

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н. Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Евгения Владимировна
Александрова

Прогнозирование течения и исходов черепно-мозговой травмы на основе
комплексного клинико-нейровизуализационного и молекулярно-генетического
анализа структурно-функциональных нарушений

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН Захарова Наталья Евгеньевна

Москва - 2025

*Посвящается
светлой памяти моего Учителя,
талантливого врача-нейрохирурга,
замечательного Человека и настоящего Ученого
академика РАН, доктора медицинских наук, профессора
Потапова Александра Александровича*

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1 Современные представления о терминологии и классификации ЧМТ	23
1.2 Немодифицируемые факторы прогнозирования течения и исхода ЧМТ	27
1.3 Модифицируемые факторы прогнозирования течения и исхода ЧМТ	30
1.4 Прогностические модели ЧМТ	36
1.5 Роль современной нейровизуализации в оценке течения и прогноза ЧМТ....	41
1.5.2 Диффузионно-тензорная МРТ при ЧМТ	44
1.5.3 Диффузионно-куртозисная трактография (ДКТ)	49
1.5.4 Магнитно-резонансная спектроскопия при ЧМТ	49
1.6 Молекулярно-генетические биомаркеры течения и исхода ЧМТ	55
1.6.1 Полиморфизмы гена аполипопротеина Е.....	57
1.6.2 Полиморфизмы, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией...	58
1.6.3 Полиморфизмы, ассоциированные с воспалительными цитокинами	60
1.7 Молекулярные биомаркеры плазмы крови при ЧМТ	61
1.8 Степень разработанности темы	66
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ	69

2.1	Обследованные группы пациентов и здоровых добровольцев	69
2.1.1	Половозрастной состав основной группы пациентов	72
2.1.2	Причины травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	73
2.1.3	Клинические формы поражения мозга в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	74
2.1.4	Типы травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	75
2.1.5	Характер травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	76
2.1.6	Характер и сроки нейрохирургических вмешательств в основной группе пациентов с тяжелой ЧМТ	76
2.1.7	Характер внутричерепных кровоизлияний в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	77
2.2	Методы исследования	78
2.2.1	Клинико-диагностическая оценка	78
2.2.2	Методы нейровизуализации	80
2.2.3	Методы лабораторно-диагностических исследований	85
	Иммуноферментный анализ (ELISA)	85
2.2.4	Методы нейрофизиологии и нейромониторинга	86
2.2.5	Методы статистической обработки	87
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ		89
3.1	Неврологическая оценка дисфункции ствола головного мозга и прогнозирование течения и исхода ЧМТ	89
3.2	Клинические маркеры уровня стволовой дисфункции головного мозга	94

3.3 Значение величины и размера зрачков в остром периоде травмы.....	98
3.4 Клиническая оценка по ШКТГ	105
3.5 Клиническая оценка по шкале FOUR	106
3.6 Клиническая оценка по шкале Питтсбург	107
3.7 Длительность бессознательных состояний и прогноз течения и исхода ЧМТ	108
3.8 Резюме по 3 главе.....	114
ГЛАВА 4 ОБЩИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ	118
4.1 Прогноз течения и исходов ЧМТ у мужчин и женщин	118
4.2 Прогноз течения и исходов ЧМТ в разных возрастных группах.....	120
4.3 Механизмы ЧМТ и прогноз ее течения и исхода	126
4.4 Характер ЧМТ и прогноз ее течения и исхода	132
4.5 Влияние типа ЧМТ на прогноз ее течения и исхода	134
4.6 Тяжесть сочетанной травмы (ISS) и прогноз течения и исхода ЧМТ	138
4.7 Влияние сроков перевода из первичного в специализированный стационар на прогноз течения и исхода ЧМТ	138
4.8 Резюме по 4 главе.....	141
ГЛАВА 5 СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ	143
5.1 Формы тяжелой ЧМТ в соотношении с факторами течения и исхода.....	143
5.2.1 Преимущественно изолированные клинические формы ЧМТ	147
5.2.2 Смешанные клинические формы ЧМТ.....	151
5.2.3 Течение и исходы тяжелой ЧМТ при относительно изолированных и смешанных клинических формах.....	155

5.3 Влияние локализации очаговых повреждений при ДАП на течение и исход ЧМТ	159
5.3.1 Длительность комы и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП	161
5.3.2 Регрессионный анализ влияния локализации очаговых повреждений при ДАП на исходы тяжелой и среднетяжелой ЧМТ.....	165
5.3.3 Глубина комы и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП..	170
5.3.4 Длительность бессознательного состояния и локализация очагов повреждения мозга при ДАП.....	173
5.3.5 ШИГ и локализация очагов повреждения мозга при ДАП	178
5.3.6 Пароксизмальная симптоматика в остром периоде травмы и локализация повреждений мозга при ДАП	182
5.3.7 Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП.....	186
5.4 Факторы течения и исхода тяжелой ЧМТ при структурном повреждении ствола на трех основных уровнях.....	188
5.5 Резюме по 5 главе.....	192
ГЛАВА 6 НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ СТВОЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	195
6.1 Построение волокон ретикулярной формации с использованием алгоритма CSD-HARDI у здоровых добровольцев	195
6.2 Построение волокон ретикулярной формации с использованием протокола диффузионно-куртозисной МРТ у здоровых добровольцев	200
6.3 Построение волокон ретикулярной формации с использованием ДК-МРТ у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести	202

6.4 Значение параметров ДК-МРТ волокон ретикулярной формации для прогнозирования течения и исхода тяжелой ЧМТ	205
6.5 Резюме по 6 главе.....	208
ГЛАВА 7 МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СТВОЛА МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	209
7.1 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ	209
7.1.1 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга у здоровых добровольцев.....	210
7.1.2 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга у пациентов с ЧМТ.....	211
7.2 Прогностическое значение МР-спектроскопии центральной покрышечной области среднего мозга.....	212
7.3 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга при основных клинических синдромах нейромедиаторных нарушений	217
7.4 МР-спектроскопия центральной покрышечной области при структурных повреждениях ствола головного мозга	218
7.5 Резюме по 7 главе.....	219
ГЛАВА 8 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ МОЗГА	221
8.1 Общая характеристика обследованных пациентов	221
8.2 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов Cys112Arg гена АПО-Е	222
8.3 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов Cys158Arg гена АПО-Е	224

