SF-36) ЖА & CEPOT_KP	76	0,289685	2,60360	0,011141
(MOS SF-36) СФ & CEPOT_KP	76	0,270403	2,41610	0,018155
CEPOT_ЛИКВ & CEPOT_KP	30	-0,604914	-4,01976	0,000399
CEPOT_ЛИКВ & NIHSS	30	0,479851	2,894090	0,007287
CEPOT_ЛИКВ & (MOS SF-36) ФФ	23	0,427362	2,166198	0,041950
ИЛ_ЛИКВО & CEPOT_ЛИКВ	24	0,462640	2,447672	0,022823

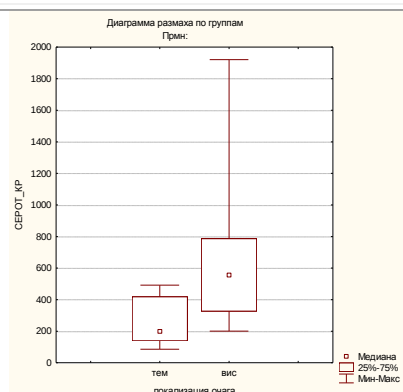


Рисунок 7.2.3. Диаграмма размаха показателей гуморального серотонина с локализацией очага в височной и теменной доле больных УГМ.

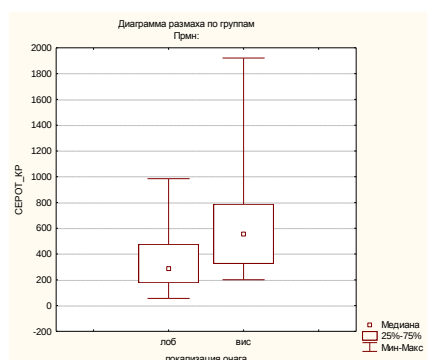


Рисунок 7.2.4. Диаграмма размаха показателей гуморального серотонина с локализацией очага в височной и лобной доле больных УГМ.

Резюмируя серотониновые показатели сыворотки крови и ликвора, следует указать, что при ушибе головного мозга легкой и средней степени тяжести происходит увеличение количества гуморального серотонина, сопряженное с выраженностью неврологического статуса, некоторыми шкалами опросника КЖ, отражающими физический и психический компонент здоровья, которое может служить дифференциальным признаком сотрясения и ушиба головного мозга. Количественное содержание серотонина сыворотки крови находится в зависимости с серотонином спинномозговой жидкости, отражающей процессы в головном мозге при УГМ средней степени тяжести.

До лечения количественное содержание серотонина в биологических жидкостях у пострадавших УГМ не отличались в 1 и 2 группах, что продемонстрировано в таблице 7.2.2.

Таблица 7.2.2. Количественное содержание серотонина сыворотки крови и ликвора у больных УГМ до лечения

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость различий (p)
Серотонин сыворотки (нг/мл)	235,0 [192,6; 460,0]	385,0 [214,0; 475,0]	0,31
Серотонин ликвора (нг/мл)	21,4,0 [10,7; 33,8]	23,7 [6,0; 38,8]	0,73

После терапии, проведенной в стационарных условиях, у всех пациентов УГМ количественное содержание серотонина сыворотки крови практически не изменилось, составив 236,0 [224,7; 449,3] нг/мл, $p=0,55$ по сравнению с данными, полученными до лечения (331,7 [192,6; 470,0] нг/мл). Уровень же исследуемого медиатора в ликворе после терапии статистически значимо уменьшился (рисунок 7.2.5) до 15,6 [7,5; 22,0] нг/мл, $p=0,01$).

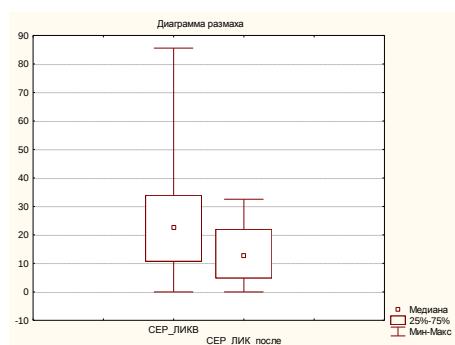


Рисунок 7.2.5. Динамика показателей ликворного серотонина больных УГМ до и после лечения.

При анализе динамики количественного содержания медиатора в 1 группе выявлено отсутствие изменений гуморального серотонина, но имело место достоверное снижение ликворного (таблица 7.2.3).

Таблица 7.2.3. Количественное содержание серотонина сыворотки крови и ликвора у больных УГМ 1 группы до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
Серотонин сыворотки (нг/мл)	235,0 [192,6; 460,0]	256,8 [214,0; 438,0]	0,47
Серотонин ликвора (нг/мл)	21,4,0 [10,7; 33,8]	18,8 [4,87; 28,3]	0,04

У пациентов, получавших лишь базисную терапию, гуморальный серотонин также оставался на изначальном уровне (таблица 7.2.4). Ориентируясь на

медианы серотонина цереброспинальной жидкости, первоначально складывается впечатление об уменьшении показателей после лечения. Однако, данное предположение не было подтверждено статистически. Вероятнее всего, это обусловлено небольшим количеством выборки.

Таблица 7.2.4. Количественное содержание серотонина сыворотки крови и ликвора у больных УГМ 2 группы до и после лечения

показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
Серотонин сыворотки (нг/мл)	385,0 [214,0; 475,0]	342,0 [288,9; 567,1]	0,72
Серотонин ликвора (нг/мл)	23,7 [6,0; 38,8]	7,52 [5,2; 12,8]	0,2

При сопоставлении двух групп между собой после лечения (таблица 7.2.5), значимых отличий по количественному содержанию серотонина в биологических жидкостях не получено. По отношению к контролю в обеих группах сохранилась достоверность различий показателей гуморального серотонина ($p=0,000001$ для первой, $0,00006$ для второй).

Таблица 7.2.5. Количественное содержание серотонина сыворотки крови и ликвора у больных УГМ 1 и 2 групп после лечения

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость различий (p)
Серотонин сыворотки (нг/мл)	256,8 [214,0; 438,0]	342,0 [288,9; 567,1]	0,299
Серотонин ликвора (нг/мл)	18,8 [4,87; 28,3]	7,52 [5,2; 12,8]	0,31

После проведенного лечения у всех больных УГМ отсутствовали достоверно значимые корреляционные зависимости лабораторных показателей (цитокинов и серотонина).

Проводимое лечение, таким образом, не оказывает существенного влияния на показатели гуморального серотонина в остром периоде ушиба УГМ средней степени тяжести. На малой выборке продемонстрировано влияние терапии на уменьшение ликворного серотонина за счет использования препарата, обладающего нейротрофическим действием.

7.3 Нейротрофические факторы сыворотки крови у пациентов в остром периоде ушиба головного мозга до и после лечения

Содержание мозгового нейротрофического фактора (МНФ) в сыворотке крови у всех больных УГМ в среднем составило 443,4 [294,2; 732,2] пг/мл, что не отличалось от группы относительно здоровых лиц - 730 [360,0; 954,1] пг/мл, $p=0,9$. Показатели, характеризующие количество фактора роста нервов (ФРН), оказались ниже в группе больных (780,0 [760,0; 1230,0] пг/мл) по отношению к контролю (1200,0 [900; 1800,0] пг/мл), $p=0,003$. При более углубленном анализе количественного содержания нейротрофических факторов в зависимости от степени тяжести ушиба головного мозга выявлены следующие результаты (таблица 7.3.1).

При отсутствии разницы с контролем пациентов УГМ в целом, статистически более низкое содержание МНТФ ($p=0,03$ по отношению к группе здоровых, $p=0,04$ по отношению к УГМЛ) отмечено у пострадавших ушибом головного мозга средней степени тяжести (рисунок 7.3.1). Содержание же ФРН оказалось различным по отношению к контролю в обеих группах ($p=0,01$ для УГМЛ и $p=0,01$ для УГМС), не отличаясь между собой (таблица 7.3.1, рисунок 7.3.2).

Таблица 7.3.1. Количественное содержание нейротрофических факторов у больных УГМ легкой и средней степени тяжести

Нейротрофический фактор (пг/мл)	Контроль (n=15)	УГМЛ (n=11)	УГМС (n=48)
Мозговой нейротрофический фактор	730,0[360,0; 954,1]	723,8[435,5;997,7]*	396,0[272,5;98,0]**
Фактор роста нервов	1200,0[900; 1800,0]	700,0[570,0; 00,0]*	800,0[670,0;1230,0]*

*-достоверность различий между группами ЧМТ; *- достоверность различий по отношению к контролю.

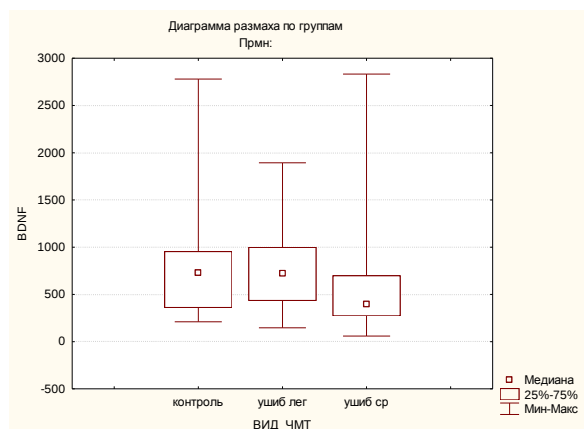


Рисунок 7.3.1. Диаграмма размаха показателей МНТФ у больных УГМ легкой и средней степени тяжести по сравнению с контролем.



Рисунок 7.3.2. Диаграмма размаха показателей ФРН у больных УГМ легкой и средней степени тяжести по сравнению с контролем.

Анализ зависимостей нейротрофических факторов в остром периоде показал, что количественное содержание ФРН сыворотки крови определяется лишь наличием травматического повреждения головного мозга и не коррелирует с клиническими, а также лабораторными показателями.

Уровень же МНТФ, как показало исследование (таблица 7.3.2), взаимосвязан с когнитивными, эмоциональными показателями и выраженностью неврологического статуса.

Таблица 7.3.2. Корреляционные зависимости количественного содержания МНТФ сыворотки крови. Представлены статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика для работы .sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
МНТФ & ШКГ	54	0,297517	2,24718	0,028898
МНТФ & NIHSS	54	-0,269061	-2,01451	0,049141
МНТФ & ИНДЕКС_Б	54	0,268556	2,01044	0,049584
МНТФ & MMSE	54	0,421688	3,35359	0,001494
МНТФ & FAB	54	0,438017	3,51357	0,000925
МНТФ & ГШТ	47	-0,461356	-3,48830	0,001099
МНТФ & ВОПРОСНИК	47	-0,333942	-2,37658	0,021789
МНТФ & ФФ	47	0,446488	3,34731	0,001656
МНТФ & РЭ	47	0,314307	2,22099	0,031428

Проанализировав статистическую таблицу ранговых корреляций, можно сделать следующее заключение. Чем меньше значения количественного содержания гуморального МНТФ, тем более низкие показатели когнитивного статуса и более выраженная неврологическая симптоматика регистрировались в клинической картине пострадавших. Увеличение мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови способствует уменьшению тревоги, депрессии, улучшению КЖ по шкалам физического

функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Заслуживает внимания прямопропорциональная взаимозависимость гуморального МНТФ и серотонина цереброспинальной жидкости в остром периоде УГМ (рисунок 7.3.3), при которой более высокий уровень нейротрофина определяет повышение изучаемого катехоламина в ликворе.

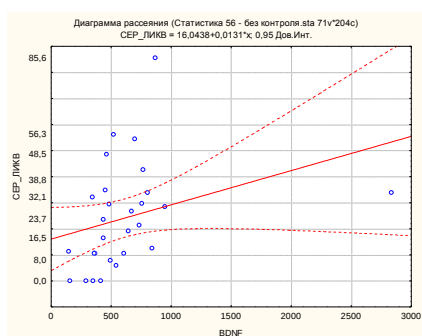


Рисунок 7.3.3. График зависимости количественного содержания МНТФ сыворотки крови и серотонина ликвора ($r = 0,56$, $p = 0,001$).

Помимо сказанного, достоверно ($p = 0,002$) более высокое содержание МНТФ сыворотки крови получено у пострадавших УГМ, имеющих высшее образование по сравнению со средним: 1378,7 [754,0; 1893,0] и 447,5 [346,1; 730,5] нг/мл соответственно (рисунок 7.3.4).

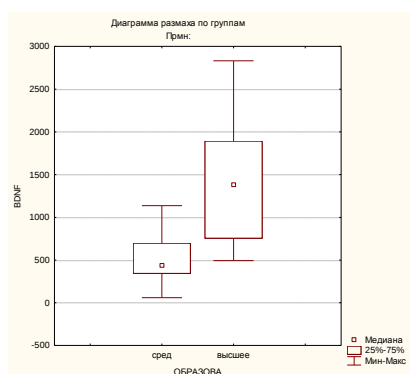


Рисунок 7.3.4. Сравнительный анализ уровня МНТФ у пациентов УГМ в зависимости от образования.

Поскольку исследование нейротрофических факторов в человеческой популяции в настоящее время начинает обретать широкое развитие, интересными оказались данные о выраженной корреляции МНТФ с

сывороточным серотонином ($r=0,7$, $p=0,0005$) в группе здоровых лиц, что отражено на рисунке 7.3.5. Помимо этого, в контроле отмечена взаимосвязь мозгового трофического фактора с уровнем КЖ по шкале интенсивности боли ($r=0,56$, $p=0,02$) и жизненной активности ($r=0,5$, $p=0,02$).

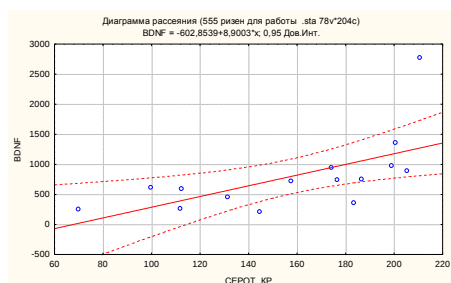


Рисунок 7.3.5. Корреляционная зависимость МНТФ и серотонина сыворотки крови у здоровых лиц.

Количественное содержание ФРН в группе контроля находилось в отрицательной корреляции с выраженностью неврологического статуса ($r = -0,65$, $p=0,007$) и прямопропорционально зависело от уровня КЖ по шкале жизненной активности ($r=0,52$, $p=0,04$) и ПЗ ($r=0,7$, $p=0,003$).

Таким образом, у больных в остром периоде УГМ отмечается снижение количественного содержания нейротрофических факторов (МНТФ и ФРН) по сравнению со здоровыми, которое зависит от степени тяжести полученной травмы. Причем, значимое снижение мозгового нейротрофического фактора отмечается только при ушибе головного мозга средней степени тяжести, тогда как уровень фактора роста нервов отличен от контрольных цифр уже при легком контузионном повреждении и не зависит от степени тяжести ЧМТ. Наибольшее влияние МНТФ оказывает на когнитивные функции, уровень депрессии по госпитальной шкале и КЖ по шкалам физического эмоционального функционирования. Мозговой нейротрофический фактор сопряжен с количественным содержанием серотонина крови (у здоровых) и ликвора (у пострадавших УГМ).

У всех больных УГМ после проведенной терапии (рисунок 7.3.6) со значимой достоверностью увеличилось количественное содержание МНТФ

сыворотки крови с 507,2 [356,4; 765,9] до 827,3 [479,0; 1062,1] пг/мл, сравнившись с контролем, $p=0,68$. Уровень ФРН после лечения остался статистически неизменным ($p=0,45$).

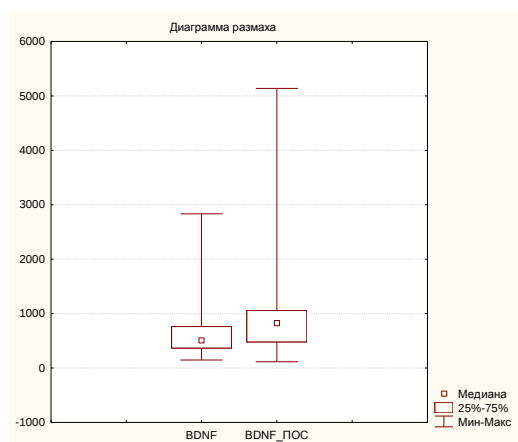


Рисунок 7.3.6. Динамика МНТФ у больных УГМ до и после лечения.

Сравнение динамики изменений нейротрофических факторов в зависимости от получаемого лечения показало следующие результаты.

До терапии в 1 и 2 группах количественный уровень изучаемых факторов был сопоставим между собой (таблица 7.3.3).

Таблица 7.3.3. Нейротрофические факторы сыворотки крови у больных УГМ до лечения

показатель	1 группа	2 группа	Значимость различий (p)
МНТФ	486,8 [356,7; 765,9]	542,1 [431,2; 843,0]	0,54
ФРН	820,0 [700,0; 1250,0]	700,0 [670,0; 900,0]	0,71

После лечения в группе больных, получавших церебролизин, достоверно увеличилось количественное содержание МНТФ, приблизившись к показателям здоровых лиц (таблица 7.3.4, рисунок 7.3.7). Относительно данных ФРН наблюдался рост медианы, как видно из таблицы 7.3.4, однако значимой разницы при сравнении с анамнезом не получено.

Таблица 7.3.4. Динамика нейротрофических факторов сыворотки крови у больных УГМ 1 группы после лечения

показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
МНТФ	486,8 [356,7; 765,9]*	963,5 [581,5; 1328,5]	0,0001
ФРН	820,0 [700,0; 1250,0]	1200,0 [790,0; 1280,0]	0,22

* - статистические отличия с контролем

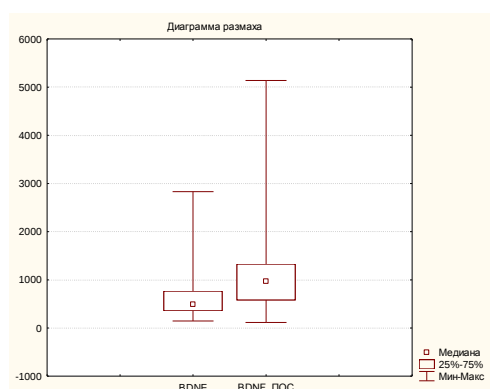


Рисунок 7.3.7. Динамика МНТФ у больных 1 группы после проведенной терапии.

У пациентов, принимавших в остром периоде лишь базисную терапию, отсутствовало изменение гуморального содержания нейротрофических факторов, что продемонстрировано в таблице 7.3.5. При этом уровень ФРН соответствовал контрольным цифрам, а МНТФ оставался ниже показателей здоровых лиц.

Таблица 7.3.5. Динамика нейротрофических факторов сыворотки крови у больных УГМ 2 группы после лечения

показатель	До лечения	После лечения	Значимость различий (p)
МНТФ	542,1 [431,2; 843,0]*	517,6 [433,0; 953,0]*	1,0
ФРН	700,0 [670,0; 900,0]	800,0 [450,0; 1200,0]	1,0

* - статистические отличия с контролем

Принимая во внимание степень достоверности отличий, сравнив количественное содержание МНТФ и ФРН после лечения в 1 и 2 группе (рисунки 7.3.8 и 7.3.9), можно сделать заключение о более значимом увеличении нейротрофических факторов сыворотки крови у пациентов, принимавших кроме базисной терапии церебролизин.

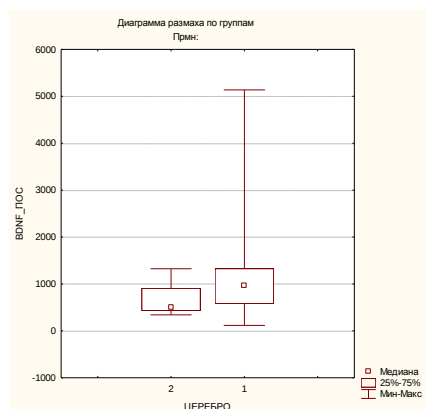


Рисунок 7.3.8. Сравнительная характеристика количественного содержания МНТФ в 1 и 2 группах после лечения ($p=0,009$).



Рисунок 7.3.9. Сравнительная характеристика количественного содержания ФРН в 1 и 2 группах после лечения.

Основываясь на полученных данных иммунологического анализа, можно сделать вывод о том, что консервативная терапия с включением нейротрофического препарата повышает количественное содержание мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов в сыворотке крови больных ушибом головного мозга в остром периоде относительно исходных данных.

Глава 8. Влияние некоторых лабораторных показателей острого периода на клинические проявления в катамнезе больных ушибом головного мозга средней степени тяжести

С целью определения влияния количественного содержания изучаемых показателей сыворотки крови и ликвора на формирование клинических симптомов последствий ушиба головного мозга средней степени тяжести проведен корреляционный анализ. Выяснилось, что интерлейкин-10, ФРН и серотонин сыворотки крови, исследуемые до лечения, не имели зависимости с какими-либо проявлениями в катамнезе.

Гуморальный провоспалительный цитокин (ФНО) острого периода находился в прямой зависимости от выраженности субъективных и объективных признаков вегетативных проявлений в отдаленном периоде УГМ (таблица 8.1), а также в отрицательной - со шкалой физического функционирования по опроснику качества жизни.

Таблица 8.1. Корреляционные зависимости количественного содержания ФНО с клиническими проявлениями катамнеза больных УГМ. Представлены только статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
ФНО_КРОВ & К Вопр	18	0,765069	3,14339	0,016302
ФНО_КРОВ & К Схема	18	0,756522	3,06065	0,018307
ФНО_КРОВ & ФФ К	18	-0,480522	-2,19171	0,043540

Ликворный серотонин, исследуемый в первые дни острого периода (таблица 8.2), оказал влияние на субъективную оценку вегетативных проявлений, личностную тревожность, качество жизни по шкалам интенсивности боли и общего здоровья.

Таблица 8.2. Корреляционные зависимости количественного содержания серотонина ликвора с клиническими проявлениями катамнеза больных УГМ. Представлены только статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
СЕР_ЛИКВ & К Личн	24	-0,536948	-2,98538	0,006822
СЕР_ЛИКВ & К Вопр	16	-0,636566	-3,08836	0,008016
СЕР_ЛИКВ & ИБ К	25	0,656624	4,17526	0,000364
СЕР_ЛИКВ & ОЗ К	25	0,548308	3,14441	0,004543

Из приведенной таблицы следует: чем выше количественное содержание серотонина в цереброспинальной жидкости в остром периоде ЧМТ, тем меньше будут проявления личностной тревоги, субъективных вегетативных ощущений в отдаленном периоде, а ощущение боли в меньшей степени повлияет на КЖ.

В наибольшей степени в проводимом исследовании оказал влияние на клинические проявления отдаленного периода мозговой нейротрофический фактор сыворотки крови, что отражено в таблице 8.3. Более высокие показатели сывороточного содержания нейротрофического фактора мозга определяли более высокий уровень лобного функционирования (рисунок 8.1) и качества жизни (в основном физической составляющей). У пострадавших с низким уровнем МНФ в последующем формировался риск развития тревожно-депрессивного синдрома, поскольку имелась отрицательная зависимость с реактивной тревожностью и опросником Монтгомери-Асберг.

Таблица 8.3. Корреляционные зависимости количественного содержания гуморального МНФ с клиническими проявлениями катамнеза больных УГМ. Представлены только статистически значимые результаты

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < ,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
BDNF & K FAB	21	0,526532	2,69963	0,014201
BDNF & K Мон-Ас	39	-0,430574	-2,90185	0,006215
BDNF & K Реакт	39	-0,377476	-2,47954	0,017835
BDNF & K Вопр	25	-0,449904	-2,41599	0,024035
BDNF & ФФ К	37	0,599977	4,43680	0,000087
BDNF & ИБ К	37	0,512147	3,52766	0,001194
BDNF & ОЗ К	37	0,391529	2,51728	0,016558
BDNF & ЖА К	37	0,376586	2,40497	0,021598

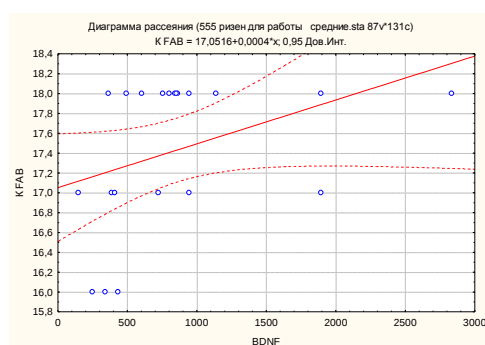


Рисунок 8.1. График зависимости количественного содержания МНФ в остром периоде и способности к лобному функционированию по FAB в катамнезе.

Проведя анализ полученных зависимостей от конкретных показателей количественного содержания МНТФ сыворотки крови, получены следующие результаты. Выявлено, что при содержании нейротрофического фактора мозга более 600 пг/мл в остром периоде в катамнезе больных УГМ средней степени тяжести отмечалось нормальное лобное функционирование по FAB практически у всех обследованных (рисунок 8.2). У пострадавших с количественным содержанием МНТФ ниже 600 пг/мл имелся высокий риск

развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (Патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802).

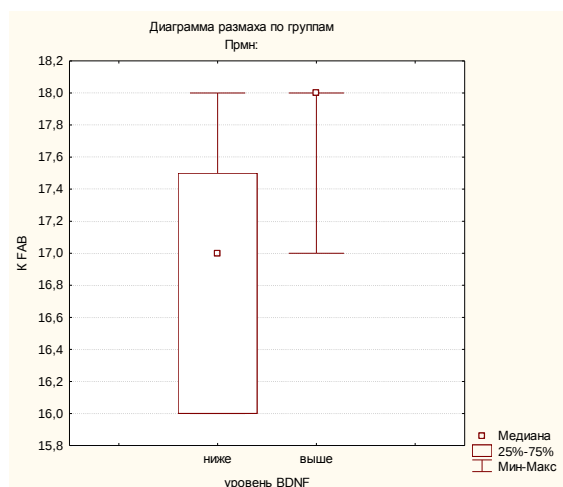


Рисунок 8.2. Сравнительный анализ лобного функционирования в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНТФ острого периода ($p=0,01$).

Клинический пример 5. Пациент Е., 30 лет, (история болезни № 3662), образование среднее специальное, служащий МВД. Поступил после автодорожной травмы, был сбит автомобилем. Предъявляет жалобы на головные боли, боли в спине; обстоятельства травмы помнит плохо. Объективно: состояние больного средней тяжести, сонлив, на вопросы отвечает после паузы. Ригидность мышц тыла шеи 3см; зрачки равные, круглые, снижение конвергенции справа, девиация языка влево, сухожильные рефлексy оживлены, интенционный тремор и дисметрия при выполнении координаторных проб, больше справа. Зафиксированы ушибленные раны лобной, теменной области. Эхо-энцефалоскопия не выявила смещения М-Эхо. По показаниям проведена компьютерная томография головного мозга: выявлены КТ- признаки субарахноидального кровоизлияния.

Диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Исследование количественного содержания МНТФ сыворотки крови на вторые сутки с момента поступления у больного Е. составило 247 пг/мл. К моменту выписки менингеальные и очаговые симптомы регрессировали. Обследование в катамнезе (в отдаленный период) не выявило очаговой неврологической

симптоматики. Больной Е. предъявлял жалобы на снижение памяти, внимания, испытывает трудности при формулировке мыслей, не может устроиться на работу. Тестирование по шкале MMSE – 28 баллов, по шкале FAB – 11 баллов, что отражает низкие когнитивные способности.

Клинический пример 6. Пострадавший Ш., 50 лет, пенсионер по выслуге, работал водителем (история болезни № 564) поступил в нейротравматологическое отделение через 1,5 суток после бытовой травмы (упал в подъезде), была однократно рвота. Дезориентирован, критика снижена, команды с первого раза не выполняет, болевой раздражитель локализует. При исследовании неврологического статуса выявлено: менингеальные симптомы сомнительны, нистагм отсутствует, зрачки равные, реагируют на свет, дизартрия, сухожильные рефлексы живые, равные, координаторные расстройства. На КТ головного мозга определены линейный перелом пирамиды височной кости, контузионно-геморрагические очаги правой лобной и левой теменной долей, субарахноидальное кровоизлияние.

Диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга средней степени тяжести, субарахноидальное кровоизлияние, перелом основания черепа. Исследование количественного содержания МНТФ сыворотки крови на третьи сутки с момента травмы у больного Ш. составило 851,5 пг/мл. Обследование в отдаленном периоде: жалобы на нарушение сна, головные боли, головокружение несистемного характера при изменении положения тела. В статусе определяется неустойчивость в позе Ромберга с закрытыми глазами. Тестирование по шкале FAB – 17 баллов (при норме 18 баллов), по шкале MMSE – 30 баллов. Несмотря на наличие двусторонних контузионно-геморрагических очагов, перелома основания черепа в остром периоде, в дальнейшем мы можем наблюдать у больного Ш. достаточно высокие когнитивные способности.

Если количественное содержание нейротрофического фактора мозга в остром периоде соответствовало 500 пг/мл и более (рисунок 8.3), в отдаленном

периоде снижался риск развития реактивной тревожности, выявляемой при помощи теста Спилбергера-Ханина.



Рисунок 8.2. Сравнительный анализ реактивной тревожности в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНФ острого периода ($p=0,008$).

Содержание сывороточного МНФ 300 пг/мл и менее в первые дни ЧМТ являлось неблагоприятным прогнозом в последующем для развития депрессии, сопряженной с повышенной субъективной оценкой вегетативной дисфункции по вопроснику (рисунки 8.3 и 8.4).

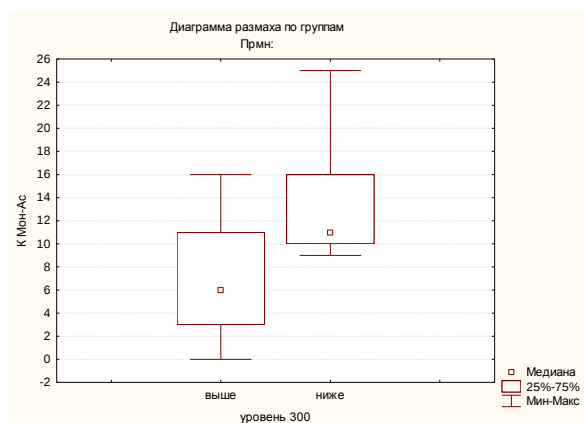


Рисунок 8.3. Сравнительный анализ уровня депрессии в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНФ острого периода ($p=0,01$).

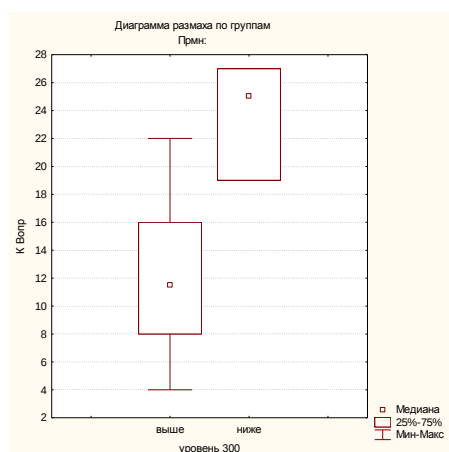


Рисунок 8.4. Сравнительный анализ вегетативной дисфункции по вопроснику в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНФ острого периода ($p=0,01$).

Клинический пример 7. Пациентка Н., 45 лет, среднее образование, работает экспедитором (история болезни №3751), поступила в нейротравматологическое отделение через 1,5 часа после бытовой травмы (избита по пути на работу). Объективно: состояние тяжелое, в сознании, адинамичена, заторможена, команды выполняет с замедленной реакцией. Зрачки равные, фотореакции живые, горизонтальный нистагм в обе стороны, за предметами следит плохо. Менингеальных симптомов нет. Рефлексы живые, справа повышены. В позе Ромберга не осмотрена из-за тяжести состояния, координаторные пробы не выполняет. Чувствительных, тазовых расстройств нет. На рентгенограмме черепа определен линейный перелом теменной кости справа. КТ головного мозга выявила перелом костей свода и основания черепа, контузионно-геморрагические очаги левой височной и левой лобной доли, контузионный очаг правой лобной доли. Субарахноидальное кровоизлияние.

Диагноз: ЗЧМТ. Ушиб головного мозга средней степени тяжести, субарахноидальное кровоизлияние, перелом костей свода и основания черепа. Исследование количественного содержания МНФ сыворотки крови на вторые сутки с момента травмы у больной Н. составило 396,5 пг/мл. Обследование в катамнезе: жалобы на периодически возникающие головные боли давящего характера, снижение памяти, внимания, головокружение при перемене погоды.

В статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Тестирование по шкале депрессии Монтгомери-Асберг – 5 баллов, госпитальной шкале депрессии – 1 балл, что указывает на отсутствие депрессивного синдрома.

Клинический пример 8. Пациентка М., 22 года, неоконченное высшее образование, работает продавцом (история болезни №2676), поступила в нейротравматологическое отделение через сутки после бытовой травмы (падение в ванной комнате), сознание не теряла, рвоты не было. Объективно: состояние относительно удовлетворительное, в сознании, доступна продуктивному контакту, команды выполняет. Менингеальных симптомов нет. Гематома мягких тканей затылочной области справа. Кожные покровы бледные. Зрачки равные, фотореакции живые, горизонтальный нистагм при взгляде вправо, за предметами следит плохо. Рефлексы живые, равные. В позе Ромберга не устойчива, координаторные пробы выполняет с интенцией. Чувствительных, тазовых расстройств нет. На рентгенограмме черепа выявлен линейный перелом затылочной кости справа.

Диагноз: ушиб головного мозга легкой степени тяжести, перелом затылочной кости справа. Исследование количественного содержания МНФ сыворотки крови на вторые сутки с момента травмы у больной М. составило 147,6 пг/мл. Обследование в анамнезе (в отдаленный период): жалобы на периодически практически постоянные головные боли распирающего и давящего характера, повышенную раздражительность, снижение памяти, низкий фон настроения, общую слабость, повышенную утомляемость. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. По вопроснику (28 баллов) и схеме (32 балла) контсатировано наличие признаков вегетативной дисфункции. Тестирование по шкале депрессии Монтгомери-Асберг – 25 баллов, что соответствует клинически выраженной депрессии.

Принимая во внимание влияние терапии на динамику изучаемых лабораторных показателей, был проведен корреляционный анализ анамнестических данных с результатами иммуноферментного анализа, полученными после лечения. Оказалось, что у больных УГМ основной группы

в целом количественное содержание цитокинов, серотонина и фактора роста нервов сыворотки крови после лечения (независимо от проводимой терапии) не повлияло на формирование клинических проявлений отдаленного периода. После лечения усилилась зависимость количественного содержания МНТФ на формирование когнитивных, эмоциональных и вегетативных проявлений в катамнезе (таблица 8.4). Как видим, это проявилось усилением связи показателей по коэффициенту корреляции, а также появлением новых зависимых шкал по сравнению с результатами, полученными до лечения (таблица 8.3).

Таблица 8.4. Корреляционные зависимости количественного содержания гуморального МНТФ после лечения с клиническими проявлениями катамнеза больных УГМ

Ранговые корреляции Спирмена (Статистика.sta) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$				
	Число	Спирмена	t(N-2)	p-уров.
МНТФ_ПОС & К FAB	22	0,640778	3,73264	0,001313
МНТФ_ПОС & К Мон-Ас	39	-0,601211	-4,57649	0,000052
МНТФ_ПОС & К Реакт	39	-0,512895	-3,63424	0,000842
МНТФ_ПОС & К Личн	36	-0,400851	-2,55129	0,015401
МНТФ_ПОС & К ГШД	37	-0,406871	-2,63505	0,012450
МНТФ_ПОС & К Вопр	26	-0,754966	-5,64009	0,000008
МНТФ_ПОС & К Схема	27	-0,551542	-3,30602	0,002862
МНТФ_ПОС & ФФ К	37	0,814308	8,29986	0,000000
МНТФ_ПОС & РФ К	37	0,413531	2,68699	0,010956
МНТФ_ПОС & ИБ К	37	0,707296	5,91924	0,000001
МНТФ_ПОС & ОЗ К	37	0,337320	2,11986	0,041183
МНТФ_ПОС & ЖА К	37	0,736134	6,43438	0,000000

Помимо изложенного, в катамнезе были сопоставлены показатели пациентов 1 и 2 групп. Пострадавшие, получавшие в остром периоде нейротрофическую терапию, продемонстрировали более высокий уровень лобного функционирования (рисунок 8.5), более низкий уровень депрессии (рисунки 8.6 и 8.7).