8.4 Прогностическое значение наиболее распространенных аллельных вариантов гена АПО-Е	226
8.5 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов рецептора аденозина А1	228
8.6 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов гена rs1143634 IL-1B	230
8.7 Резюме по 8 главе.....	233
ГЛАВА 9 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ.....	234
9.1 Общая характеристика обследованных пациентов	234
9.2 Посуточный анализ уровней антител к глутаматным рецепторам.....	235
9.3 Клиническая форма ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам.....	238
9.4 Вторичное повреждение мозга при тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам	242
9.5 Декомпрессивные трепанации при тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам	244
9.6 Исходы тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам	245
9.7 Анатомические факторы и уровни антител к глутаматным рецепторам.....	246
9.8 Синдромы нейромедиаторной дисфункции и уровни антител к глутаматным рецепторам	249
9.9 Пароксизмальные состояния и уровни антител к рецепторам глутамата.....	251
9.10 Сочетанность травмы и уровни антител к глутаматным рецепторам	254
9.11 Корреляционный анализ с показателями течения и исхода	256
9.12 Резюме по 9 главе.....	257
ГЛАВА 10 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИСХОДОВ	259
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.....	259

10.1 Прогностические модели	259
10.2 Прогнозирование исходов по ШИГ	260
10.3 Вероятность выхода из продленного бессознательного состояния.....	262
10.4 Прогнозирование развития посттравматической гидроцефалии.....	263
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	266
ВЫВОДЫ	299
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	302
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	304
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	308
Приложение А .Клиническая классификация ЧМТ (А.Н.Коновалов, 1998)	364
Приложение Б Шкала комы Глазго (Teasdale G, 1974)	365
Приложение В Шкала FOUR (Wijdicks E.F.M. et al, 2005).....	366
Приложение Г Шкала исходов Глазго (ШИГ) (Jennett B., Bond M., 1975)	368
Приложение Д .Шкала восстановления сознания после комы (CRS-R), русскоязычная версия (Мочалова Е.Г., 2018) JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino et al., 2004).....	369
Приложение Е Стадии восстановления психической деятельности после.....	370
комы (Т.А. Доброхотова и соавт., 1985; О.С. Зайцев, 1993)	370
Приложение Ж Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем (Александрова Е.В., 2013, 2014)	372
Приложение И Шкала Шахновича (Шахнович А.Р., 1991)	374
Приложение К	375
Шкала ISS (Injury Severity Score) (Baker S.P., 1974)	375
Приложение Л .Классификация повреждений головного мозга по данным КТ согласно Маршалу	380

Приложение М Классификация повреждения мозга по данным МРТ согласно Р. Фиршингу	381
Приложение Н МРТ-градации тяжести повреждения головного мозга согласно Н.Е. Захаровой (2013г)	382

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одной из характерных особенностей начала XXI в. является рост травматизма среди населения вследствие катастроф, вызванных силами природы, технологической деятельностью человека, увеличением количества автотранспорта, распространением новых скоростных средств передвижения (электросамокаты, электровелосипеды, сигвеи и др.). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), черепно-мозговая травма (ЧМТ) в течение последних десятилетий приняла характер «тихой эпидемии» и остается наряду с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями одной из трех основных причин летальности и инвалидизации населения планеты, частота возникновения которой в мире достигла 71 млн. новых случаев в год (ВОЗ, 2023). В 2020г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию WHA 73.10 «глобальных действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам», а ВОЗ в 2021 году запустила план десятилетия «действий по обеспечению безопасности дорожного движения».

Частота ЧМТ в нашей стране на 2022 год составила 1058,2 случаев на 100000 населения (Здравоохранение в России 2023, Статистический сборник), т.е. более 1,5 млн. человек ежегодно, из них около 50 тысяч пострадавших погибают, и почти треть инвалидизируются [36]. ЧМТ до сих пор остается основной причиной смертности и инвалидизации молодого трудоспособного населения в возрасте от 18 до 40 лет [43,61,104].

Постоянный рост числа ЧМТ и, следовательно, ее тяжелых необратимых последствий для населения молодого, трудоспособного возраста, делают ЧМТ важной проблемой государственного и мирового значения, затрагивающей множество областей функционирования социума в соответствии с многофакторной биопсихосоциоэкологической моделью (доклад Национальной Академии Наук, Инженерии и Медицины (NASEM, США, 2022).

Благодаря научно-техническому прогрессу в развитии медицины резко снизилась летальность после тяжелой травмы мозга, в связи с чем число лиц со стойкой нетрудоспособностью возросло до 25–30%. Отдельную, наиболее сложно

реабилитируемую категорию (около 15-36%) составляют пациенты, инвалидизация которых обусловлена длительно сохраняющимися нарушениями сознания. Важность предсказания подобных исходов обусловлена не только длительной утратой трудоспособности, но и необходимостью многолетней реабилитации и круглосуточного ухода, что сопровождается дополнительно потерей еще одной трудовой единицы в лице ухаживающего родственника. Таким образом, наряду с тем, что ЧМТ занимает лидирующие позиции по наносимому суммарному медико-социальному и экономическому ущербу среди всех видов травм [34, 48, 69, 418], она является также трагедией внутри отдельно взятой семьи [53].

ЧМТ увеличивает долгосрочную смертность и снижает продолжительность жизни, ущерб от ЧМТ по количеству непрожитых лет значительно превышает суммарный от сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваний [53]. Исследования долгосрочных исходов, проведенные за последние 10 лет, показывают, что более 50% пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, получавших реабилитацию в стационаре, страдают от нарушения повседневных функций или наступления летального исхода в течение 5 лет от момента травмы (Maas A., 2022) [350]. Даже при легкой травме мозга примерно у 10% пациентов обнаруживаются внутричерепные кровоизлияния, 1-2% которых требуют нейрохирургического вмешательства [292, 488], около 10-15% пациентов имеют признаки так называемого постконтузионного синдрома, сохраняющимися более года [150]. Согласно данным исследования шведской когорты даже однократная травма головы обуславливает абсолютные риски более 10% в отношении развития психических расстройств и низкого уровня обучаемости, около 5% в отношении пенсии по инвалидности и 2% в отношении преждевременной смертности [431].