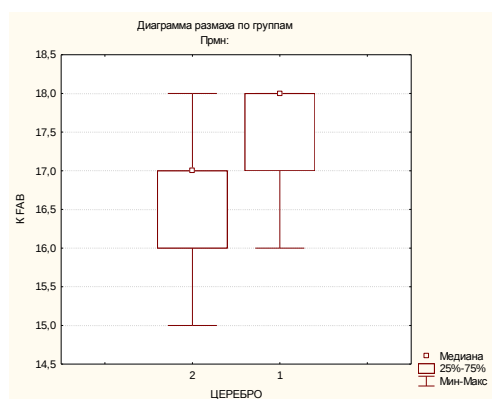


Рисунок 8.5. Отличие лобного функционирования по FAB между 1 и 2 группами в катанезе ($p=0,01$).



Рисунок 8.6. Отличие выраженности депрессии по Монтгомери-Асберг между 1 и 2 группами в катанезе ($p=0,01$).

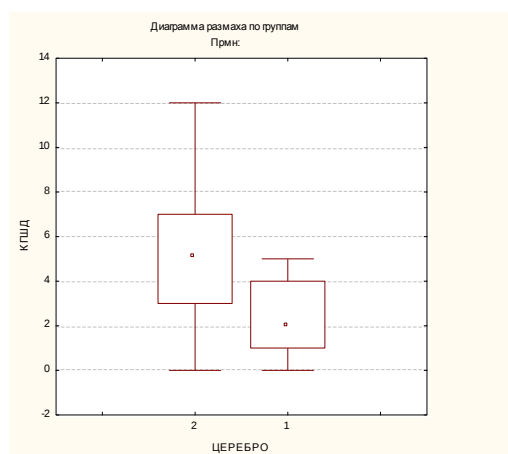


Рисунок 8.7. Отличие выраженности депрессии по HADS между 1 и 2 группами в катанезе ($p=0,005$).

Больные 2-й группы, получавшие в остром периоде только базисное лечение, оценивали своё качество жизни ниже первой группы по шкале ролевого функционирования, связанного с физическим состоянием (РФ, рисунок 8.8), а также по субшкалам, характеризующим психический компонент (ЖА и ЭФ) здоровья, что продемонстрировано на рисунках 8.9. и 8.10.

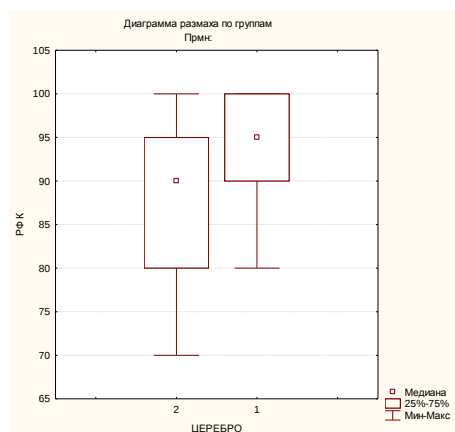


Рисунок 8.8. Оценка КЖ по шкале РФ (MOS SF-36) пациентами 1 и 2 групп в катамнезе ($p=0,02$).

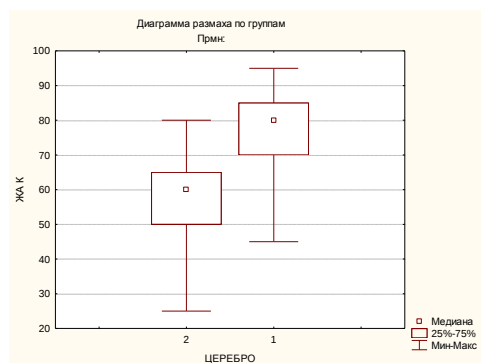


Рисунок 8.8. Оценка КЖ по шкале ЖА (MOS SF-36) пациентами 1 и 2 групп в катамнезе ($p=0,0002$).

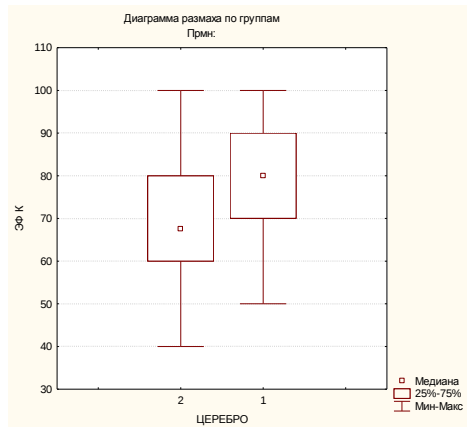


Рисунок 8.9. Оценка КЖ по шкале ЭФ (MOS SF-36) пациентами 1 и 2 групп в катамнезе ($p=0,04$).

Подводя итог сказанному, можно констатировать факт влияния количественного содержания мозгового нейротрофического фактора на лобное функционирование, уровень тревоги и депрессии, определяя качество жизни больных, перенесших УГМ средней степени тяжести. Применение нейротрофической терапии в остром периоде травматической болезни головного мозга достоверно способствует повышению содержания МНФ сыворотки крови и, как следствие, уменьшению риска развития когнитивных и эмоциональных расстройств в отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Там, где прежде были границы науки,
там теперь её центр.*

Г. Лихтенберг

В современном, насыщенном информационными технологиями и быстро меняющемся мире, важнейшей медико-социальной задачей является восстановление повседневной активности и познавательных возможностей человека после получения черепно-мозговой травмы [36, 66, 107, 246]. Известен тот факт, что ЧМТ встречается наиболее часто у лиц молодого трудоспособного возраста [74, 91, 53], поэтому сохранение соматического и психического здоровья пострадавших имеет высокое экономическое значение для общества в целом.

Пациенты, перенесшие ЧМТ легкой и средней степени тяжести, как правило, не имеют неврологического дефицита, поэтому принято считать, что они не нуждаются в специальных реабилитационных мероприятиях, так как многие годы под термином нейрореабилитация подразумевалось восстановление двигательных расстройств [49]. Клинический опыт показывает, что такие больные зачастую не предъявляют значительных жалоб и не обнаруживают выраженных неврологических или когнитивных нарушений в остром периоде. Однако, при помощи методов функциональной нейровизуализации [97] доказана дисфункция интегративных структур головного мозга, регулирующих память, внимание, воспроизведение информации, и более того, данная симптоматика может прогрессировать со временем, приводя к хроническим когнитивным нарушениям и невозможности полноценного возвращения к работе.

Подтверждением сказанному является глубокий, комплексный анализ неврологического и когнитивного статуса 150 пациентов, принявших участие в исследовании. Полученные нами данные констатируют зависимость выраженности общемозговой и очаговой неврологической симптоматики в остром периоде от степени тяжести полученной травмы и, соответственно,

способности к самообслуживанию и мобильности. Так, суммарная оценка по шкале NIHSS, отражающей объективный неврологический дефицит, оказалась выше в группе больных ушибом головного мозга, а самая низкая - в группе сравнения при сотрясении головного мозга. Прямая корреляционная зависимость степени выраженности очаговой неврологической симптоматики прослежена со ШКТ, степенью независимости и способности к самообслуживанию Bartell, что позволило нам сделать вывод об объективности применяемых в исследовании шкал NIHSS и Bartell по отношению к диагностике степени тяжести мозгового повреждения в остром периоде ЧМТ. При анализе нейровизуализационной картины у пациентов УГМ выяснилось, что средний размер контузионного повреждения, в большинстве случаев единственного, у пострадавших ушибом составил 9,0 [2,0; 16,0] мм. Локализация контузионных очагов у больных в процентном соотношении соответствовала литературным данным [75, 90]: в 43,7% случаев очаг находился в лобной доле, у 21,2% - в височной, у 15% пострадавших отмечены сочетанные повреждения лобной и височной долей в одинаковом соотношении как правого, так и левого полушарий. В большинстве случаев проведенного нами исследования наличие 1 или 2 очагов повреждения мозговой ткани при ушибе головного мозга средней степени тяжести не оказывали существенного влияния на количество и тяжесть клинических проявлений, а зависимость выраженности неврологических симптомов определялась в группе больных, имеющих множественные контузионные очаги повреждения. Вероятно, полушарная локализация ("стратегически" не значимая зона), относительно небольшие размеры единичных очагов повреждения способствовали компенсации очагового неврологического дефицита. Независимо от получаемой терапии, у всех пострадавших после стационарного лечения и в катамнезе наблюдался регресс объективных неврологических проявлений и практически однотипные стабильные КТ-трансформации контузионных очагов. На основании изложенного, все пострадавшие, обследованные нами в катамнезе, считались выздоровевшими,

способными к труду, активно не наблюдались, специальных реабилитационных программ не имели.

При этом, начиная с первых дней острого периода полученной ЧМТ, даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, у большинства пациентов, принявших участие в исследовании, констатировался синдром нейродинамических нарушений в основном в виде когнитивных и эмоциональных расстройств. Так, в остром периоде при поступлении в стационар у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести имелся повышенный уровень реактивной тревоги и депрессии, в большинстве своем не зависящий от степени тяжести полученной травмы. Помимо этого, по субъективным признакам определялся синдром вегетативной дистонии без разницы с контролем, что в остром периоде можно объяснить недооценкой больными значимости вегетативных симптомов по отношению к тяжести своего состояния. Причем, при локализации контузионных очагов одновременно в лобной и височной доле, объективные вегетативные проявления были более выраженными. Корреляционный анализ продемонстрировал тесную сопряженность эмоциональных и вегетативных проявлений независимо от степени тяжести полученной травмы. Когнитивные нарушения, выявляемые при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (FAB) в остром периоде соответствовали в основном критериям легкого или умеренного расстройства дисрегуляторного типа: имела место дисфункция запоминания, воспроизведения, внимания, концептуализации, речевой активности, при сохранении праксиса, гнозиса, опосредованного запоминания. Нарушения познавательных функций были клинически более явными при локализации очагов мозгового повреждения в лобной и височной долях и сопряжены со степенью неврологических проявлений, депрессией и личностной тревогой. Увеличение когнитивной и вегетативной дисфункции у пациентов с наличием контузионных очагов одновременно в лобной и височной долях можно объяснить наличием функционального разобщения лобно-подкорковых

соотношений при ушибе головного мозга средней степени тяжести. Необходимо отметить, что по тесту MMSE, безусловно в значительной степени зависимо от преморбидного фона [86], нами в остром периоде выявлена разница между ушибами головного мозга разной степени тяжести. В свою очередь тест FAB, характеризующий лобно-подкорковые соотношения, позволил нам получить статистические различия при сотрясении и ушибе головного мозга. После стационарного лечения и в катамнезе у пациентов, в основном из группы, получавших в остром периоде стандартную (базисную) терапию, несмотря на уменьшение выраженности когнитивной и эмоциональной симптоматики, сохранялись нейродинамические нарушения по отношению к группе относительно здоровых лиц. При этом в отдаленном периоде, так же, как и в остром, отмечалась взаимозависимость когнитивных и эмоциональных нарушений, подтверждая наличие хронического неспецифического дизрегуляторного синдрома. Очевидно, что имеющийся эмоционально-когнитивный симптомокомплекс не мог не отразиться на КЖ пострадавших. Поэтому, в работе параллельно с анализом неврологического статуса и интегративных функций головного мозга, предпринято проспективное изучение самооценки своего состояния. В остром периоде у больных ЧМТ легкой и средней степени тяжести ожидаемо констатировано снижение КЖ по всем шкалам опросника MOS SF-36, модифицированного нами (рационализаторское предложение № 2612 «Модификация опросника исследования качества жизни MOS SF-36 для острых состояний» от 12.03.2013 г., соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина) для острых состояний. При этом физическая и психическая составляющая КЖ пациентов ЧМТ в большинстве своем не определялась степенью тяжести полученной травмы, а зависела от выраженности эмоциональных, вегетативных и когнитивных нарушений. Парадоксально более низкий уровень КЖ демонстрируют пострадавшие сотрясением головного мозга при оценке жизненной активности, социального функционирования и интенсивности боли. Данный факт можно объяснить преобладанием у таких пациентов субъективной симптоматики и рентными

установками. В дальнейшем, непосредственно после лечения и в отдаленном периоде, у больных УГМ отмечается увеличение самооценки своего физического состояния и приближение значений к контрольным цифрам, а статистически значимая динамика по шкалам, оценивающим психический компонент здоровья по сравнению с состоянием первых дней травмы, отсутствовала. Катамнестические показатели КЖ больных, перенесших УГМ, продолжали находиться в зависимости от когнитивного, вегетативного функционирования, а также выраженности тревоги и депрессии. Современные методы статистического анализа позволили нам проследить еще одну важную зависимость. Несмотря на скептическое отношение к исследованию качества жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести в остром периоде, нами прослежена достаточно выраженная прямая корреляционная зависимость степени оценки пострадавшими своего состояния в стационаре и в катамнезе. Следовательно, уже в первые дни ЧМТ, опираясь на данные, полученные при поступлении больного, можно прогнозировать негативную или позитивную установку самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем. Итак, проведя проспективное исследование неврологического статуса, когнитивных, эмоционально-вегетативных функций и качества жизни больных ушибом головного мозга средней степени тяжести, можно констатировать регресс очаговой неврологической симптоматики, что позитивно отражено на способности к самообслуживанию и физической составляющей качества жизни, не отличимых от практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. При этом, начиная с первых дней ЧМТ и заканчивая периодом отдаленных последствий, у обследованных нами пациентов имел место синдром нейродинамических нарушений в виде снижения когнитивных способностей легкой или умеренной степени выраженности, повышенным уровнем тревоги, депрессии, наличием вегетативной дисфункции. Таким образом, наблюдаются своеобразные "ножницы" между одинаковой степенью тяжести полученной травмы и отсутствием очаговой неврологической симптоматики с одной стороны и

наличием когнитивных, эмоциональных нарушений, относительной независимостью формирования нейродинамических расстройств от морфологического контузионного повреждения с другой. Это позволило сформулировать гипотезу о различной (соответствующей классическим критериям, но при этом индивидуальной) степени участия нейрохимических процессов в симптомообразовании нейродинамических последствий ЧМТ.

Обобщая литературные данные [74, 91, 111, 112, 113], можно выделить 2 этапа, исторически изменившие взгляд на патогенез ЧМТ. Первый связан с началом эры нейровизуализации, позволившей объективизировать неинвазивным способом зависимость морфологического повреждения головного мозга в различных периодах травматической болезни с вызываемыми этими изменениями неврологическими симптомами. Второй этап, связанный с развитием молекулярной биологии, нейрохимии, нейроиммунологии, несмотря на выдающиеся достижения последних лет, на наш взгляд, находится в начале своего пути. Несмотря на научный прогресс, классификация клинических форм (краткая и лаконичная) острого периода ЧМТ практически не изменилась со времен J. Petit [90]. При этом классификация последствий объемна, имеет много форм, в её основу положены несколько патофизиологических принципов. Этот факт говорит о том, что травма является лишь пусковым механизмом посттравматической индивидуальной борьбы каскада патологических реакций и нейрорепаративных процессов головного мозга в результате которой формируются либо стойкие патологический синдромы, либо происходит выздоровление. Тот факт, что травматическое повреждение не просто разрушает клеточные структуры путем травматического некроза, но глобально изменяет всю жизнедеятельность сохранившихся клеток, подтверждается развитием отсроченной программированной гибели клеток - апоптозом [12], который зависит от выраженности нейроиммунного воспаления, активности различных медиаторов, а также нейропластических процессов. Несмотря на то, что в настоящее время доказанным фактом считается участие в каскаде вторичных

патологических реакций иммунной системы [79, 95, 144], которая динамикой своих изменений отражает процессы, происходящие на клеточно-молекулярном уровне, актуальным остается изучение взаимосвязи цитокинов с другими "участниками" патологической цепочки повреждения нервной ткани при травме и возможности их влияния на формирование отдаленных последствий. Дискутабельной в этой связи остается роль серотониновой системы при вторичном мозговом повреждении. Многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* с использованием животных продемонстрировали влияние недостаточного количества нейротрофических факторов на формирование когнитивных и эмоциональных синдромов, что побуждает интерес к клиническим исследованиям, в частности при ЧМТ.

Для уточнения роли нейрохимических и нейроиммунных патогенетических механизмов в формировании вторичного повреждения головного мозга при ушибе головного мозга в остром и отдаленном периоде нами проведено иммуноферментное исследование количественного содержания цитокинов (ФНО, ИЛ-10), серотонина в сыворотке крови и ликворе, а также гуморального содержания нейротрофических факторов (МНТФ и ФРН) в сравнении с относительно здоровыми лицами. Оказалось, что противовоспалительный ИЛ-10 сыворотки крови больных УГМ статистически не отличался от группы сравнения и контроля, а количественное содержание провоспалительного ФНО было повышенным при ЧМТ (у здоровых данный фактор практически не определялся), причем в большей степени при ушибе головного мозга. Анализ исследуемых цитокинов ликвора у больных ЧМТ средней степени тяжести выявил повышение как ИЛ-10, так и ФНО. Корреляционная зависимость гуморального ФНО от размеров контузионного очага ($r=0,4$, $p=0,03$), а также уменьшение его количественного содержания после лечения подтверждает участие провоспалительного цитокина в формировании морфологических контузионных изменений мозговой ткани при ушибе головного мозга. Взаимосвязи количественного содержания цитокинов цереброспинальной жидкости и клинических проявлений в остром периоде УГМ в работе не

получено за исключением влияния ИЛ-10 на шкалу общего ($r=-0,46$, $p=0,04$) и психического ($r=-0,50$, $p=0,02$) здоровья опросника КЖ.

Исследование сывороточного серотонина показало зависимость указанного медиатора от степени тяжести полученной травмы: статистически более высокое количественное его содержание определялось у больных ушибом головного мозга, а показатели группы сравнения не отличались от контрольных цифр. На основании этого сделан вывод, что гуморальный серотонин в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести может служить дифференциальным диагностическим критерием сотрясения и ушиба головного мозга: при количественном содержании серотонина в сыворотке до 200 нг/мл диагностируют сотрясение, а при показателях выше 200 нг/мл – ушиб головного мозга (патент на изобретение № 2440581 от 20.01.2012 г. по заявке № 2010149379, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина). Закономерно количественное содержание гуморального серотонина было сопряжено с выраженностью неврологического статуса, но при этом прямая корреляционная зависимость наблюдалась и с некоторыми шкалами опросника MOS SF-36, отражающими физический и психический компонент здоровья (т.е. у пострадавших с более высоким уровнем гуморального серотонина самооценка качества жизни была выше). Особого внимания заслуживают данные иммуноферментного анализа у больных УГМ средней степени тяжести. У данной категории пациентов наиболее высокие показатели серотонина периферической крови наблюдались при локализации контузионного очага в височной (556,4 [326,3; 787,4] нг/мл), а не лобной (288,9 [176,5; 476,1] нг/мл, $p=0,03$) или теменной (199,0 [176,5; 476,1] нг/мл, $p=0,02$) доле. По-видимому, это объясняется близостью височной доли к стволовым структурам, в которых широко представлена серотонинергическая нейрональная система, активизирующаяся при повреждении. Количественное содержание серотонина в цереброспинальной жидкости у больных УГМ средней степени тяжести оказалось повышенным по сравнению с литературными данными. Корреляционный анализ содержания изучаемого медиатора в различных

биологических жидкостях у пострадавших средней степени тяжести продемонстрировал зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора ($r = -0,6$, $p = 0,0003$), что доказывает взаимодействие церебрального и периферического циркулирующего звена серотониновой системы при травматическом повреждении головного мозга. Прямопропорциональные зависимости серотонина и ИЛ-10 цереброспинальной жидкости ($r=0,46$, $p=0,02$), а также гуморальных показателей изучаемых медиатора и интерлейкина ($r=0,48$, $p=0,007$) позволяет аргументированно рассматривать серотонин в контексте сопряженности с противовоспалительным звеном иммунной защиты головного мозга. На основании полученных результатов можно констатировать, что в остром периоде УГМ серотонин сыворотки крови положительно влияет на психический компонент здоровья, а ликворный - на физическое функционирование. Таким образом, в остром периоде УГМ имеет место повышение гуморального и ликворного медиатора, участвующего в каскаде нейрохимических процессов, сопряженного с противовоспалительными механизмами. С другой стороны, повышенное содержание серотонина способствует более позитивной самооценке своего состояния, подтверждая концепцию противоболевого и антидепрессантного медиатора, что отражается на соответствующих шкалах качества жизни. Необходимо указать, что после стационарного лечения показатели гуморального серотонина существенно не изменились.

Исследование нейротрофических факторов в остром периоде ЧМТ выявило снижение МНТФ по сравнению со здоровыми, которое зависит от степени тяжести полученной травмы. Статистически значимое снижение мозгового нейротрофического фактора отмечается только при ушибе головного мозга средней степени тяжести, тогда как уровень фактора роста нервов отличен от контрольных цифр уже при легком контузионном повреждении и не зависит от степени тяжести ЧМТ. Необходимо подчеркнуть, что у больных УГМ отсутствовала зависимость количественного содержания МНТФ от характеристик контузионного повреждения головного мозга. Корреляционный

анализ выявил наибольшее влияние МНТФ на когнитивные функции (прямая зависимость), уровень депрессии по госпитальной шкале (чем меньше количественное содержание МНТФ, тем более выражен уровень депрессии) и КЖ по шкалам физического и эмоционального функционирования (также положительные корреляции). Тем самым клинически подтвердилось влияние количественного содержания МНТФ на нейродинамические процессы в остром периоде УГМ. Помимо этого, оказалось, что уровень МНТФ у пострадавших сопряжен с количественным содержанием серотонина ликвора ($r = 0,56$, $p = 0,001$), т.о. демонстрируя прямую взаимозависимость влияния серотониновой системы на нейротрофические процессы при повреждении. Более того, в группе здоровых волонтеров (контроль) в нашем исследовании определилась сопряженность с еще большей корреляционной степенью зависимости ($r = 0,7$, $p = 0,0005$) гуморального содержания серотонина и МНТФ. У всех больных после проведенной терапии повысилось содержание МНТФ сыворотки крови, в среднем практически сравнявшись со здоровыми лицами, в отличие от ФРН, который статистически не изменился.

С целью возможной оптимизации лечения острого периода УГМ и выявления дополнительных фактов влияния нейротрофических факторов на симптомообразование при ЧМТ, дополнительно к базисной терапии острого периода УГМ средней степени тяжести 30 пострадавших получали нейротрофическую терапию церебролизин (внутривенно ежедневно по 10,0 в течение 10 дней) - 1 группа. Одновременно с ними наблюдались 30 пациентов, получавших стандартную консервативную терапию - 2 группа. Необходимо отметить, что пациенты обеих групп изначально были сопоставимы практически по всем исследуемым показателям. Как упоминалось ранее, после лечения в обеих группах наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики и стабилизация КТ-визуализационных изменений головного мозга, в одинаковой степени повысилась физическая составляющая КЖ. Также церебролизин не оказал влияния на показатели гуморального серотонина и цитокинов в остром периоде УГМ средней степени тяжести. Однако, пациенты,

получившие в остром периоде препарат, обладающий нейротрофическим действием, после лечения продемонстрировали положительную динамику (в отличие от 2 группы) снижения уровня реактивной тревожности, депрессии и объективных проявлений вегетативной дисфункции, увеличения когнитивного функционирования, подтвержденного при помощи батареи лобной дисфункции, оптимизации эмоционального статуса по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Таким образом, в группе больных, получавших в остром периоде церебролизин, на основании проведенного статистического анализа мы можем констатировать положительное влияние нейротрофической терапии на нейродинамические (когнитивные, эмоциональные) функции. Одновременно с этим в 1 группе пострадавших после лечения зарегистрировано статистически значимое увеличение нейротрофинов, в частности МНТФ сыворотки крови, уровень которого после лечения отражал положительную динамику когнитивного, эмоционального функционирования и психической составляющей КЖ. Оценив динамику когнитивных функций и депрессии пациентов 1 и 2 групп в катамнезе, обращает на себя внимание значимо более быстрое восстановление перечисленных симптомов у больных, принимавших в остром периоде нейротрофическую терапию. У них определялся более высокий уровень ролевого физического и эмоционального функционирования, а также жизненной активности. При этом в группе 2 имел место повышенный уровень депрессии, сопряженный с выраженностью тревоги и вегетативными проявлениями, формируя психовегетативный синдром. У пациентов всех групп в отдаленном периоде констатировано увеличение балльной оценки своего вегетативного состояния, не выходящего в среднем за рамки контрольных показателей. Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод о том, что консервативная терапия с включением нейротрофического препарата повышает количественное содержание мозгового нейротрофического фактора, что коррелирует с улучшением когнитивных и эмоционально-вегетативных

функций, ускоряя восстановительные процессы как в остром периоде, так и в катамнезе, что положительно отражается на различных составляющих КЖ.

Одним из актуальных вопросов в отношении ЧМТ (особенно легкой и средней степени тяжести) является возможность прогнозирования развития последствий. Неоспоримым фактом считается прогнозирование последствий в зависимости от степени тяжести полученного повреждения. Но, как показывает клинический опыт и проведенное исследование, у пациентов с одной и той же степенью тяжести могут возникать различные последствия. В целом, головной мозг при определенной степени тяжести полученного травматического повреждения и однотипными контузионными очагами активирует одинаковые повреждающие молекулярные механизмы (провоспалительные цитокины, свободные радикалы, активация каспаз и т.п.). Однако, несмотря на общность патогенеза различных симптомов у пострадавших имеется различная способность к восстановлению. В проведенном исследовании мы попытались проследить зависимость влияния исследуемых нейрохимических факторов острого периода на степень выраженности последствий УГМ средней степени тяжести. При этом выяснилось, что количественное содержание ФНО сыворотки крови, отражающего степень повреждения мозговой ткани, оказывает прямое влияние на формирование субъективных ($r=0,76$, $p=0,01$) и объективных ($r=0,75$, $p=0,01$) проявлений вегетативной дисфункции, а также на самооценку своего физического функционирования ($r=-0,48$, $p=0,04$). Гуморальный провоспалительный цитокин (ФНО) острого периода, отражающий степень повреждения мозговой ткани, находился в сильной прямой зависимости от выраженности субъективных и объективных признаков вегетативных проявлений в отдаленном периоде. Можно говорить о том, что указанный цитокин как нейрохимический фактор принимает участие в формировании синдрома вегетативной дисфункции в отдаленном периоде и оказывает влияние на физическую составляющую качества жизни (физическое функционирование). Это подтвердило предположение Масловой Н.Н. с

соавторами [95] о роли активированной иммунокомпетентной системы, а именно провоспалительных цитокинов в формировании последствий ЧМТ.

Серотонин ликвора, подтверждая нашу гипотезу о сопричастности медиатора к противовоспалительным процессам, своим количеством оказал положительное влияние на степень выраженности личностной тревоги ($r = -0,53$, $p = 0,006$) и субъективных признаков вегетативной дисфункции ($r = -0,63$, $p = 0,008$) в отдаленном периоде. Особого внимания заслуживает влияние МНТФ острого периода на некоторые нейродинамические проявления, определяемые в катамнезе. Так, выявлена зависимость изучаемого фактора с лобным когнитивным функционированием ($r = 0,52$, $p = 0,01$) и степенью выраженности депрессии, выявляемой при помощи шкалы Монтгомери-Асберг ($r = -0,43$, $p = 0,006$). Проведя анализ полученных зависимостей от конкретных показателей количественного содержания МНТФ сыворотки крови, было выявлено, что при содержании нейротрофического фактора мозга более 600 пг/мл в остром периоде, в катамнезе больных УГМ средней степени тяжести отмечалось нормальное лобное функционирование по FAB практически у всех обследованных. У пострадавших с количественным содержанием МНФ ниже 600 пг/мл имелся высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (Патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова). Если количественное содержание нейротрофического фактора мозга в остром периоде соответствовало 500 пг/мл и более, в отдаленном периоде снижался риск развития реактивной тревожности, выявляемой при помощи теста Спилбергера-Ханина ($r = -0,37$, $p = 0,01$). Содержание сывороточного МНТФ 300 пг/мл и менее в первые дни ЧМТ являлось неблагоприятным прогнозом в последующем для развития депрессии, сопряженной с повышенной субъективной оценкой вегетативной дисфункции по вопроснику. Принимая во внимание влияние нейротрофической терапии на количественное содержание МНТФ после лечения, нами констатировано усиление положительной статистической

зависимости трофического фактора на формирование нейродинамических функций и качество жизни в катамнезе.

Подводя итог сказанному можно сформулировать следующую **научную концепцию**: формирование последствий ЧМТ легкой и средней степени тяжести объясняется сложным взаимодействием органических (локализация, размеры, количество контузионных очагов) и функциональных изменений мозга, обусловленных молекулярным нейробиохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий, формирующийся в острый период травмы.

На основании критического анализа статистических результатов, полученных в нашем исследовании, можно заключить, что серотонин в остром периоде травматического повреждения при УГМ средней степени тяжести сопряжен с противовоспалительными цитокиновыми механизмами защиты головного мозга и процессами выработки нейротрофического фактора головного мозга, направленными на восстановление нейродинамических функций.

Первая парадигма концепции подтверждает гипотезу G. Crabbe [190] о противовоспалительной роли серотонина при травме головного мозга. По нашим предположениям, в условиях церебрального повреждения с участием микроглии происходит активация иммунологических процессов как про- так и противовоспалительного характера (повышенное содержание ИЛ-10 и ФНО у пациентов УГМ средней степени тяжести в спинномозговой жидкости в отличие от здоровых), при этом активируются специфические серотониновые рецепторы, функционирование которых сопряжено с противовоспалительными интерлейкинами. В экспериментальных исследованиях установлено потенцирующее влияние церебрального серотонина на процессы нейрогенеза. Установлена фазность экспрессии рецепторов серотонина в отношении нейрогенеза: агонисты серотонина позитивно влияли на образование и выживание трансформируемых нейробластов в субвентрикулярной зоне, но тормозили их миграцию в ольфакторную область [318]. По нашему мнению,

серотонин как церебральный нейротрансмиттер участвует в стимулировании выработки эндогенных нейротрофических факторов при травматическом повреждении мозга посредством инициации активности специфических Trk-рецепторов. Вследствие этого в клетке запускаются репаративные процессы, а не апоптоз. Данную гипотезу подтверждает полученная в исследовании прямая корреляционная зависимость количественного содержания МНТФ с серотонином цереброспинальной жидкости. Однако, активность клеточных репаративных процессов для восстановления морфологических, а особенно нейродинамических когнитивных, эмоциональных, вегетативных нарушений, в большей степени зависит от активности эндогенных нейротрофинов и/или Trk-рецепторов в острейшем периоде ЧМТ. Известно, что в постнатальном периоде отсутствие TrkB- и TrkC-рецепторов в гиппокампе сопровождается уменьшением количества аксональных коллатералей, синаптических контактов, а также снижением экспрессии синапс-ассоциированных протеинов [272]. При отсутствии NGF и TrkA-рецепторов аксоны холинергических нейронов базальных отделов переднего мозга достигают гиппокампа, но не способны осуществлять его иннервацию [183]. Проводимое в данном случае исследование нейротрофических факторов крови в остром периоде ЧМТ выявило снижение нейротрофических факторов по сравнению со здоровыми, зависимое от степени тяжести полученной травмы. Клинически подтвердилось влияние количественного содержания мозгового нейротрофического фактора на когнитивные функции, уровень депрессии и качество жизни больных, как в остром, так и в отдаленном периоде УГМ. Способы прогнозирования когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде ЧМТ путем определения МНТФ в остром периоде запатентованы.

И, наконец, в сравнительном исследовании с применением церебролизина, обладающего нейропротекторным плеiotропным действием, нами доказан нейротрофомиметический эффект препарата в виде повышения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов в крови относительно исходных данных. При этом отсутствие

действующего вещества используемого препарата по отношению к биологическим объектам провоцирует идею о конгруэнтности (сопоставимости) препарата к естественным молекулярно-клеточным, биохимическим процессам, которые происходят в головном мозге. В остром периоде, несмотря на общность патогенеза различных симптомов у пострадавших, имеется различная способность к восстановлению. Морфологические изменения мозгового вещества при УГМ также, собственно, однотипны в морфологическом плане, значит, разница скрыта в молекулярном реагировании.

Проведенное нами исследование биологических жидкостей (результаты исследования цитокинов и серотонина в биологических жидкостях, нейротрофинов, коррелирующие с нейрофункциональными нарушениями у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести), являются одним из первых клинических подтверждений многочисленных цитологических и нейрохимических исследований *in vitro* и в опытах с животными.

В общем плане МНТФ рассматривается как регулятор генерализованных физиологических процессов, связанных с адаптацией организма к окружающей среде, реализацией адаптивных и когнитивных функций [25, 187]. Мозговой нейротрофический фактор способен модулировать синаптическую пластичность, регулировать активность различных нейротрансмиттерных систем и индуцировать необходимое течение сигнальных трансдукторных реакций [26, 28].

В результате проспективного исследования пациентов после лечения и в катамнезе, можно утверждать, что в случае ушиба головного мозга средней степени тяжести патологические изменения на молекулярно-биохимическом, медиаторном уровнях в остром периоде не заканчиваются, а начинают формироваться. Указанные процессы в большинстве случаев клинически не проявляются очаговой неврологической симптоматикой, а служат «морфологическим основанием» на ультраструктурном нейрохимическом

уровне для развития дезинтегративных эмоциональных и когнитивных нарушений в дальнейшем. Это способствует формированию стойких когнитивных и эмоционально-вегетативных синдромов, социальной и профессиональной дезадаптации пациентов, перенесших ЧМТ, что в конечном итоге снижает качество жизни. Результаты исследования продемонстрировали безопасность применения церебролизина в остром периоде УГМ и его эффективность в отношении профилактики нейродинамических когнитивных и психовегетативных нарушений у пациентов в отдаленном периоде. В катамнезе больных УГМ средней степени тяжести через 18-20 месяцев после проведенной нейротрофической терапии в остром периоде в отличие от группы, получавшей стандартную (базисную) терапию, нами выявлен более низкий уровень реактивной тревоги, депрессии, когнитивной дисфункции. Антидепрессантный эффект препарата церебролизин был ранее показан у больных эндогенной депрессией. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с церебролизином исследователи [106] обнаружили более быстрое (на 1–2 нед) наступление и большую степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, «нейтрализующее» влияние церебролизина на психические и сомато-вегетативные побочные эффекты антидепрессантов. В нашем исследовании мы обосновали превентивное антидепрессантное и анксиолитическое действие церебролизина его нейротрофомиметическим механизмом, как некую попытку нейропротекции в ответ на биохимические и молекулярные каскады вторичных повреждений при ЧМТ.

В результате проделанной работы решена крупная научная проблема, углубляющая познания о патогенезе нейродинамических когнитивных и эмоциональных нарушений в остром и отдаленном периодах ЧМТ легкой и средней степени тяжести, которые формируются на основе сложного взаимодействия органических и функциональных изменений мозга, обусловленных молекулярным и медиаторным дисбалансом. Развитие молекулярной биологии, нейрохимии, нейроиммунологии способствует

прогрессу в познании механизмов патогенеза травматического повреждения головного мозга, открывает перспективы поиска новых методов лечения острого периода черепно-мозговой травмы и профилактики ее последствий.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах характерно нарушение когнитивных способностей легкой или умеренной степени выраженности, сопряженных с повышенным уровнем тревоги, депрессии, наличием вегетативной дисфункции и снижением количественного содержания нейротрофических факторов периферической крови.