Актуальность проблемы прогнозирования течения и исходов травмы возрастает не только в связи с масштабностью заболевания и его преимущественным охватом молодого трудоспособного населения, но и ростом исследований, показывающих, что травма мозга не завершается непосредственно в момент самого события, или острого периода, а представляет собой длительный процесс. ЧМТ в ряде случаев может провоцировать развитие прогрессирующей атрофии мозга, нейроэндокринной дисфункции [401] и повышенную предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям, либо когнитивные,

поведенческие и эмоциональные нарушения, которые сохраняются на протяжении всей оставшейся жизни и существенно сказываются на трудоспособности [76,311]. В популяционном исследовании когорты людей старше 50 лет показано возрастание риска возникновения деменции в 3,5-4 раза в первый год, в 2 раза в период 1-5 лет после ЧМТ, даже спустя 30 лет после травмы риск деменции оставался выше единицы (1,25) [388]. Это позволяет в современной нейротравматологии рассматривать ЧМТ не только как острое, но и как хроническое заболевание с формирующимися долгосрочными последствиями [118, 119, 350] и использовать термин «травматическая болезнь мозга», впервые предложенный Л.И. Смирновым в 1948г [55, 89].

Одним из критериев правильного понимания патофизиологических процессов, происходящих при травме мозга, является способность точно прогнозировать течение и исход данного мультифакторного заболевания. Новые знания были получены благодаря крупным наблюдательным исследованиям, в том числе проводимым под эгидой Международной инициативы по исследованию ЧМТ (InTBIR) [350]. Несмотря на многолетний опыт изучения ЧМТ, она до сих пор характеризуется низкой предсказуемостью. Ключевой задачей для клинициста остается поиск надежных инструментов - предикторов долгосрочного прогноза для выбора оптимальной тактики ведения пациента и контроля за его эффективностью. В настоящее время прогнозирование составляет основу планирования новых клинических исследований, целью которых является создание прогностических моделей на основе новой классификации ЧМТ с включением современных возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ), генетики и интеграции динамических изменений состояния пациента [336,350].

Степень разработанности темы

Многофакторность самой травмы и невозможность прямой оценки происходящих патофизиологических процессов создают сложности в понимании полноценной картины заболевания в конкретный момент времени и формировании индивидуального прогноза восстановления функций мозга. Ранее были выявлены факторы, являющиеся независимыми предикторами исхода тяжелой ЧМТ: шкала комы Глазго (ШКГ), размер зрачков и фотореакции, артериальная гипотензия,

субарахноидальное кровоизлияние (САК), смещение срединных структур, состояние базальных цистерн [44, 72, 84, 347, 405, 453]. Показано, что для полноты восстановления психической деятельности большое прогностическое значение имеет длительность синдромов угнетённого сознания, ретроградной амнезии [24].

В настоящее время производится разработка многофакторных моделей с использованием независимых предикторов исхода, которые позволяют персонализировать прогноз [187] и тактику хирургического лечения [84]. В 2024 году опубликована работа по оценке факторов прогнозирования летального, функционального исхода, качества жизни и когнитивного статуса среди пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ [310]. Впервые введен термин «нейропрогнозирование» и отобраны десять клинических переменных и девять шкал оценки исходов. Однако только наличие двусторонней зрачковой ареактивности при поступлении и вероятностные калькуляторы CRASH и IMPACT, были признаны умеренно надежными факторами в отношении прогнозирования 6-месячных неблагоприятных исходов или внутрибольничной летальности.

Прогностические калькуляторы CRASH и IMPACT в настоящее время одни из самых широко используемых моделей прогноза ЧМТ. Однако они не получили широкого распространения на практике, поскольку не учитывают индивидуальные особенности пациента и недостаточно надежны для руководства к принятию решений в клинических ситуациях [350].

На современном этапе определяющий вклад в изучение структурно-функциональных механизмов травматического повреждения мозга вносят методы нейровизуализации, позволяющие не только визуализировать очаговые и диффузные повреждения мозга, но и оценить сохранность проводящих путей (МР-трактография) и биохимические изменения в мозге (МР-спектроскопия) [39, 40, 82, 271, 333, 514].

Определенное прогностическое значение на новом уровне придается и молекулярно-генетическим методам [213], в частности, продолжают изучаться фрагменты глутаматных рецепторов в качестве биомаркеров крови, отражающих процессы нейротоксичности [149, 194], и генетические факторы [6,78,79,350], особенно однонуклеотидные полиморфизмы, такие как аллель $\epsilon 4$ гена АПОЕ [310]. Одно крупномасштабное (около 5000 пациентов) исследование выявило, что 26%

различий в исходах ЧМТ могут быть обусловлены генетическими факторами [433].

Несмотря на то, что в 2023 году шкале комы Глазго (ШКГ) исполнилось 50 лет, она до сих пор лежит в основе классификации тяжести ЧМТ, хотя часто не соответствует данным современных методов нейровизуализации и не отражает клинических потребностей, искажая прогноз. В связи с этим, в 2024 году NASEM рекомендовала обновить систему классификации и прогноза ЧМТ, создав рабочие группы, первые результаты работы которых опубликованы в мае 2025 года и включают рекомендации по классификации [336], клинической оценке [230], использованию биомаркеров крови [213], нейровизуализации [378] и ряд других [234,235,408].

Цель исследования

Улучшить качество оказания медицинской помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой в нейрохирургическом стационаре путем разработки на основе комплексного клинико-инструментального анализа эффективных математических моделей прогнозирования течения и исходов травматической болезни мозга.