2. В остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести определяется повышенное содержание провоспалительного цитокина – фактора некроза опухолей, непосредственно зависящего от размеров контузионного очага и выраженности субъективных и объективных признаков вегетативных проявлений в отдаленном периоде. Содержание противовоспалительного ИЛ-10 повышается в спинномозговой жидкости у пострадавших, при этом в сыворотке крови статистически не отличается от группы сравнения и контроля.

3. Количественное содержание серотонина в сыворотке крови и в ликворе в остром периоде ушиба головного мозга повышается и коррелирует с тяжестью травматического повреждения, с уровнем ИЛ-10 и шкалами физического и психического компонента качества жизни. Наиболее высокие показатели серотонина крови характерны для локализации контузионного очага в височной доле, независимо от латерализации повреждения.

4. В остром периоде черепно-мозговой травмы выявлено снижение мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов по сравнению со здоровыми. Статистически значимое снижение мозгового нейротрофического фактора отмечается при ушибе головного мозга средней степени тяжести, тогда как уровень фактора роста нервов отличен от контрольных цифр уже при легком контузионном повреждении и не зависит от степени тяжести черепно-мозговой травмы.

5. Уровень мозгового нейротрофического фактора крови у пострадавших от черепно-мозговой травмы и здоровых демонстрирует прямую зависимость с

количественным содержанием серотонина ликвора, что свидетельствует нейротрофомиметическом эффекте серотонина.

6. Снижение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести прогнозирует высокий риск развития лобной дисфункции и депрессии в отдаленном периоде.

7. В процессе нейротрофической терапии препаратом церебролизин в остром периоде имеет место снижение уровня реактивной тревожности, депрессии и объективных проявлений вегетативной дисфункции, увеличение когнитивного функционирования, оптимизация эмоционального статуса по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и повышение мозгового нейротрофического фактора крови.

8. Формирование последствий черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести объясняется сложным взаимодействием органических (локализация, размеры, количество контузионных очагов) и функциональных изменений мозга, обусловленных молекулярным нейрохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий, формирующихся в остром периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести на ранних стадиях, несмотря на доминирование симптомов, обусловленных повреждением мозгового вещества, необходимо проводить тестирование психовегетативных, когнитивных нарушений, исследование серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов периферической крови.
2. Для раннего прогнозирования негативной или позитивной установки самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем рекомендовано исследование качества жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести уже в остром периоде по опроснику MOS SF-36.
3. В целях прогнозирования развития когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы следует использовать объективное определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови.
4. Включение препарата церебролизин в комплекс терапии острого периода черепно-мозговой травмы в дозе 10,0 мл в/в струйно в течение 10 дней целесообразно для более быстрого и существенного восстановления функций, а также для профилактики когнитивных и эмоциональных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу Салех Иммар Ибрахим, Роль цитокинов в патогенезе острого периода черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13/ Абу Салех Иммар Ибрахим. - М., 2007. - 23 с.
2. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г. Акмаев//Проблемы эндокринологии. - 1997. - №1. - С.3-8.
3. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова// Цитокины и воспаление. - 2007. - №3. - С. 124-128.
4. Аляутдин, Р.Н. Рекомбинантный нейротрофический фактор головного мозга: панацея для мозга?/ Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, В.К. Лепяхин [и др.] //Биопрепараты. - 2014. - №2. - С.22-30.
5. Андреева, Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики/ Т.М. Андреева//Электронный научный журнал Социальные аспекты здоровья населения. - 2009. - №4.
6. Банецкий, М.В. Содержание противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при черепно-мозговой травме [Электронный ресурс] / М.В. Банецкий// Medical Marketing Group - 2013. - Режим доступа: <http://www.lechenie-sustavov.ru> 12(09)2014/5.html.
7. Бараненко, Б.О. Особенности метаболизма в травмированном полушарии большого мозга после экспериментальной черепно-мозговой травмы и трансплантации фетальной нервной ткани/ Б.О. Бараненко, В.И. Цымбалюк, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик//Украинский нейрохирургический журнал. - 2014. - №1. - С. 26-31.
8. Баснакьян, А.Г. Апоптоз при травматическом повреждении спинного мозга: перспективы фармакологической коррекции/ А.Г. Баснакьян, А.В. Басков, Н.Н. Соколов [и др.] // Вопр. мед. химии. - 2000. - №5. - С. 431-443.
9. Бежкинева, А.Р. Особенности клиники и терапии психических

- расстройств у больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы/ А.Р. Бежкинева, О.Ю. Ширяев, Д.Л. Шаповалов [и др.] //Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2009. - 35. - С. 22–7.
10. Бейн, Б.Н. Статистический анализ иммунного статуса у здоровых лиц и больных опухолями головного мозга/ Б.Н. Бейн, М.В. Мухачева, В.Ф. Комчашев// Саратовский медицинский журнал. - 2012.- №5. - С. 834-837.
 11. Беляевский, А.Д. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме/ А.Д. Беляевский, Е.А. Лебедева, М.Е.Белоусова// Общая реаниматология. - 2009. - № 6. - С.36-39.
 12. Борщенко, И.А. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга// И.А. Борщенко, А. В. Басков, А. Г. Коршунов, Ф. С. Сатанова//Вопросы нейрохирургии. - 2000. - №2. - С. 28-31.
 13. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика/под ред. А.М.Вейна, - М.: МИА, 1998. – 752с.
 14. Ведунова, М.В. Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа/ М.В. Ведунова, Т.А. Сахарнова, Е.В. Митрошина, И.В. Мухина//Современные технологии в медицине. - 2012. - №4. - С. 17-23.
 15. Верещагин, Н.Н. Лечение и предотвращение когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания церебролизина /Н.Н. Верещагин, З.А. Суслина, С.Л. Тимербаева [и др.]//Тер. Архив. - 2001. - №4. - С. 22-27.

16. Визило, Т.Л. Клинико-неврологическая характеристика больных травматической энцефалопатией / Т.Л. Визило, И.В. Власова // Политравма. - 2006. - № 1. - С. 68-72.
17. Виндиш, М. Нейротрофическая терапия болезни Альцгеймера – клинический опыт/ М. Виндиш. Материалы III Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф.Э.Я. Штернберга. – М: Пульс, 2003. – С.9-20.
18. Воскресенская, О.Н. Объективные характеристики острого периода сотрясения головного мозга/ О.Н. Воскресенская// Нейрохирургия. - 2003. - №4. - С. 31-34.
19. Гаврилов, С.С. Увеличение серотонином и 5-метокситриптамином толерантности к глобальной ишемии головного мозга/ С.С. Гаврилов, В.И. Кулинский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – №6. – С. 17–18.
20. Гаврилова, С.И. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера/ С.И. Гаврилова, А.Б. Федорова, И.В. Колыхалов [и др.] // Журн. неврол. и психиат. - 2008. - №8. - С. 24-28.
21. Герасимова, М.М. Роль органоспецифических антител в патогенезе черепно-мозговой травмы/ М.М. Герасимова, Л. Нганкам //Аллергология и иммунология. - 2006. - № 3. - С.422.
22. Головкин, А.И. Терапевтическая эффективность церебролизина и пирацетама при закрытой черепно-мозговой травме у крыс на фоне острой интоксикации этанолом / А.И.Головкин, М.Б. Иванов, В.А. Башарин, А.В. Носов// Биомедицинский журнал. - 2003. - №4. - С.482-485.
23. Голосная, Г.С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных/ Г.С. Голосная, А.С. Петрухин

- Т.М. Красильщикова [и др.] // Педиатрия. - 2010. - №1. - С.20-25.
24. Голосная, Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных/ Г.С. Голосная // Педиатрия. - 2005. - №3. - С. 30-35.
25. Гомазков, О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О.А.Гомазков. - М.: Издательство ИКАР, 2013. - 135 с.
26. Гомазков, О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга/ О.А.Гомазков. - М.: Издательство ИКАР, 2006. - 332с.
27. Гомазков, О.А. Нейротрофические факторы мозга: справочно-информационное издание/ О.А. Гомазков. - М.: Cd-версия, 2004.
28. Гомазков, О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. Принципы терапевтического действия церебролизина/ О.А. Гомазков. - М.: ООО "КДМ", 2010. - 136 с.
29. Горбунов, В.И. Иммунный компонент патогенеза прогрессивного течения черепно-мозговой травмы/В.И. Горбунов, Л.Б. Лихтерман, И.В. Ганнушкина // Журн. неврол. и психиат. - 1999. - №6. - С. 65-70.
30. Горячева, А.А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма// А.А. Горячева, В.Н. Морозов, Е.М. Пальцева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007 – № 3 – С. 28-30.
31. Громова, О.А. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния/ О.А.Громова, И.Ю. Торшин, А.Г.Калачева, Д.Б. Курамшина//Журн. невропат. и психиат. – 2011. - №12. – С. 90-101.
32. Громова, О.А. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина/О.А. Громова, В. Е. Третьяков, С.А. Мошковский [и др.] //Журн. неврол. и психиат. - 2006. - №7. - С. 73-75.
33. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. -

- М.: Медицина, 2001. - 328 с.
34. Гусев, Е.И. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств/ Е.И.Гусев, А.Н.Боголепова//Трудный пациент. - 2010. - №10. - С. 11-16.
 35. Дерманова, И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития/ И.Б. Дерманова. – СПб.: Речь, 2002. - 176 с.
 36. Доброхотова, Т.А. Нейропсихиатрия/ Т.А. Доброхотова. - М.: БИНОМ, 2006. — 304 с.
 37. Доровских, И.В. Нарушения памяти в остром периоде сотрясения головного мозга/ И.В. Доровских, О.С.Зайцев //Журн. Соц. и клинич. психиатрии, 2001. - №4. - С. 22-25.
 38. Доровских, И.В. Динамика вегетативной дезинтеграции у пострадавших в острый период сотрясения головного мозга /И.В. Доровских //Воен.-мед. журн. - 2002. -№6. - С.59-60.
 39. Дроздова, Е.А. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести/ Е.А. Дроздова, В.В. Захаров //Неврологический журнал. - 2012. - №6. - С. 12–18.
 40. Дроздова, Е.А. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга/ Е.А. Дроздова, В.В. Захаров// Неврологический журнал. - 2012. - №2. - С.15–20.
 41. Дроздова, Е.А. Когнитивные нарушения в остром и подостром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Дроздова Екатерина Александровна. - М., 2014. - 24 с.
 42. Дядык, С. В. Летальность при тяжелой черепно-мозговой травме / С. В. Дядык, Ю. Н. Чиркин // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: сб. матер. межрегион. науч.- практ. конф. - Тамбов, 2006. - С. 45–49.

43. Ермолаев, Ю. Проблемы классификации черепно-мозговой травмы / Ю. Ермолаев, С. Петров, А. Спицын, А. Москалев // Матер. IV съезда нейрохирургов России. - М., 2006. -С. 46–47.
- 44.Ерошина, О.А. Показатели качества жизни и серотонина периферической крови пострадавших в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести в процессе лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Ерошина Ольга Анатольевна. - Пермь, 2013. - 22 с.
45. Живолупов, С.А. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. С.А. Живолупов, Е.Ю. Шапкова, И.Н. Самарцев, А.А. Юрин//Журн. неврол. и психиат. - 2011. - №4. - С. 31-36.
46. Живолупов, С.А. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга/ С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.Н. Бардаков. - М.: МЕД-пресс-информ, 2014. - 176 с.
47. Заваденко, Н.Н. Отдаленный период закрытой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и возможности терапии церебролизинном/ Н.Н. Заваденко, Л.С. Гузилов, А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак//Неврологический вестник, 2008. - №4. - С. 64-71.
48. Заваденко, Н.Н. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение/ Н.Н. Заваденко, Л.С.Гузилова, А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак // Вопросы современной педиатрии. — 2010. —№ 4. — С. 57-67.
49. Зайцев, О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы/ О.С. Зайцев. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 336 с.
50. Захаров, В.В. Диагностика деменции: методические рекомендации /В.В. Захаров, Н.Н. Яхно - М., 2004. - С.4-5.
51. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения у больных черепно-мозговой

- травмой/ В.В. Захаров, Е.А. Дроздова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013. - №4. - С.88-93.
52. Захаров, В.В. Нарушения памяти/ В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. - М.: ГЕОТАР-Мед, 2003. - 162 с.
53. Захаров, В.В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема/ В.В. Захаров// Доктор Ру. - 2006. - №5.- С.19–24.
54. Зяблицев, С.В. Системные проявления неспецифической воспалительной реакции травматической болезни головного мозга/ С.В. Зяблицев, С.Я. Коровка, С.В. Пищулина//Травма. - 2012. - №4. - С.85-91.
55. Иванов, Д.Е. Физиологическая оценка метаболического ответа организма и функциональных изменений системной гемодинамики при черепно-мозговой травме различной степени тяжести: дис. ... д-ра биол. наук: /Иванов Дмитрий Евгеньевич. - Астрахань, 2002. - 223 с.
56. Иванова, Н.Е. Эффективность применения церебролизина при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы/Н.Е. Иванова// Эффективная фармакотерапия. — 2010. — № 5. — С. 20-25.
57. Иззати-Заде, К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы/ К.Ф. Иззати-Заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2004. – №9. – С. 62–70.
58. Изнак, Е.В. Электрофизиологические корреляты эффективности ноотропной терапии последствий черепно-мозговой травмы у подростков/ Е.В. Изнак, А.Ф. Изнак, Панкратова Е.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 5. — С. 27-32.
59. Инструкция к набору Quantikine Human BDNF для количественного

- определения человеческого мозгового нейротрофического фактора в клеточных культурах, сыворотке и плазме. - R&D Systems, Inc. - 2009. - 15 с.
60. Инструкция к набору Serotonin ELISA для определения количественного содержания серотонина в сыворотке, плазме, тромбоцитах и моче, а также тканевых гомогенатах и клеточных культурах. - Germany: IBL International GMBH, 2010. - 11с.
61. Инструкция к набору для иммуноферментного определения количественного содержания Beta-NGF в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови и мочи. - RayBiotech, Inc. - 2010. - 12 с.
62. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей - альфа в биологических жидкостях. - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 25 с.
63. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина -10 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 27 с.
64. Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине/Т.И. Ионова, А.А. Новик. - М.: «ОЛМА-Пресс Звездный мир», 2002. – 320 с.
65. Калинина, Н.М. Травма: воспаление и иммунитет/ Н.М. Калинина, А.Е. Сосюкин, Д.А. Вологжанин [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2005. - №1. - С. 28-35.
66. Канавец, С.П. Качество жизни детей перенесших черепно-мозговую травму со сдавлением мозга эпидуральной гематомой / С.П. Канавец, Е.И. Усанов, А.Ю. Егоров // Нейрохирургия. 2005. - № 1. - С. 26-32.
67. Каракулова, Ю.В. Количественное определение серотонина

- сыворотки крови в диагностике головных болей напряжения / Ю. в. Караулова, А. А. шутов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 1. — С. 9–10.
68. Каракулова, Ю.В., Серотонин сыворотки крови при головных болях напряжения/ Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов// Клиническая медицина. — 2005. — №6. — С. 55–58.
69. Каримов, Р. Х. Эпидемиологические аспекты своевременности оказания медицинской помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой/ Р. Х. Каримов, В. И. Данилов, В. П. Панкова // Неврологический вестник. - 2006. - № 1. - С. 28–34.
70. Карпова, М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании мигрени/ М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.А. Порываева, О.В. Сероусова// Иммунология. - 2011. - №5. - С. 264-266.
71. Карпова, М.И. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных с различными вариантами головной боли/М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева и др.// Казанский медицинский журнал. - 2011. - №3. - С. 341-344.
72. Кетлинский, С.А. Современные аспекты изучения цитокинов. / С.А. Кетлинский // Российский иммунологический журнал. — 1999. - №4. - С.46-52.
73. Кислицын, Ю.В. Качество жизни пациентов с тяжелым ушибом головного мозга в отдаленном периоде/ Ю.В. Кислицын, К.Г. Новиков//Журн. неврол. и психиат. - 2009. - №11. - С. 94-96.
74. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.1 /под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. - М.:Антидор, 1998. - 550 с.
75. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.2 /под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. - М.:Антидор, 2001. - 675 с.

76. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.3 /под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. - М.:Антидор, 2002. - 631 с.
77. Кондаков, Е.Н. Черепно-мозговая травма: руководство для врачей неспециализированных стационаров/Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2002. - 271 с.
78. Кондратьева, Е.А. Роль ривастигмина (экселона) в лечении последствий черепно-мозговой травмы /Е.А. Кондратьева, В.Н. Боровикова, С.А. Кондратьев [и др.] // Журн. неврол. и психиат. - 2009. - №1. - С. 55-58.
79. Кравцов, Ю.И. Цитокины у мужчин с тяжелым ушибом головного мозга/ Ю.И. Кравцов, Б.А. Бахметьев, В.А. Четвертных [и др.] //Журн. неврол и психиат. - 2011. - №11. - С.73-74.
80. Кривоногова, Е.В. Сравнительный анализ структуры ЭЭГ и параметров вариабельности сердечного ритма при БОС-тренинге в зависимости от уровня серотонина в сыворотке крови девушек 15–17 лет/ Е.В. Кривоногова, Л.В. Поскотинова, Д.Б. Дёмин // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. –№ 4. – С. 21–26.
81. Крылов, В.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме/ В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, Ю.В. Пурас, С.В. Ефременко // Российский медицинский журнал. — № 3.- 2009.- С. 23-28.
82. Кулинский, В.И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника/ В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Вопросы медицинской химии. — 2002. — № 1. — С. 45-67.
83. Купцова, Н.О. Клинико-психологические и нейрофизиологические характеристики больных с посткоммоционным синдромом в восстановительном периоде легкой черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 19.00.04, 14.00.11/ Купцова Наталья

- Олеговна. - М., 2010. - 24 с.
84. Кушанов, Р.С. Применение церебролизина в остром периоде черепно-мозговой травмы [Электронный ресурс] / Р.С. Кушанов// Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - №3. - Режим доступа: <http://cyberleninka.ru>.
 85. Лебедева, Е.А. Особенности изменений цитокинового статуса при сочетанной черепно-мозговой травме/ Е.А. Лебедева//Цитокины и воспаление.- 2011. - №3. - С. 35-39.
 86. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике/ О.С. Левин. - М.: «МЕДпресс-информ», 2010 г. — 256 с.
 87. Левин, О.С. Черепно-мозговая травма и посткоммоционный синдром/ О.С. Левин, З.В. Черняк// Неврологический журнал. - 1997.- №5. - С. 53-59.
 88. Лильин Е.Т. Роль гипоксии как пускового механизма апоптоза при некоторых неврологических заболеваниях у детей/Е.Т. Лильин, И.Н. Иваницкая//Вопр. современ. педиатрии. - 2003, №5. - С. 74-79.
 89. Литвинов, Т.Р. Сравнительная характеристика неврологических и психологических показателей при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13/ Литвинов Тимур Рустемович. - Казань, 2009. - 24 с.
 90. Лихтерман, Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы/Л.Б.Лихтерман. - М.: ИП "Т.М.Андреева", 2009. - 385 с.
 91. Лихтерман, Л.Б. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы/ Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.М. Филатова. - М.: ИП «Т.М. Андреева», 2008. - 158 с.
 92. Мамаев, А.Н. Основы медицинской статистики/ А.Н. Мамаев. - М.: Практическая медицина, 2011. - 128 с.
 93. Мамытова, Э.М. Влияние церебролизина на структурные повреждения нейронов при черепно-мозговой травме в

- эксперименте/ Э.М.Мамытова//Вестник КГМУ. - 2012. - №2. - С. 81-86.
94. Мамытова, Э.М. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы/ Э.М. Мамытова, Э.С. Майназарова, А.Т. Жусупова// Вестник КРСУ.- 2014. - № 4. - С.120-123.
95. Маслова, Н.Н. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга/ Н.Н. Маслова, Е.В. Семакова, Р.Я. Мешкова// Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2001. -N3- С.26-30.
96. Меликян, З.А. Влияние фармакотерапии на когнитивные нарушения после черепно-мозговой травмы/ З.А. Меликян, О.С. Зайцев, Ю.В. Микадзе, А.А. Потапов// Журн. неврол. и психиат. – 2012. - №4. - С. 89-95.
97. Меликян, З.А. Оценка нарушений когнитивных функций в разные периоды после черепно-мозговой травмы/ З.А. Меликян, Ю.В. Микадзе, А.А. Потапов [и др.] //Журн. неврол. и психиат. - 2011. - №7. - С. 88-94.
98. Мудрова, О.А. Острая черепно-мозговая травма у детей/ О.А. Мудрова. - Пермь: Издательство "Звезда», 1998. - 282 с.
99. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия: пер. с англ. / под ред. М. Бэра. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. - 429 с.
100. Новик, А.А. Исследование качества жизни в клинической медицине/ А.А. Новик, Т.И. Ионова // Вестн. НМХЦ. - 2006. - №1. - С. 91–99.
101. Овсянников, Д. М. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) /Д. М. Овсянников, А. А. Чехонацкий, В. Н. Колесов, А. И. Бубашвили // Саратовский научно-медицинский журнал.- 2012. - № 3. - С.777-778.

102. Одинак, М.М. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических когнитивных расстройств/ М.М.Одинак, И.В.Литвиненко, А.Ю. Емелин // Неврол. журн. - 2005. - №10. - С. 57-63.
103. Одинак, М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе/ М.М. Одинак, Н.В.Цыган. - СПб.: Наука, 2005. - 157 с.
104. Падченко, Е.Г. Оценка КЖ больных после черепно-мозговой травмы: современные подходы/ Е.Г. Падченко, А.П. Гук//Украинский нейрохирургический журнал. - 2007. - №4. - С. 40-42.
105. Пальцев, М.А. Руководство по нейро-иммуно-эндокринологии/ М.А. Пальцев, И.М. Кветной. - М.:Медицина, 2006. - 384 с.
106. Пантелеева, Г.П. Церебролизин как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий/ Г.П.Пантелеева, В.В. Артюх, Е.С. Крылова [и др.] // Психиатрия. – 2008. - № 4–С. 70–84.
107. Парфенов, В.Е. Лекции по нейрохирургии/В.Е. Парфенов. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2004- 336 с.
108. По материалам европейских симпозиумов 2008 года, посвященных использованию церебролизина //Неврологический вестник. - 2009. - №1. - С. 69-73.
109. Попова, Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.16/ Попова Юлия Юрьевна. - Томск, 2007. - 22 с.
110. Поскотинова, Л.В. Роль серотонина в изменении нейровегетативных показателей при биоуправлении параметрами variability сердечного ритма у лиц с различным уровнем артериального давления/ Л.В. Поскотинова, Н.М. Хасанова, М.Н.

- Диева [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - №9. - С. 827-830.
111. Потапов, А.А. Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы/А.А. Потапов, Э.И. Гайтур // В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме под ред. А.Н. Коновалова [и др.] — М.: Антидор, 1998. — Том 1. — С. 152-168.
 112. Пурас, Ю.В. Механизмы вторичного повреждения мозга и нейротрофическое действие церебролизина при черепно-мозговой травме/ Ю.В. Пурас, А.Э. Талыпов, А.Ю. Кордонский //Нейрохирургия. -2012 . - №4. - С.94-102.
 113. Пурас, Ю.В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме/Ю.В. Пурас, А.Э. Талыпов, С.С. Петриков, В.В. Крылов//Журн. им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. - 2012. - №1. - С. 56-65.
 114. Реброва, О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки/О.Ю. Реброва//Журн. неврол. и психиат. - 2010. - №11. – С. 71-74.
 115. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. - М.: МедиСфера, 2002. - 312 с.
 116. Ройт, А. Иммунология/ А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
 117. Садин, А.В. Исследование нейрорегенеративного действия церебролизина при травматическом повреждении головного мозга/ А.В. Садин, Н.Ю. Жидоморов, И.В. Гоголева и др.//Журн. неврол. и психиат. - 2013. - №4. - С. 57-60.
 118. Садова В.А. Клинико-иммунологическое значение явления межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговой

- травмы/В.А. Садова, Д.Б. Сумная, Е.И. Львовская, Г.Н. Бельская, И.В. Сорвилов, Д.Г. Кучин, Е.В. Быков//Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. - 2010. - №6. - С. 79-81.
119. Северин, Е. С. Биохимия: учебник для вузов/ Е.С. Северин. - М.: ГЕОТАР-мед, 2005. - 779 с.
 120. Семченко, В.В. Нейротрансплантация/ В.В. Семченко, С.И.Ерениев, С.С. Степанов [и др.] - Омск: Омская областная типография, 2004 - 308 с.
 121. Семченко, В.В. Синаптическая пластичность головного мозга. В.В. Семченко, С.С. Степанов, Н.Н.Боголепов. - Омск: Омская областная типография, 2008. - 408 с.
 122. Сепиашвили, Р.И. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе / Р.И. Сепиашвили, И. П. Балмасова // Российский физиологический журнал. – 2005. – № 8. – С. 927–941.
 123. Симбирцев, А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма/ А.С. Симбирцев// Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - 9-16.
 124. Синягин, Р.В. Оценка качества жизни при последствиях легкой черепно-мозговой травмы/ Р.В. Синягин//Пермский медицинский журнал. - 2010. - №6. - С.45-48.
 125. Скворцова, В.И. Клиникоиммуно - биохимический мониторинг факторов локального воспаления в остром периоде полушарного ишемического инсульта/ В.И Скворцова, Е.Л. Насонов, Е.Ю. Журавлева [и др.] //Журн. неврол. и психиат. - 1999. - №5. - С. 27—31.
 126. Скворцова, В.И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств/ В.И.Скворцова, Е.А.Петрова, О.С. Брусов [и др.] //Журн. неврол. и психиат. - 2010. -

№7. - С. 35-40.

127. Скоромец, А.А. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта / А.А. Скоромец, В.В. Ковальчук // Журнал неврологии и психиатрии.- 2007.- №2.- С. 21–24.
128. Слизкова, Ю.Б. Опыт применения нобена в лечении посткоммоционного синдрома у больных, перенесших легкую черепно-мозговую травму/ Ю.Б. Слизкова//Атмосфера. Нервные болезни. - 2007. - №2. - С. 22-25.
129. СТ ПО 11.024.0001 – 2003 Стандарт административно-территориальной единицы (субъекта Российской Федерации) «Объемы диагностики и лечения больных с нейрохирургической патологией (медико-экономические стандарты)», Принят и введен в действие приказом начальника управления здравоохранения Пермской области от «10» марта 2004 года № 132. - Пермь, 2004. - С.1-3.
130. Ставинская, О. А. Серотониновая депривация как фактор регуляции иммунологической реактивности/ О. А. Ставинская//Экология человека. - 2008. - №1. - С. 22-25.
131. Трофимов, А.О., Кравец, Л.Я. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме/ А.О. Трофимов, Л.Я. Кравец //Соврем.технол.мед. - 2010. - №3. - С. 92-97.
132. Фармакотерапия синдромов ишемии /под ред.В.В. Афанасьева [и др.]. - СПб.: «Юралекс», 2011. - 76 с.
133. Федин, А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга / А.И.Федин // Лечение ишемии мозга : материалы науч. – практ.конф. – Москва, 2001.– С 5 – 23.
134. Федин, А.И. Интенсивная терапия ишемического инсульта / А.И. Федин, С.А. Румянцева. - М.: Медицинская книга, 2004. - 284 с.
135. Федин, А.И. Концепция инфузионной терапии с применением

- нейропротекторов в интенсивной терапии больных с инсультом / А.И. Федин, С.А. Румянцева // Актовегин в неврологии: сб. науч.-практ. статей. — Москва, 2002. — С. 119-124 с.
136. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы/И.С. Фрейдлин, А.А. Тополян. - Т. 3-5. - Спб.: Наука, 2001. - 392 с.
137. Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера/ Ю.Л. Ханин. – Л.: ЛНИИТЕК, 1976. - 74 с.
138. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта/ Принята 18-й сессией Генеральной Ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации. Хельсинки, июнь, 1964 г. [Электронный ресурс] /АОКИ. - режим доступа: [acto-russia.org/12\(26\)2014/1.html](http://acto-russia.org/12(26)2014/1.html).
139. Церебролизин. Монография по препарату. Информация для специалистов, 2010. [Электронный ресурс] // EVER Neuro Pharma. — режим доступа: <http://cerebrolysin.com.ua>.
140. Цимбалюк, В.И. Экспрессия нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации/ В.И. Цимбалюк, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик [и др.] // Украинский нейрохирургический журнал. - 2003. - №3. - С.13-16.
141. Чеснокова, И.Г. Изменения в иммунной системе при травматической болезни (клинико-патогенетическое, прогностическое значение и коррекция)/ И.Г. Чеснокова//Иммунология. - 2000. - №6. - С 39-42.
142. Шанин, В.Ю. Клинико-патофизиологическая характеристика периода реабилитации боевых тра/ В.Ю. Шанин, В.И. Захаров, Ю.Н. Шанин [и др.] //Проблемы реабилитации. - 1999. - №1. - С. 36-42.
143. Шибитц, В.- Р. Внутривенные инъекции мозгового

- нейротрофического фактора стимулируют нейрогенез и улучшают сенсомоторное восстановление после инсульта/ В.-Р. Шебитц, Т. Стайгледер, К.М. Купер-Кун [и др.] // Журнал "Stroke (Инсульт)". - 2008. - №1. - С.61-67.
144. Шевченко, К.В. Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме/ К.В. Шевченко, В.А.Четвертных, Ю.И Кравцов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2009. - № 2. - С.14-16.
145. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников/ под общ. ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. - М.: Антидор, 2002. - 440 с.
146. Шляхто, Е.В. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть I/ Е.В. Шляхто, Е.Р. Баранцевич, Н.С.Щербак, М.М. Галагудза// Вестник РАМН. - 2012. - №6. - С. 42-50.
147. Щеколова, Н. Б. Психовегетативные нарушения и их лечения у больных в отдаленном периоде сотрясения головного мозга/Н.Б. Щеколова, О.А. Мудрова, С.Н. Дроздов// Российский медицинский журнал: научно-практический журнал. - 2013. - N 3. - С. 27-30.
148. Щербак Н.С. Нейропротективный эффект ишемического посткондиционирования при фокальной ишемии головного мозга у крыс/Н.С. Щербак, М.А. Поповецкий, М.М. Галагудза, Е.Р. Баранцевич., Е.В.Шляхто// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - № 3. - С. 94-97.
149. Abe, Y. Apoptotic cells associated with Wallerian degeneration after experimental spinal cord injury: A possible mechanism of oligodendroglial death/ Y. Abe, T. Yamamoto, Y. Sugiyama [et al.] // J. Neurotrauma. - 1999. - №10. - P. 954-952.
150. Acheson, A. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons

- prevents cell death/ A. Acheson, J.C. Conover, J.P. Fandl [et al.] // *Nature*. – 1995. - Vol. 374 – P.450-453.
151. Aggarwal, B.B. Tumor Necrosis Factor: structure, function and mechanism of action/ B.B. Aggarwal, E. Pocsic//*Arch. Biochem. Biophysics*. – 1992. –№2. – P. 335–359.
 152. Aimone, J.B. Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding/ J.B. Aimone, J.Wiles, F.H. Gage//*Neuron*. - 2009. -№2. - P.187-202.
 153. Alcantara, S. TrkB signaling is required for postnatal survival of CNS neurons and protects hippocampal and motor neurons from axotomy-induced cell death/ S. Alcantara, J. Frisen, J.A. del Rio [et al.] // *J. Neurosci*. - 1997. - №10. - P. 3623-3633.
 154. Almeida, R.D. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways/ R.D. Almeida, B.J.Manadas, C.V. Melo [et al.] // *Cell death and differentiation*. - 2005. - №10. - P. 1329–1343.
 155. Al-Shawi, R. ProNGF, Sortilin, and Age-related Neurodegeneration/ R. Al-Shawi, A. Hafner, S. Chun, S Raza// *Ann. N Y Acad Sci*. – 2007. - №1119. - P. 208.
 156. Alvarez, X.A. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection/ X.A. Alvarez, V.R. Lombardi, L. Fernández-Novoa [et al.] // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 281-292.
 157. Alvarez, X.A. Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study/ X.A. Alvarez, C. Sampedro, P. Pürez [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 18 (5). — P. 271-278.
 158. Alvarez, X.A. Reductions in qEEG slowing over 1 year and after

- treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury/ X.A. Alvarez, C. Sampedro, J. Figueroa, I. Tellado [et al.] //J.Neural.Transmission. - 2008. -Vol.115. - P. 683-692.
159. Amadoro, G. NMDA receptor mediates tau-induced neurotoxicity by calpain and ERK/MAPK activation/ G. Amadoro, M.T. Ciotti, M. Costanzi [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. - 2006. - Vol. 103. - P. 2892-2897.
 160. Arciniegas, D.B. Pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments/ D.B. Arciniegas, J.M. Silver// Behavioural Neurology. - 2006. - №17. - P. 25-42.
 161. Arciniegas, D.B. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury/ D.B. Arciniegas, J. Topkoff, J.M. Silver//Curr. Treat. Options in Neurol. - 2000. - №2. - P. 169–186.
 162. Artigas, F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patient treated chronically with lithium/ F. Artigas, M.J. Sarrias, E. Martinez [et al.] //Psychopharmacology. - 1989. - №99. - P. 382-392.
 163. Baker, S.J. Transducers of life and death: TNF receptor superfamily and associated proteins / S.J. Baker, E.P. Reddy// Oncogene. - 1996. - №12. - P. 1–9.
 164. Banasr, M. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone/ M.Banasr, M.Hery, R.Printemps, A.Daszuta//Neuropsychopharmacol. - 2004. - №29.-P. 450-460.
 165. Bekinschtein, P. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage/ P. Bekinschtein, M. Cammarota, C. Katche [et al.] //Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. - №7. – P.2711-2716.
 166. Bennett, D.L. Neurotrophic factors: Important regulators of

- nociceptive function/ D.L. Bennett//Neurosci. - 2001.- №1. - P. 13-17.
167. Biller, J. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke/ J. Biller, B. Love, E. Marsh [et.al.] // Stroke. – 1990. – Vol.21.- P.1008-1012.
 168. Bimonte, H.A. Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors/ H.A.Bimonte, M.E. Neison, A.C. Granholm//Neurobiol.Aging. - 2003. - №1. - P. 37-48.
 169. Blottner, D. Neuritrophy and regeneration in vivo/ D. Blottner, H. G. Baumgarten//J. Acta. Anat. Basel. - 1994. - Vol.150, №4. - P. 235-245.
 170. Blugeot, A. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarcers/A.Blugeot, C.Rivat, E.Bouvier [et al.] //J.Neurosci. - 2011. - №32. - P. 12889-12899.
 171. Boado, R.J. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the bloodbrain barrier / R.J. Boado, W.M. Pardridge// J. Drug Deliv. - 2011. - Vol. 296. - P.1-12.
 172. Bornstein, N. Accelerated recovery from acute brain injuries: clinical efficacy of neurotrophic treatment in stroke and traumatic brain injuries/ N. Bornstein, W.S. Poon // Drugs Today (Barc). — 2012. — Vol. 48. —P. 43-61.
 173. Boyer, E.W. The serotonin syndrome/ E.W. Boyer, M. Shannon// N Engl J Med. - 2005. - №11. - P. 1112—1120.
 174. Brady, R. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons/ R.Brady, S.I. Zaidi, C. Mayer [et al.] //J.Neurosci. - 1999. - №6. - P. 2131-2142.
 175. Brooks, A.I. Enhanced learning in mice parallels vector-mediated nerve growth factor expression in hippocampus/ A.I. Brooks, D.A. Cory-Slechta, W.J. Bowers [et al.]//Hum. Gene Ther. - 2000. - № 17. - P. 2341-2352.
 176. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scael/ T. Brott, H.P.Adams, C.P. Olinger [et. al.] // Stroke. —

1989. – Vol.20. - P.864-870.
177. Bullock, R. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury/ R. Bullock, R. Chesunt, G.Clifton [et al.] // Brain Trauma Foundation (c), Vashington, 2000. — 116 p.
 178. Butovsky, O. Microglia activated by IL-4 or INF-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells/ O.Butovsky, Y. Ziv, A. Schwartz [et al.] //Mol. Cell Neurosci. - 2006. -№1. - 149-16.
 179. Campbeell, S. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis/ S.Campbeell, M. Marriott, C. MacQueen// Am. J. Psychiatry. - 2004. - №161. - P. 598-607.
 180. Celada, P. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma. Potential use as peripheral measures of MAO-A activity/ P.Celada, M.J. Sarrias, F.Artigas// J. Neural Transm. - 1990. - №32. - P. 149-154.
 181. Cellerino, A. The distribution of brain-derived neurotrophic factor and its receptor trkB in parvalbumin-containing neurons of the rat visual cortex/ A. Cellerino, L. Maffei, L. Domenici//Europ.J. Neurosci. - 1996. - № 6. - P. 1190-1197.
 182. Chen, H. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis/ H. Chen, Y.Tung, B. Li [et al.] // Neurobiology of Aging. - 2007. Vol. 28. - P. 1148-1162.
 183. Chen, K.S. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons and memory deficits/ K.S. Chen, M.C. Nishimura, M.P. Armanini [et al.] //Neurosci. - 1997. - №19. -P. 7288-7296.
 184. Christodoulou, C. Functional magnetic resonance imaging of working memory impairment after traumatic brain injury/ C. Christodoulou, J. DeLuca, J.H. Richer [et al.] //J of Neurol. Neurosurgery and Psychiatry. - 2001. Vol.71. - P. 161-168.

185. Cicerone, K.D. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of literature from 2003 through 2008/ K.D.Cicerone, D.M. Langenbahn, C. Braden [et al.] //Archives of Physical Medecine and Rehabilitation. - 2011. - Vol. 92. - P. 519-530.
186. Cirulli, F. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopharmacology/ F. Cirulli, A. Berry, E. Alleva//Neurosci. Biobehav. Rev. - 2003. - №1-2. - P. 73-82.
187. Cirulli, F. A novel BDNF polymorphism affects plasma protein levels in interaction with early adversity in rhesus macaques/ F. Cirulli, A. Reif, S. Herterich [et al.] // Psychoneuroendocrinology. - 2011. - №3. - P. 372-379.
188. Cirulli, F. Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels/ F. Cirulli, A. Berry, L. T. Bonsignore [et al.] //Neurosci and Biobehavioral reviews. - 2010. - №6. - P. 808-820.
189. Coras, R. Low proliferation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans/ R. Coras, F.A. Siebzehnrbuhl, E. Paul [et al.] //Brain. - 2010. -№11. -P. 3359-3372.
190. Crabbe, G. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity [Электронный ресурс]/ G. Crabbe, V. Matyash, U. Pannasch [et al.] // Brain Behav. Immun. - 2012. –Режим доступа: <http://medicalphysiology.neurosciencegroningen.nl>.
191. Craig, J. Cytokines and Cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm/ J. Craig, E. Caleb Finch, J. Harvey // JAGS. - 2002. - №12. - P. 2041 2-56.
192. Czigner, A. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury /A. Czigner, A. Mihály, O. Farkas [et

- al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. - 2009. - № 3. - P. 9.
193. Das, K.P. Differential patterns of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3mRNA and protein levels in developing regions of rat brain/ K.P. Das, S.L. Chao, L.D. White [et al.] // *Neuroscience*. - 2001. - №3. - P. 739-761.
 194. Dechant, G. Neurotrophins/ G. Dechant, H. Neumann // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2002. — Vol. 513. — P. 303-334.
 195. Del Zoppo, G.J. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillares following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons/ G.J. Del Zoppo, G.W. Schmid-Schonbein, E. Mori [et al.] // *Stroke*. - 1991. - №10. - P. 1276-1283.
 196. Dikmen, S.S. Cognitive Outcome Following Traumatic Brain Injury/ S.S. Dikmen, J.D. Corrigan, S. Harvey [et al.] // *J. Head Trauma Rehabil.* - 2009. - №6. - P. 430–438.
 197. Domeniconi, M. ProNGF secreted by astrocytes promotes motor neuron cell death/ M. Domeniconi, B.L. Hempstead, M.V. Chao//*Mol. Cell Neurosci.* – 2007. - № 2. – P. 271-279.
 198. Dubois, B. Frontal Assessment Battery (FAB) [Электронный ресурс] / B.Dubois. - 1999. - Режим доступа: [http://memorylab.r/10\(14\)2014/4.html](http://memorylab.r/10(14)2014/4.html).
 199. Dubois, B. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer`s disease revising NINCDS-ADRDA criteria/ B. Dubois, H. Feldman, C. Jacova [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2007. – Vol.6. – P. 734-746.
 200. Dumont, R.J. Acute spinal cord injury, part I: Pathophysiologic mechanisms/ R.J. Dumont, D.O. Okonkwo, S. Verma [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* - 2001. - №5. - P. 254-264.
 201. Ekdahl, C.T. Microglial activation — tuning and pruning adult neurogenesis/ C.T. Ekdahl // *Front. Pharmacol.* — 2012. — № 3. — P. 41.

202. El-Nour, H. Study of innervation, sensory neuropeptides, and serotonin in murine contact allergic skin / H. El-Nour, L. Lundeborg, A. Boman [et al.] // Immunopharmacol. and Immunotoxicol. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 67–76.
203. Enciu, A.M. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders/ A. M. Enciu, M.I. Nicolescu, C.G. Manole [et al.] //BMC Neurol. - 2011. - №11. - P. 75.
204. Ernfors, P. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice/ P. Ernfors., J. Kucera //Int. J. Dev. Biol. – 1995. - №5. – P. 799.
205. Feinstein, A. Mild traumatic brain injury: the silent epidemic/ A. Feinstein, M. Rappoport//Can. J. Public Health. - 2000. - №5. - P.325-332.
206. Feinstein, D. L. Identification of a conserved protein motif in a group of growth factor receptors/ D. L. Feinstein, D. Larhammar// FEBS Lett. - 1990. - №1-2. - P. 7-11.
207. Filip, M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system/ M. Filip, M. Bader// Pharmacol Rep. - 2009. - №5. - P. 761-77.
208. Folstein, M.F. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician /M.F.Folstein, S.E.Folstein, P.R.McHugh // J. Psychiatr. Res. - 1975. - Vol.12, N 2.- P. 189-198.
209. Frade, J. M. Nerve growth factor: Two receptors, multiple functions/ J.M. Frade, Y.A. Barde//Bioessays. - 1998. - №2. - P. 137-145.
210. Gao, X. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus/ X. Gao, G. Enikolopov, J. Chen//Exp. Neurol. - 2009. - №2 (219). - P. 516-523.
211. Garrido, R. Nicotine up-regulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons/ R. Garrido, M. Toborek//

- J.Neurochem. - 2003. - №2. - P. 26.
212. Gavett, B.E. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration/ B.E. Gavett, R.A. Stern, R.C. Cantu [et a.] // *Alzheimers Res Ther.* - 2010. - №2. - P.18-20.
 213. Geddes, J.F. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury/ J.F. Geddes, G.H. Vowles, J.A. Nicoll, T. Revesz // *Acta Neuropathol.* - 1999. - Vol. 98. - P. 171-178.
 214. Gemma, C. Neuron-Microglia Dialogue and Hippocampal Neurogenesis in the Aged Brain/ C. Gemma, A. Bachstetter, P. Bickford// *Aging Dis.* - 2010. - №1. - P. 232-244.
 215. G  ral, C. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)/ C. G  ral, A. Angelova, S. Lesieur// *Pharmaceutics.* - 2013. - №5. - P. 127-167.
 216. Gomez-Pinilla, F. A "deficient environment" in prenatal life may compromise systems important for cognitive function by affecting BDNF in the hippocampus/ F.Gomez-Pinilla, S. Vaynman//*Exp. Neurol.* - 2005. - №2 (192). - P. 235-243.
 217. Goss, J.R. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat/ J.R. Goss, K.M.Taffe, P.M. Kochanek, S.T. DeKosky// *Exp Neurol.* - 1997. - Vol. 146; N1. - P. 291-294.
 218. Gourin, C.G. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma/ C.G. Gourin, S.R. Shackford// *J Trauma.* - 1997. - Vol. 42; N6. - P. 1101-1107.
 219. Gur, T.L. cAMP response element-binding protein deficiency allows for increased neurogenesis and rapid onset of antidepressant response/ T.L. Gur, A.C. Conti, J. Holden [et.al.]/*J. Neurosci.* - 2007.-

327. - P. 7860-7868.
220. Guzmán, D.C. Cerebrolysin and morphine decrease glutathione and 5-hydroxyindole acetic acid levels in fasted rat brain/ D.C. Guzmán, N.O. Brizuela, R.G. Alvarez [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* - 2009. - №7. - P. 517–521.
221. Hagg, T. Neurotrophins prevent death and differentially affect tyrosinehydroxylase of adult rat nigrostriatal neurons in vivo/ T.Hagg // *Exper. Neurol.* - 1998. - №1. - P. 183-192.
222. Haninec, P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin/ P. Haninec, L. Houstava, L. Stejskal, P. Dubovy// *Ann. Anat.* - 2003. - Vol. 185. - P. 233-238.
223. Hartbauer, M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons/ M. Hartbauer, B. Hutter-Paier, G. Skofitsch, M. Windisch // *J. Neural. Transm.* — 2001. — №4. — P. 459-473.
224. Hartbauer, M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons/ M. Hartbauer, B. Hutter-Paier, G. Skofitsch, M. Meija // *J. Neural. Transm.* - 2001. - №4. - P. 459-473.
225. Heath, D.L. Secondary mechanisms in traumatic brain injury: a nurse's perspective / D.L. Heath, R. Vink // *J. Neurosci. Nurs.* — 1999. — V.31, N2. — P.97–105.
226. Heiss W.D. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial/ W.D. Heiss, M. Brainin, N.M. Bornstein [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43(3). — P. 630-636.
227. Herlenius, E. Development of neurotransmitter systems during critical periods/E.Herlenius, H. Lagercrantz // *Experimental Neurology.* —

2004. — V. 190. №1. — P. 8-21.
228. Holder, S. Cognitive impairment in traumatic brain injury cases/ S. Holder// Head and Brain Injuries. - 2008. - Vol.4. - P.2.
229. Holder, S. Cognitive impairment in traumatic brain injury cases/ S. Holder//Head and brain injuries. - 2008. - №2. - P.34–36.
230. Huang, E. J. Neurotrophins: roles in neuronal development and function/ E.J. Huang, L.F. Reichardt//Annu Rev Neurosci. – 2001. - № 24. – P.677-736.
231. Ibanez, C.F. Jekyll-Hyde neurotrophins: the story of proNGF/ C.F. Ibanez//Trends Neurosci. – 2001. - №6. – P.284.
232. Jakeman, L.B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimbstepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury/ L.B. Jakeman, P. Wei, Z. Guan [et al.] //Exp. Neurol. - 1998. - №1. - P. 170-184.
233. Jakubs, K. Inflammation regulates functional integration of neurons born in adult brain/ K. Jakubs, S. Bonde, R. Iosif// J.Neurosci. - 2008. - №28. - 12477-12488.
234. Jamada, K. Brain-derived neurotrophic factor /TrkB signaling in memory processes/ K. Jamada, T. Nabechima //J. Pharmacol. Sci. – 2003. – №4. – P.267-270.
235. Jellinger, K.A. Head injury and dementia/ K.A.Jellinger//Curr. Opin. Neurol. - 2004. - Vol.17 (№6). - P. 719-723.
236. Jeong, C.H. Mesenchymal stem cells expressing Brain-Derived Neurotrophic Factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model/ C.H. Jeong, S.M. Kim, K. Lim, C.H. Ryu // BioMed Res. Int. - 2014. - Article ID. – P. 129-145.
237. Jonsson, H. S-100b after coronary artery bypass surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome/ H. Jonsson, , P. Johnsson, C. Ailing [et al.] // Ann Thorac Surg.

- 1999. - V. 68. - P. 2202—2208.
238. Jovanovic, J.N. Brain-derived neurotrophic factor modulates fast synaptic inhibition by regulating GABA (A) receptor phosphorylation, activity, and cell-surface stability/ J.N.Jovanovic, P. Thomas, J.T. Kittler [et al.] // J. Neurosci. - 2004. - №2. - P. 522-530.
 239. Juarez, I. The chronic administration of cerebrolysin induces plastic changes in the prefrontal cortex and dentate gyrus in aged mice/ I. Juarez, D. J. Gonzalez, R. Mena, G. Flores// Synapse. - 2011. - №11. - P. 1128-1135.
 240. Kalb, R. The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons/ R. Kalb// Trends Neurosci. - 2005. Vol28. - P. 5–11.
 241. Karege, F. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patient/ F.Karege, G. Perret, G. Bondolfi et al. //Psychiatry Res. - 2002. - Vol.109, №2. - P. 143-148.
 242. Karege, F. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity/ F. Karege, G. Bondolfi, N. Gervasoni [et al.] //Biol. Psychiatry. - 2005. - №9. - P. 1068-1072.
 243. Katoh, N. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells/ N. Katoh, F. Soga, T. Nara [et al.] // Clin. Exp. Immunol. - 2006. - №146. - P. 354-361.
 244. Kesslak, J.P. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats/ J.P. Kesslak, K.R. Chuang, N.C. Berchtold//Neurosci. Lett. - 2003. - №2. - P. 95-98.
 245. Khalaf, M.M. Efficacy of cerebrolysin in the treatment of traumatic brain injuries/ M.M. Khalaf, E. Enab, N. Samir [et al.] // Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg. — 2011. — Vol. 48. — № 1. — P. 4-48.

246. Khan, F. Rehabilitation after traumatic brain injury / F.Khan, I.J.Baguley, I.D.Cameron // Med. J.Aust. — 2003. — №17. — P. 178—290.
247. Klein, R. The TrkB tyrosine protein kinase is a receptor for neurotrophin-4/ R.Klein, F. Lamballe, S. Bryant [et al.] //Neuron. - 1992. - №5. - P. 947-956.
248. Kluge, H. Serotonin in Platelets: Comparative analyses using new enzyme immunoassay and HPLC test kits and the traditional fluorimetric procedure/ H.Kluge// J. Lab.Med. – 1999. -23. – P.360-364.
249. Koda, M. Brain-derived neurotrophic factor supresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats/ M. Koda, M. Murakami, H. Ino [et al.] //J. Neurotrauma. - 2002. - №6. - P. 777-785.
250. Koliatsos, V. E. Neurotrophins and animal models of neuropsychiatric disease: From survival and phenotype to neuronal plasticity / V. E. Koliatsos, L. A. Mamounas, W. E. Lyons // Neurobiology of the neurotrophins.Johnson City. — 2001. — P. 399—426.
251. Korhonen, L. Brain-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asfixia/ L. Korhonen, R. Riikonen, H. Nawa, D. Iindsholm// Neurosci Lett. - 1998. - №3. - P. 151-154.
252. Krystal, J.H. Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia// J.H. Krystal, D.F. Tolin, G. Sanacora [et al.] //Drug Discov. Today. - 2009. - №14. - P. 690-697.
253. Krzan, M. Serotonin regulation of nerve growth factor synthesis in neonatal and adult astrocytes: Comparison to the alfa-adrenergic agonist isoproterenol/ M. Krzan, V.W.Wu, J.P. Schwarts//J.Neurosci.Res. - 2001. - №3. - P. 261-267.
254. Kuh, S.U. Functional recovery after human umbilical cord blood

- cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat/ S.U.Kuh, Y.E. Cho, D.H. Yoon [et.al.] // *Acta Neuroscir* (Wien). - 2005. - №9. - P. 985-992.
255. Küinig, P. Cerebrolysin in traumatic brain injury — a pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury/ P. Küinig, R.Waanders, A. Witzmann [et al.] // *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* — 2006. — Vol. 7(3). — P. 12-20.
256. Kurki, T. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury/ T.Kurki, O.Tenovo // *Neurology*. - 2006. - Vol.66. - P.187-192.
257. Lang, U.E. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations/ U.E. Lang, M.C. Jockers-Scherubl, R. HellWeg//*J.Neural.Transm.* - 2004. - №3. - P. 387-411.
258. Larner, S. Increased expression and processing of caspase-12 after traumatic brain injury in rats/ S. Larner, R. Hayes, D. McKinsey// *J. Neurochem.* - 2004. Vol.88. - P. 78—90.
259. Lee, D. Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 inhibit apoptosis and maintain cell functionality/ D. Lee, Long S.// *J. Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275. - P. 16007—16014.
260. Lemaire, C. Inhibition of caspase activity induces a switch from apoptosis to necrosis/ C. Lemaire, K. Andreau, V. Souvannavong// *FEBS Lett.* - 1998. - № 425. - P. 266—270.
261. Levine, B. Rehabilitation of executive functioning in patients with frontal lobe brain damage with goal management training/ B.Levine, T.A. Schweizer, C. O'Connor [et al.] // *Frontiers in human neuroscience*. - 2011. - №5. - P.9.
262. Lindsay, R.M. Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons/R.M. Lindsay//*Philos.Trans. R. Soc. Lond. B. Buol. Sci.* - 1996. - №1338. - P.