Задачи исследования:

1. Оценить степень диссоциации между клиническими и нейровизуализационными признаками повреждения стволовых структур мозга и разработать неврологическую шкалу для оценки выраженности дисфункции ствола в остром периоде тяжелой и среднетяжелой ЧМТ в условиях нейрохирургического стационара.
2. Выявить наиболее значимые модифицируемые и немодифицируемые факторы, оказывающие негативное влияние на течение и исход травматической болезни мозга в условиях специализированного нейрохирургического стационара.
3. Определить частоту выявления по данным МРТ признаков диффузного аксонального повреждения при ЧМТ различной степени тяжести, в том числе в составе других клинических форм, и оценить его значимость для прогноза течения и исходов травматической болезни мозга.
4. Разработать методику структурной нейровизуализации ретикулярной формации ствола для оценки течения и исхода травмы различной степени тяжести.

5. Оценить значение МР-спектроскопии центральных отделов покрышки среднего мозга в остром периоде травмы для оценки течения и исходов ЧМТ.
6. Оценить прогностическое значение анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов аполипопротеина Е, интерлейкина-1В и рецептора аденозина А1 при тяжелой ЧМТ.
7. Определить возможность использования в условиях нейрохирургического стационара в качестве биомаркеров крови уровней антител к глутаматным рецепторам для прогнозирования течения и исхода ЧМТ.
8. Разработать математические модели для прогнозирования исходов тяжелой и среднетяжелой ЧМТ, развития посттравматических продолжительных нарушений сознания и хирургически значимой посттравматической гидроцефалии в условиях специализированного нейрохирургического стационара.

Научная новизна

Впервые проведено исследование, в основу которого положено сопоставление клинических данных, качественных и количественных показателей современных методов нейровизуализации и результатов молекулярно-генетического анализа у пациентов с ЧМТ, находящихся в условиях специализированного нейрохирургического стационара.

Разработана шкала оценки степени дисфункции ствола головного мозга, которая коррелирует с показателями течения и исхода тяжелой и среднетяжелой ЧМТ и составляет основу разработанных прогностических моделей исходов.

Проанализировано повреждение структур мозга как составных частей нейромедиаторных систем, определено значение локализации очагов повреждения нейромедиаторных структур мозга для течения и исхода ЧМТ.

Впервые разработана МРТ-методика построения волокон ретикулярной формации ствола на основе диффузионных изображений с высоким угловым разрешением и диффузионно-куртозисной МРТ. Проведен сравнительный анализ количественных диффузионных показателей ретикулярной формации при ЧМТ различной степени тяжести и у здоровых добровольцев.

Получены новые данные об ассоциации отдельных полиморфизмов генов аполипопротеина Е, интерлейкина-1В и рецептора аденозина А1 с общим исходом

тяжелой ЧМТ, развитием посттравматических пароксизмальных состояний на российской популяции пациентов нейрохирургического профиля.

Показано значение оценки в крови биомаркеров повреждения глутаматной рецепторной системы мозга для прогнозирования неблагоприятного исхода ЧМТ, прогрессирования латеральной дислокации мозга и развития вторичной ишемии.

Разработаны эффективные для специализированного нейрохирургического стационара прогностические модели исходов, выхода из бессознательного состояния и развития гидроцефалии с учетом интегральных динамических клинико-лабораторных показателей с использованием многофакторного медико-математического статистического моделирования и машинного обучения.

Теоретическая и практическая значимость

В настоящей работе проведен анализ ключевых клинических, нейровизуализационных и нейрохимических показателей структурно-функционального состояния мозга после травмы для разработки прогностических моделей течения и исхода травматической болезни мозга в условиях специализированного нейрохирургического стационара, необходимых для персонализированной оценки лечебно-реабилитационного потенциала.

С помощью данных МРТ подтверждено наличие клинической формы ДАП при легкой и среднетяжелой ЧМТ, что служит дополнительным фактором в пользу направления таких пациентов на расширенную нейровизуализацию.

Использование выявленных показателей течения и исхода ЧМТ в практической медицине позволит увеличить число благоприятных исходов вследствие ЧМТ.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой крупное (460 наблюдений) одноцентровое проспективное когортное исследование, выполненное на стыке клинических и фундаментальных дисциплин (неврологии, нейрохирургии, нейрорентгенологии, нейрохимии и генетики) с использованием новейших клинико-инструментальных методик. С помощью сравнительных и описательных статистических методов, регрессионного анализа проведена реализация поставленных задач по выявлению

новых факторов, влияющих на течение и исход травматической болезни мозга различной степени тяжести. С помощью методов математического моделирования проводилась подборка и валидация прогностических моделей течения и исхода ЧМТ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол №23 от 13.12.2016 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Расширенный неврологический мониторинг функций ствола головного мозга в остром периоде тяжелой и среднетяжелой ЧМТ позволяет существенно повысить и индивидуализировать прогнозирование течения травматической болезни мозга. Разработанная шкала оценки дисфункции ствола (СДС) обладает высокой чувствительностью (94%) в выявлении структурных повреждений ствола мозга на МРТ, вносит вклад в прогнозирование общего исхода и восстановления сознания.

2. В условиях специализированного нейрохирургического стационара у пострадавших с тяжелой ЧМТ значимыми немодифицируемыми предикторами исхода являются: половозрастные характеристики (в молодом возрасте (18-29 лет) - у женщин, а в средней возрастной категории (45-60 лет) – у мужчин при одинаковом исходе чаще отмечалось неблагоприятное течение - большая длительность комы, бессознательного состояния, ИВЛ, нестабильной гемодинамики); наличие диффузного аксонального повреждения (снижение частоты благоприятного исхода на 32% по сравнению с другими изолированными формами); смешанные клинические формы ЧМТ.

3. В условиях специализированного нейрохирургического стационара у пострадавших с тяжелой ЧМТ значимыми немодифицируемыми предикторами исхода являются: сроки перевода из первичного стационара (более двух суток), развитие в остром периоде одностороннего или двустороннего мидриаза; ареактивности зрачков с двух сторон; минимальная оценка по ШКТГ; длительность искусственной вентиляции легких более 28 суток, внутричерепной гипертензии более 7 суток; комы более 14 суток, разработанной шкале степени дисфункции

ствола (СДС) более 3 баллов; оценка по КТ-классификации Маршала более 3 баллов.