365-373.

263. Lipton, M.L. Multifocal white matter ultrastructural abnormalities in mild traumatic brain injury with cognitive disability: a voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging/ M.L. Lipton, E. Gellella, C. Lo [et al.] //J.of Neurotrauma. - 2008. - №25. - P. 1335-1342.
264. Liu, L. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo/ L. Liu, V. Drouet, J.W. Wu [et al.] // PLoS One. - 2012. - №7. - P. e31302.
265. Los, M. Activation and caspase-mediated inhibition of PARP: a molecular switch between fibroblast necrosis and apoptosis in death receptor signaling/ M. Los, M. Mozoluk, D.Ferrari// Mol. Biol. Cell. - 2002. - №13. - P. 978—988.
266. Lu, L. Therapeutic benefit of HT-engineered mesenchymal stem cells for Parkinson's disease/ L.Lu, C. Zhao, Y. Lui [et al.] //Brain Res.Protoc. - 2005. - №1. - P. 46-51.
267. Lu, P. BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury/ P. Lu, L.L. Jones, M.H. Tuszynski //Exp. Neurol. - 2005. -Vol. 191. - P.344-347.
268. Lui, N. Early natural stimulation through environmental enrichment accelerates neuronal development in the mouse dentate gyrus/ N.Lui, S.He, X. Yu//PLoS One. - 2012. - №7(1). – 30803.
269. Mahoney, F. Functional evaluation: the Barthel Index/ F.Mahoney, D. Barthel // MD State Med. J. – 1965. - №14. – P. 61-65.
270. Mani, T.M. Evaluation of changes in motor and visual functional activation over time following moderate-to-severe brain injury/ T.M. Mani, S.M. Miller, N. Yanasak, S. Macciocci// Brain Injury. - 2007. - №11. - P. 1155-1163.
271. Marrone, D.F. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the dentate gyrus/ D.F. Marrone, J.S. Le Boutillier, T.L. Petit// Brain Res. – 2004. - № 1005. – P.124-136.

272. Martinez, A. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections/ A. Martinez, S. Alcantara, V. Borrell [et al.] //J.Neurosci. - 1998. - №18. - P. 7336-7350.
273. Massa, F. Conditional reduction of adult neurogenesis impairs bidirectional hippocampal synaptic plasticity/ F. Massa, M. Koehl, T. Wiesner [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. - 2011. - V108 (№16). - P. 6644-6649.
274. Matsuzaki, H. BDNF rescues neuronal death induced by methamphetamine/ H. Matsuzaki, K. Namikawa, H. Kiyama [et al.] //Biol. Psychiatry. - 2004. - Vol.55. - №1. - P. 52-60.
275. McDonald, B.D. Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies/ B.D. McDonald, L.A. Flashman, A.J. Saykin// Neurorehabilitaton. - 2002. - №17. - P. 333-344.
276. McKee, A.C. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy/ A.C. McKee, B.E. Gavett, R.A. Stern [et al.] // J Neuropathol Exp Neurol. - 2010. - Vol. 69. - P. 918-29.
277. Mega, M.S. The limbic system: anatomic, phylogenetic, and clinical perspective/ M.S. Mega, J.L. Cummings, S. Salloway [et al.] // J Neuropsychiat Clin Neurosc. - 1997. - № 9. - P. 315—330.
278. Ming, G.L. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system/ G.L. Ming, H. Song// Annual Review of Neurosci. - 2005. - Vol. 28. - P. 223-229.
279. Minichello, L. TrkB and TrkC neurotrophin receptors cooperate in promoting survival of hippocampal and cerebellar granule neurons/ L. Minichello, R. Klein// Genes Dev. - 1996. - №22. - P.2849-2858.
280. Mochizuki, N. Intravenous injection of neural progenitor cells improves cerebral ischemia-induced learning dysfunction/ N. Mochizuki, Y. Moriyama, N. Takgi//Biol Pharm Bull. - 2011. - №2 (34). - P. 260-265.
281. Montgomerty, S.A. A new depression scale designed to be sensitive

- to change/ S.A. Montgomery, M.A. Asberg // Br.J. Psychiatry. – 1979. – Vol.134. – P.382-389.
282. Morganti-Kossmann, M.C. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue/ M.C.Morganti-Kossmann, P.M. Lenzlinger, V. Hans//Mol. Psychiatry. - 1997. - Vol.2, N2. - P.133-136.
283. Muller, T. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo/ T. Muller, T. Durk, B. Blumenthal [et al.] // PLoS One. - 2009. - №4. - P. e6453.
284. Nagahara, A.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders/ A.H. Nagahara, M.H.Tuszynski// Nat. Rev. Drug Discov. - 2011. - №10. - P.209–219.
285. Nakazawa, T. Brain-derived neurotrophic factor prevents axotomized retinal ganglion cell death through mAPK and PI3K signaling pathways/ T. Nakazawa, N. Tamai, M. Mori// Invest. Ophthalmol. Vis sci. - 2002. - №10. - P. 3319–3326.
286. Narayan, R. K. Clinical trials in head injury/ R. K. Narayan, M. E. Michel [et al.] // J. Neurotrauma. - 2002. - №19. - P. 503—557.
287. Navratil, O. The outcome, working ability and psychic changes after traumatic brain injury/ O. Navratil, M. Smrka, P. Hanak // Bratisl. Lek. Listy. - 2006. - №4. - P. 110–112.
288. Novikova, L.N. BDNF abolishes the survival effect of NT-3 in axotomized Clarke neurons of adult rats/ L.N. Novikova, L.N. Novikov, J.O. Kellerth// J. Comp. Neurol. - 2000. - №4. - P. 671-680.
289. Olah, T. Opposite effects of serotonin and interferon- α on the membrane potential and function of human natural killer cells / T. Olah, I. Ocsovszki, Y. Mandy // In vitro cell and dev. boil. anim. – 2005. – Vol. 41, № 5–6. – P. 165–170.

290. Ortiz, J. Serotonergic status in human blood/ J.Ortiz, F.Artigas, F. Gelpi//Life Sci. - 1988. - №43. - P. 39-42.
291. Park, N.W. Effectiveness of attention rehabilitation after an acquired brain injury: a meta-analysis/ N.W. Park, J.L. Ingles//Neuropsychology. - 2001. - Vol.15. - P. 199-210.
292. Patockova, J. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart of mice/ J. Patockova, M. Krisak, P. Marhol, E. Tumova// Physiol. Res. - 2003. - №4. - P. 455-460.
293. Pattarawarapan, M. Molecular basis of neurotrophin-receptor interactions/ M. Pattarawarapan, K. Burgess // Med. J. Chem. - 2003. - Vol.46. - P. 5277–5291.
294. Pereta, T.D. Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment/ T.D. Pereta, S. Park, Y. Nemirovskaya//Neuroscientist. - 2008. - №4. - P. 326-338.
295. Petrik, D. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building/ D.Petrik, D.C. Lagace, A.J. Eisch//Neuropharmacology. - 2012. - №1.- P. 21-34.
296. Pettigrew, L. Focal cerebral ischemia in the TNF- α -transgenic rat/ L. Pettigrew, S. Mark Kindy, S. Scheff [et al.] // J. Neuroinflammation. - 2008. - № 5. - P. 47—51.
297. Pinnock, S.B. The roles of BDNF, pCREB and Wnt3a in the latent period preceding activation of progenitor cell mitosis in the adult dentate gyrus by fluoxetine/ S.B. Pinnock, A.M. Blake, N.J.Platt, J. Rerbert// PLoS One. - 2010. - №5. - P. 13659.
298. Lommatzsch, M. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult / M. Lommatzsch, A. Niewerth, J. Klotz [et al.] // Respiratory Medicine. - 2007. - №7. - P. 1493-1499.
299. Ramaswamy, S. Gene therapy for Huntington's disease/ S.

- Ramaswamy, J.H. Kordower// *Neurobiol. Dis.* - 2012. - Vol. 48. - P. 243–254.
300. Raymont, V. Demographic, structural and genetic predictors of late cognitive decline after penetrating head injury/ V. Raymont, A. Greathouse, K. Reding [et al.] // *Brain.* - 2008. - №2. - P. 543–558.
 301. Reed, A.R. Secondary injury in traumatic brain injury patients — a prospective study / A.R. Reed, D.G. Welsh // *S. Afr. Med. J.* — 2002. — Vol. 92. — P. 221-224.
 302. Rockenstein, E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease/E. Rockenstein, M. Mante, A. Adame [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2007. — №3. — P. 265- 275.
 303. Rodrigues-Tebar, A. Binding of neurotrophin-3 to its neuronal receptors and interactions with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor/ A. Rodrigues-Tebar, G. Dechant, R. Gotz [et al.] // *EMBO J.* - 1992. - V.11, №3. -P. 917-922.
 304. Ropacki, M. T. Preliminary examination of cognitive reserve theory in closed head injury/ M.T. Ropacki, J.W. Elias//*Arch. Clin. Neuropsychol.* - 2003. - Vol.18. - P. 643-654.
 305. Sahay, A. Hippocampal neurogenesis and depression/ A.Sahay, R. Hen//*Novartis Found Symp.* - 2008. - №289. - P. 152-160.
 306. Sarrias, M. J. Relationship Between Serotonergic Measures in Blood and Cerebrospinal Fluid Simultaneously Obtained in Humans/ M. J. Sarrias, P. Cabre, E. Martínez, F. Artigas// *Journal of Neurochemistry.* - 1990. - №3. - P. 783-786.
 307. Satou, T. Neurotrophic effects of FPF- 1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks/ T. Satou, T. Itoh, Y. Tamai [et al.] // *J. Neural. Transm.* — 2000. — Vol. 107(11). — P. 1250-1262.
 308. Schmidt, O.I. Closed head injury - an inflammatory disease? /O.I.

- Schmidt, C.E. Heyde, W. Ertel, P.F. Stahel// Brain Research Reviews. - 2005. - №2. - P. 388-399.
309. Schoch, K.M. Calpastatin overexpression limits calpain-mediated proteolysis and behavioural deficits following traumatic brain injury/ K.M. Schoch, H.N. Evans, J.M. Brelsfoard [et al.] // Exp. Neurol. - 2012. - Vol. 236. - P. 371-382.
310. Shah, S. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation/ S.Shah, F. Vancaly, B. Cooper// J. Clin. Epidemiol. - 1989. - №8. - P. 703-709.
311. Sharma, A. Superior neuroprotective effects of cerebrolysin in nanoparticle-induced exacerbation of hyperthermia-induced brain pathology/ A. Sharma, D.F. Muresanu, H. Mössler, H. S. Sharma//CNS Neurol. Disord. Drug Targets. - 2012. - №1. - P. 7-25.
312. Sharma, H.S. Antibodies to serotonin attenuate closed head injury induced blood brain barrier disruption and brain pathology/ H.S. Sharma, R. Patnaik, S. Patnaik [et. al.] //Ann. N Y Acad. Sci. - 2007. - №1122. - P. 259 - 312.
313. Shin, D.W. Glutamine synthetase induced spinal seizures in rats/ D.W. Shin, Y.S. Yoon, M. Matsumoto [et al.] // Yonsei. Med. J. - 2003. - №1. - P. 125-132.
314. Shohami, E. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury/ E. Shohami, R. Bass, D.Wallach [et al.] // J. Cereb. Blood Metab. - 1996. - Vol.16, N3. - P. 378-84.
315. Soares, H.D. Inflammatory leukocyte recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological process resulting from traumatic brain injury/ H.D. Soares, R.R. Hicks, D.H. Smith, T.K. McIntosh//J. Neuroscience. – 1995. - Vol.15. – P. 8223-8233.
316. Sodhi, M.S. Serotonin and brain development/ M.S. Sodhi, E.

- Sanders-Bush // International Review of Neurobiology. — 2004. — № 59. — P. 111-174.
317. Soppet, D. The neurotrophic factors, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the TrkB tyrosine kinase receptor/ D. Soppet, E. Escandon, J. Maragon [et al.] // Cell. - 1991. - Vol.65, №5. - P.895-903.
 318. Soumier, A. Region- and phase-dependent effect of 5-HT (1A) and 5-HT (2C) receptor activation on adult neurogenesis/ A. Soumier, M.Banasr, L.K. Goff, A.Daszuta//Eur. Neuropsychopharm. - 2010. - №20. - 336-345.
 319. Stoica, B.A. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury/ B.A. Stoica, A.I. Faden // Neurotherapeutics. — 2010. — №1. — P. 3—12.
 320. Sun, L. Neuronally expressed stem cell factor induced neural stem cell migration to areas of brain injury/ L.Sun, J. Lee, H.A. Fine//J. Clin.Invest. - 2004. - №9. - 1364-1374.
 321. Sun, X. Neuroprotection of brain-derived neurotrophic factor against hypoxic injury in vitro requires activation of extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/ X. Sun, H. Zhou, X. Luo [et. al.] // Int. J. Devl. Neuroscience. - 2008. - Vol.26. - P. 363–370.
 322. Takeuchi, Y. Developmental Changes in Cerebrospinal Fluid Concentrations of Monoamine - Related Substances Revealed With a Coulochem Electrode Array System/ Y. Takeuchi, H. Matsushita, H. Sakai [et al.] // Journal of Child Neurology. — 2000. — № 15. — P. 267-272.
 323. Taupin, P. Adult neurogenesis, neuroinflammation and therapeutic potential of adult neural stem cells/ P. Taupin// Int. J. Med. Sci. - 2008. - №53. - P. 127-132.
 324. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A

- practical scale/ G.Teasdale, B. Jennett //Lancet. - 1974. - №2. - P. 81-84.
325. Tettamanti, G. Gangliosides and modulation of function of neural cells/ G. Tettamanti, L. Ribona//Adv. Lipid Res. - 1993. - Vol. 25. - P. 235-267.
326. Tobias, C.A. Delayed grafting of BDNF and NT-3 producing fibroblasts into the injured spinal cord stimulates sprouting; partially rescues axotomized red nucleus neurons from loss and atrophy, and provides limited regeneration/ C.A.Tobias, J.S. Shumsky, M. Shibata [et al.] // Exp. Neurol. - 2003. - №1. - P. 97-113.
327. Tyler, W.J. From acquisition to consolidation: on the role of Brain-Derived Neurotrophic Factor signaling in hippocampaldependent learning/ W.J. Tyler, M. Alonso, M. Bramham, L.Pozzo-Miller// Learn Mem. - 2002. - №9. - P. 224-228.
328. Ubhi, K. Neurofibrillary und neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of Cerebrolysin/ K. Ubhi, E. Rockenstein, E. Doppler [et al.] // Acta Neuropathol. - 2009. - Vol. 117, №6. - P. 699-712.
329. Vallat-Azouvi, C. Worcing memory after severe traumatic brain injury/ C.Vallat-Azouvi, T. Weber, L. Legrand, P. Azouvi//J.of the Int. Neuropsychol. Sci. - 2007. - №13. - P. 770-780.
330. Ware, J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual/ J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller //The Health Institute, New England Medical Center. - Boston, Mass.-1994.
331. Ware, J.E. Interpreting SF-36 Summary Health Measures: A Response/ J.E. Ware, M. Kosinski// Quality of Life Research. - 2001. - №5. - C. 405–413.
332. Ware, J. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36)/ J.Ware // Medical Care. – 1992. - №3. – P. 473-483.
333. Waterhouse, E.G. New insights into the role of brain-derived

- neurotrophic factor in synaptic plasticity/ E.G. Waterhouse, B. Xu// Moll.Cell. Neurosci. - 2009. - №42. - P. 81-89.
334. Wei, Z.H. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease/ Z.H. Wei, Q.B. He, H. Wang [et al.] //J. Neural. Transm. - 2007. - №5. - P. 629-634.
335. Wenzel, J. Development of neuron structure of the fascia dentata in the rat. Neurohistologio-morphometric, ultrastructural and experimental study/ J. Wenzel, G. Stender, G. Duve//J. Himforsch. - 1981. - №6. - P. 629-683.
336. Williams, W.H. Mild traumatic brain injury and Postconcussion Syndrome: a neuropsychological perspective/ W.H.Williams, S. Potter, H. Ryland//J.Neurol. Neurosurg Psychiatry. - 2010. - Vol.81. - P. 1116-1122.
337. Wronski, R. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca²⁺-dependent protease, calpain/ R. Wronski, P. Tompa, B. Hutter-Paier [et al.] // J. Neural. Transm. — 2000. — Vol. 107, №2. — P. 145-157.
338. Yakovlev, A.G. Caspase-dependent apoptotic pathways in CNS injury/ A.G. Yakovlev, A.I. Faden // Mol. Neurobiol. — 2001. — Vol. 24(1-3). — P. 131-144.
339. Yoshimura, S. Therapeutic neurogenesis for CNS disorders/ S.Yoshimura, N. Sakai//Zasshi. - 2004. - №1. - P.58-60.
340. Yu, T.S. Traumatic brain injury-induced hippocampal neurogenesis requires activation of early nestin-expressing progenitors/ T.S. Yu, G. Zhang, D.J. Liebl, S.G. Kernie//J.Neurosci. - 2008. - №28. - P. 12901-12912.
341. Zhang, X. Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury/ X. Zhang, S. Graham, P. Kochanek//FASEB J. - 2003. - № 17. - P. 1367—1369.
342. Zhang, C. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic

- brain and improves functional outcome after stroke/ C. Zhang, M. Chopp, Y. Cui [et al.] //J.Neurosci Res. - 2010. - №15. - P. 3275-3281.
343. Zhu, S.W. Influence of differential housing on emotional behaviour and neurotrophin levels in mice/ S.W.Zhu, B.K. Yee, M. Nyffeler [et al.] //Behav. Brain Res. - 2006. - № 1. - P. 1-6.
344. Ziegelstein, R.C. Platelet function in patients with major depression/ R.C. Ziegelstein, K. Parakh, A. Sakhuja, U. Bhat// Internal. Medicine Journal. - 2009. - №39. - P. 38-43.
345. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale/ A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. - 1983.-Vol.67. – P.361-370.