4. Использование МРТ в режиме SWI значительно повышает возможности нейровизуализации диффузных аксональных повреждений мозга, приводит к их выявлению при легкой и среднетяжелой ЧМТ, а также в составе других клинических форм, что следует учитывать при формулировке диагноза и прогнозировании течения травматической болезни.

5. Применение современных режимов нейровизуализации, таких как диффузионно-куртозисная МРТ и МР-спектроскопия, существенно расширяют возможности диагностики структурно-функциональных нарушений и формирования индивидуального долгосрочного прогноза при ЧМТ. Оценка количественных диффузионных показателей в области ретикулярной формации ствола имеет прогностическое значение для исхода, длительности бессознательного состояния при тяжелой ЧМТ.

6. Изучение генетических факторов при тяжелой ЧМТ вносит дополнительный вклад в прогнозирование ее течения и исхода, в частности ассоциация отдельных полиморфизмов генов: апополипротеина Е с развитием психомоторного возбуждения, интерлейкина-1В – с появлением вегетативных пароксизмов и эпилептических приступов, рецептора аденозина А1 - с общим исходом.

7. Мониторинг в крови биомаркеров повреждения глутаматной рецепторной системы мозга в остром периоде травмы имеет значение для оценки формирования вторичной ишемии мозга (антитела к NMDA-рецепторам); развития латеральной дислокации мозга (антитела к AMPA и каинатным рецепторам) и неблагоприятного исхода (антитела к каинатным рецепторам).

8. Прогностические модели, основанные на сочетании интервальных предикторов (длительности комы, ИВЛ, нестабильной гемодинамики, внутричерепной гипертензии), минимальных значений динамических показателей за острый период (ШКГ, уровень гемоглобина), данных разработанной шкалы дисфункции стволовых структур и результатов КТ/МРТ, позволяют наиболее точно прогнозировать исход травматической болезни мозга, выход из бессознательного

состояния и развитие гидроцефалии, требующей проведения ликворошунтирующих операций.

Степень достоверности результатов

Достоверность защищаемых научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертационном исследовании, подтверждается тем, что не противоречит известным фактам и согласуется с современными представлениями и опубликованными данными о прогнозировании исходов ЧМТ. Наличие репрезентативной выборки пациентов, набранной в соответствии с целью и корректно поставленными задачами исследования, а также использование адекватных современных статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными. В проведенном исследовании использованы современные методы сбора, систематизации и обработки информации, проведено сопоставление полученных результатов с данными опубликованных российских и зарубежных исследований, получено соответствие ряда сформулированных положений сведениям, содержащимся в независимых рецензируемых научных источниках, посвященных изучению проблематики диссертационной работы.

Ряд исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, были поддержаны грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) 13-04-12061 (2015 г.), 16-04-01472 (2018 г.), 16-29-08304-офи-м (2019 г.), Российского Научного Фонда (РНФ) 14-15-00197 (2016 г.). Часть работы выполнялась в рамках государственного задания Минздрава России в качестве плановой научной темы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России «Интегративная оценка структурных, функциональных и метаболических нарушений при травме мозга: клинические и магнитно-резонансно-томографические корреляты» (рег. № НИОКТР ААА-А18-118122800127-3).

Внедрение в практику

Результаты проведенной работы внедрены в клиническую практику 9 нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма) имени академика А.А. Потапова, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения

нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Основные положения и результаты применяются в учебном процессе на кафедре нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании, сборе и анализе полученного материала, непосредственное участие на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: формулировке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, анализе данных литературы, формировании выборки, занесении данных в сформированную в соответствии с целью и задачами таблицу, статистическом анализе результатов исследования, сопоставлении с данными отечественных и зарубежных работ по данной теме, обобщении и систематизации результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке иллюстративного материала, публикаций по результатам диссертации, написании текста диссертации и автореферата.

Апробация результатов работы

Основные положения работы доложены на: X Всемирном конгрессе по травме мозга (Сан-Франциско, США, 29 июня – 02 июля 2014); IV международной конференции «Восстановление сознания после травмы мозга» (Санкт-Петербург, 3-4 октября 2014); 44-й ежегодной конференции японского общества нейрорадиологов (Нагойя, Япония, 6-7 марта 2015); I международной школе неврологии (Судак, Крым, 23-26 апреля 2015); конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейронаук» (Смоленск, 18 марта 2015); всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь-2015» (Санкт-Петербург, 25-26 июня 2015); VII международном конгрессе «Нейрореабилитация 2015» (Москва, 2-3 июня 2015); всемирном неврологическом конгрессе (Сантьяго, Чили, 2015); I международном байкальском семинаре «Инновации в неврологии и нейрохирургии» (Улан-Удэ, 26-29 июля 2015); заседании президиума правления всероссийского общества неврологов (Москва, 21

февраля 2017); I школе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург-Зеленогорск, 30 марта - 2 апреля 2017); ежегодном конгрессе Американской Академии Неврологии (Бостон, США, 22-28 апреля 2017); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы нейротравматологии» (Смоленск, 3 июня 2017); Первой московской школы клинического питания и метаболизма национальной ассоциации парентерального и энтерального питания (Москва, 27-28 октября 2017); III Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 13-15 декабря 2017); 25-м открытом семинаре «Сон и его расстройства» (Москва, 10 апреля 2018); международном конгрессе «Нейротравма 2018» (Торонто, Канада, 11-16 августа 2018); VI Международной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход» (Москва, 27-29 сентября 2018); Лекционном курсе "Диагностика и лечение острой черепно-мозговой травмы" (Москва, 19 ноября 2018); симпозиуме «Хронические нарушения сознания: диагностика и реабилитация» (Москва, 14 декабря 2018); V конгрессе Европейской Академии Неврологии (Осло, 29 июня-2 июля 2019); III российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (Москва, 18-19 декабря 2019); совещании экспертов «Хронические нарушения сознания: клинические рекомендации Европейской Академии Неврологии, мультимодальная оценка, сопровождение и терапевтические вмешательства» (Санкт Петербург, 16 марта 2020); IV Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Иркутск, 20-22 июня 2024); международной конференции «Сознание 2024» (Красновидово, 27 августа 2024); нейропсихиатрическом форуме «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления психической деятельности после травмы мозга: междисциплинарный подход» (29-31 января 2025); всероссийском нейрохирургическом форуме (Москва, 17-20 июня 2025).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы

диссертационного исследования, из них 30 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 7 статей - в иностранных журналах, 1 - патент (№2016150481 (080971) от 25.01.2017), 1 – монография, 9 - глав монографий; 3 – в виде статей и тезисов в материалах съездов, конференций и конгрессов.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 383 страницах машинописного текста и состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и 13 приложений. Диссертация включает 93 таблицы и 69 рисунков. Библиографический указатель состоит из 524 источника (104 отечественных и 420 зарубежных).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о терминологии и классификации ЧМТ

До настоящего времени в мировом медицинском сообществе отсутствует общепринятая терминология травмы, а, следовательно, и единая система классификации ЧМТ [62, 85].

В нашей стране и практически на всем постсоветском пространстве специалисты пользуются классификацией ЧМТ, предложенной А.Н. Коноваловым, А.А. Потаповым и Л.Б. Лихтерманом в 1998 году [34], которая включала в себя биомеханику, вид, тип, характер, форму, тяжесть повреждений, клиническую фазу, период течения, исходы и осложнения [37] (Приложение А).

За рубежом используется, главным образом, классификация травмы по тяжести (легкая, средняя, тяжелая), патологоанатомическому типу (повреждение и ушиб скальпа, перелом черепа, эпидуральная гематома (ЭДГ), субдуральная гематома (СДГ), субарахноидальное кровоизлияние (САК), ушиб мозга и смещение, внутримозговая гематома (ВМГ), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), очаговый или диффузный паттерны аксональной травмы), патофизиологическому типу (ишемия, диффузный/локальный отек мозга и тд), физическому механизму (контактный/ударно-противоударный, неконтактный/инерционный/ускорения-замедления и взрывной). Контактный механизм приводит к очаговым травмам мозга, переломам черепа, ЭДГ, тогда как неконтактный – к диффузному повреждению мозга, такому как сотрясение, диффузное аксональное повреждение (ДАП) [429]. Исходы травмы классифицируются с помощью ШИГ (GOS) [301], а также ее расширенного варианта - рШИГ (GOSE). Прогнозирование летального и неблагоприятного исходов осуществляется с использованием прогностических калькуляторов IMPACT [379] и CRASH [378].

В настоящее время, большинство клинических исследований по ЧМТ классифицируют пациентов на основе клинико-неврологических критериев

тяжести травмы [381]. Для определения тяжести травмы используется ШКГ [462] ввиду легкости, высокой воспроизводимости и хорошей корреляции с тяжестью и исходом. По данным Management Prognosis Guidelines, 3rd Edition, более 500 исследований посвящено прогностической ценности ШКГ, она остается одним из самых ранних и высокодостоверных предикторов исхода ЧМТ [354]. ШКГ является наиболее чувствительной и специфичной в прогнозировании летального исхода ЧМТ (Se 93%, Sp 90%) при оценке 5 баллов и менее [69, 77]. Оценка уровня сознания по ШКГ важна, так как наличие интракраниальной патологии, требующей нейрохирургического вмешательства, обратно пропорционально количеству набранных по этой шкале баллов [186] (тип C).

Однако, интубация, седация, миорелаксация и часто сопутствующая травме интоксикация или нарушение жизненно-важных функций снижают точность неврологической оценки тяжести травмы [132, 455]. European Brain Injury Consortium показал, что именно по этим причинам при поступлении в стационар не представляется возможным в 28% случаев определить двигательный ответ и в 44% выполнить подсчет всех баллов. Отдельные группы пациентов, такие как малолетние дети и люди с предшествующим неврологическим дефицитом, трудно оценивать по ШКГ. Она плохо разделяет нетяжелую травму, которая составляет до 90% всей ЧМТ.

Любая классификация ЧМТ отражает лишь современный уровень знаний и технологий, постоянный и естественный процесс развития нейротравматологии неизбежно будет требовать внесения коррективов [34]. Далее будут обсуждены преимущественно те разделы классификации ЧМТ, которые являются неоднозначными в российских и зарубежных публикациях и требуют уточнения с учетом новых возможностей диагностики.

В основу классификации острого периода ЧМТ [34] положены характер и степень повреждения головного мозга. Три степени тяжести ЧМТ (легкая, средняя и тяжелая) определяют на основании оценки по ШКГ и клинических данных (наличию/длительности нарушения сознания, продолжительности конградной и ретроградной амнезии), которые не всегда совпадают друг с другом, поэтому

зачастую диагноз ставится на усмотрение клинициста. При тяжелой ЧМТ выделяют три клинические формы: ушиб мозга тяжелой степени; ДАП; острое (в течение 24 часов) сдавление мозга оболочечными гематомами; при среднетяжелой ЧМТ – ушиб мозга средней степени и подострое (2-14 суток) или хроническое (после 15 суток) сдавление мозга оболочечными гематомами, при легкой ЧМТ – сотрясение головного мозга и ушиб мозга легкой степени [9,10,54]. Важно отметить, что в данной классификации ДАП относится только к структуре тяжелой травмы, что в настоящее время активно пересматривается с учетом результатов современных исследований.

В настоящее время переоценивается ошибочное общепринятое мнение о том, что легкая ЧМТ не является серьезным повреждением и потому не требует лечения. За рубежом лЧМТ классифицируют на три категории тяжести согласно оценке по ШКГ и факторам риска, среди которых выделены основные и дополнительные [488]. Накапливается все больше доказательств наличия при легкой ЧМТ структурных, функциональных и метаболических нарушений мозга, ассоциированных не только с клиническими проявлениями в виде долговременных или хронических неврологических симптомов, но и с субклиническим течением посттравматической болезни [194, 232]. В настоящее время нет четкого временного критерия допустимой длительности потери сознания при сотрясении мозга. В отечественной классификации это время составляет от нескольких секунд до нескольких десятков минут, а для ушиба мозга легкой степени тяжести - от десятков минут до часа, однако в клинической практике это достаточно условно. Многие западные специалисты считают максимальным сроком продолжительность потери сознания при сотрясении мозга до 6 ч [427]. Разграничить сотрясение мозга и ушиб мозга легкой степени по продолжительности утраты сознания и посттравматической амнезии, а также по клиническим проявлениям практически невозможно.

При длительности комы более 6 часов наличие повреждения ткани мозга практически несомненно, и речь в этом случае идет о так называемом ДАП, вызванном травмой ускорения – замедления или ротации, в результате которой аксоны в белом веществе полушарий и ствола растягиваются и/или рвутся. Диагноз

ДАП в настоящее время ставится на основании утраты сознания длительностью более 6 часов и наличии характерных микрогеморрагических очагов в белом веществе головного мозга, выявляемым при определенных режимах МРТ [447, 369]. Однако, наличие признаков ДАП даже при сотрясении мозга при использовании современных режимов нейровизуализации и молекулярного анализа находит подтверждение во многих современных исследованиях [188, 293, 306, 438]. Таким образом, понятие ДАП мозга в настоящее время становится применимым не только к тяжелой, но и к легкой и среднетяжелой ЧМТ, что необходимо учитывать в классификации. Соответственно, нивелируется и значение длительности утраты сознания для его диагностики.

ДАП – форма травмы мозга, обусловленная ротационными силами в результате резкого ускорения/торможения головы, что приводит к натяжению и разрыву аксонов, главным образом на границе белого и серого вещества, вокруг желудочков мозга, мозолистом теле, передних отделах ствола. Отличительными особенностями ДАП являются 1) повреждение ткани мозга более выражено при воздействии сил натяжения, чем сдавливания, 2) ДАП может произойти в отсутствии непосредственно удара — под действием сил инерции, и 3) ДАП может наблюдаться и без повреждения мягкотканых и костных структур. КТ картина при ДАП характеризуется увеличением объема мозга (вследствие его отека, набухания, гиперемии) со сдавливанием ликворных пространств, однако методом выбора для диагностики ДАП является МРТ [225]. На этом фоне могут выявляться мелкоочаговые геморрагии в белом веществе полушарий мозга, мозолистом теле, а также в подкорковых и стволовых структурах. Классической причиной ДАП считаются ДТП, произошедшие на большой скорости. Однако описаны подобные повреждения и у спортсменов (футболисты, хоккеисты и игроки в сокер) и даже в виде «симптома детского сотрясения» — как результат встряхивающих движений при попытке «укачать» ребёнка [47,369].

Ряд авторов не согласны с термином ДАП [160,297,306], т.к. он подчеркивает именно диффузность, а не более характерную для ДАП многоочаговость, «мультифокальность» повреждения мозга, при котором очаги локализуются преимущественно в срединных отделах белого вещества мозга (мозолистом теле, внутренней капсуле, субкортикально на границе серого и белого вещества, стволе,

и ножках мозжечка) [108]. Поэтому проводились попытки ввести новый термин «травматическое аксональное повреждение» (ТАП) или диффузное травматическое аксональное повреждение, чтобы подчеркнуть этиологию аксонального повреждения мозга [108,306]. Иногда термин ТАП используется для описания травмы при наличии малого количества очагов травматического аксонального повреждения (до трех), главным образом у пациентов с легкой ЧМТ [188,293,306].

1.2 Немодифицируемые факторы прогнозирования течения и исхода ЧМТ

Среди множества препятствий на пути поиска эффективных мер, направленных на улучшение исходов после ЧМТ, гетерогенность самой травмы, а также выявление и классификация пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от лечения, считаются одними из наиболее значимых проблем [212,358]. Практически все критерии, по которым классифицируется ЧМТ, а также возраст и пол, влияют на ее течение и исход, причем, они присутствуют на момент травмы и не подлежат изменению в ходе лечебного процесса, т.е. являются немодифицируемыми прогностическими показателями.

Ранее многочисленными исследованиями была подтверждена значимость возраста как предиктора исхода тяжелой ЧМТ [41,53,80,83,123,289,349]. В качестве пороговой величины обсуждался возраст 39 лет, с дальнейшим его увеличением количество неблагоприятных исходов увеличивается, что в основном связано с ухудшением здоровья и увеличением частоты осложнений, в том числе и внутричерепных.

В настоящее время в зарубежной литературе связь между возрастом пациента и исходом ЧМТ рассматривается как частично косвенная. Считается, что риск, механизм и тип травмы, а также потенциал восстановления тесно связаны с понятием возрастной уязвимости. «Уязвимость» - следствие кумулятивного ухудшения состояния физиологических систем в течение всей жизни, которое влияет на возможности восстановления гомеостаза после стрессового воздействия (в том числе ЧМТ), и обуславливает повышение риска неблагоприятных исходов. В рамках исследования CENTER-TBI был разработан новый индекс уязвимости, специфичный для ЧМТ, с использованием метода кумулятивного дефицита [240]. Признание значимости возрастной «уязвимости» подчеркивают необходимость

проведения исследований для обоснования неотложной и долгосрочной помощи пожилым людям [350].

Пол пациента сложным образом взаимодействует с причиной травмы, ее тяжестью, возрастом и исходом. ЧМТ в целом чаще встречаются у молодых мужчин, они получают в среднем более тяжелые травмы, чем женщины. Однако, по сравнению с пожилыми мужчинами, у пожилых женщин чаще встречаются ЧМТ в результате падений. Риск сотрясения мозга выше [156,469] среди спортсменов-женщин по сравнению со спортсменами-мужчинами, при этом имеются данные о более длительном времени восстановления [359]. Связь между полом и исходом менее очевидна. Исследования среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, в которых сообщалось о выживаемости или функциональном статусе, в целом показывают одинаковые результаты у мужчин и женщин или лучшие - у женщин [269].

Крайне важным фактором является факт потери сознания и её длительность, т.к. потеря сознания увеличивает риск перелома костей черепа и внутричерепных осложнений (тип С) [259,464]. Важным прогностическим фактором является длительность посттравматической амнезии. В частности, исход легкой ЧМТ и длительность временной нетрудоспособности в большей степени определяется длительностью посттравматической амнезии, а не оценкой по ШКГ. В случае ее длительности менее 24 часов хорошее восстановление (по ШИГ) отмечается у 100% пациентов (уровень доказательности II) [483].

Среди данных неврологического осмотра размер зрачков менее 4 мм и сохранность фотореакции считаются надежным и независимым предиктором относительно благоприятного исхода тяжелой ЧМТ [303]. Эти признаки используются в 85% прогностических моделей [403]. Изменение размера зрачков и нарушение фотореакции при ЧМТ обусловлено непосредственной травмой среднего мозга или сдавлением глазодвигательного нерва крючком височной доли при повышении внутричерепного давления и развитии дислокации, а также в случае прямого повреждения зрительного нерва при травме орбиты. В последнем случае расширение зрачка и отсутствие фотореакции не будет коррелировать с тяжестью травмы и исходом [34,41,80,174]. В среднем процент неблагоприятных исходов при сохранной фотореакции составляет 35%, тогда как при отсутствии увеличивается более чем в 2 раза (88%) [15,41,48,123,403]. В связи с

субъективностью оценки данного показателя наряду с его прогностической важностью в настоящее время активно развивается использование автоматизированной инфракрасной пупиллометрии [64], низкие показатели которой достаточно хорошо коррелируют с неблагоприятным исходом пациентов с острым церебральным повреждением (САК, ВЧГ, ЧМТ). При пороговом значении 3,4 Se составляет 84% Sp-86% [398].

Влияние патологоанатомического типа травмы на исход было признано давно, особенно после того, как нейровизуализация пациентов с нейротравмой стала рутинной [250]. Одним из прогностических КТ-критериев является состояние базальных цистерн, которое статистически значимо коррелирует с размером зрачков, сохранностью фотореакции и уровнем бодрствования [39,41,51,105,405]. Летальность при открытых базальных цистернах составляет 22%, а при отсутствии цистерн - 77% [84,174]. Состояние базальных цистерн показывает наибольшую чувствительность в отношении прогнозирования благоприятного исхода у пострадавших с уровнем бодрствования 6-8 баллов по ШКГ [174]. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние (тСАК) также имеет прогностическое значение, поскольку пациенты с тСАК входят в группу риска по формированию острых СДГ, ВЖК и развития ВЧГ [312]. Смещение срединных структур более 10 мм рассматривается как крайне неблагоприятный фактор, при котором частота летального исхода превышает 80% [39,51,83,223]. Риск развития неблагоприятного исхода возрастает с увеличением объема масс-эффекта [39,41,51,80,223].

Для патоанатомического описания острой ЧМТ используется ряд классификационных схем, включая оценку результатов КТ по шкале Маршала [357], Роттердамской [346], Хельсинской [417] и Стокгольмской [384] шкалах. При применении КТ в раннем периоде тяжелой и средней ЧМТ была показана эффективность оценки по шкале Маршала, представляющей собой 6 категорий и позволяющей прогнозировать как риск повышения внутричерепного давления (ВЧД), так и исход. Классификация Marshall отражает косвенные признаки воздействия на глубинные структуры мозга и имеет достаточно высокую корреляционную связь с исходами, но имеет ряд ограничений, включая трудности классификации пациентов с несколькими типами травм и стандартизацию некоторых характеристик КТ-исследования.

Метод МРТ представляет собой наиболее чувствительный инструмент для визуализации травматических изменений в мозге, он способен выявлять структурные нарушения примерно у 30% пациентов с легкой ЧМТ, у которых при поступлении отсутствовали изменения на КТ головного мозга [454,512]. В последние годы появились работы, свидетельствующие о высокой корреляции уровня повреждения мозга по данным МРТ (мозолистого тела, подкорковых и стволовых структур) и исходов травмы у пострадавших с ЧМТ [26,75,233,355,514]. В частности, во НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко разработана МРТ-классификация уровней и локализации травматических повреждений мозга, имеющая наиболее высокую корреляцию с клинической оценкой тяжести состояния по ШКГ и исходами по ШИГ [26].

Таким образом, выделены клинические факторы, оцениваемые на момент поступления пациента, которые имеют значимую связь с исходами: уровень сознания, угнетение фотореакции, одно/двусторонний мидриаз, состояние базальных цистерн, выраженность смещения срединных структур, наличие САК, и др. [44,72,154]. Большинство из них являются признаками повреждения глубинных структур мозга, или симптомами дислокации, приводящими к каскаду вторичных повреждений мозга, которые возможно предотвратить при своевременном и грамотном оказании помощи.

1.3 Модифицируемые факторы прогнозирования течения и исхода ЧМТ

Одним из важнейших факторов вторичного повреждения на госпитальном этапе является внутричерепная гипертензия (ВЧГ). Именно она чаще всего является причиной высокой частоты летального исхода и тяжелой инвалидизации [8,44,84,376]. Тактика ведения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по-прежнему основана на мониторинге физиологических показателей, включая внутричерепное давление (ВЧД) и церебральное перфузионное давление (ЦПД), а в некоторых центрах - на мультимодальном мониторинге [277,368]. Рандомизированное исследование BEST TRIP (2017г.) не показало преимуществ протокола, основанного на мониторинге ВЧД, по сравнению с ведением на основе клинического осмотра и данных нейровизуализации [173]. Однако более позднее исследование SYNAPSE-ICU (2021г.), показало, что

использование протокола ВЧД ассоциировано с увеличением интенсивности терапии, снижением летальности и улучшением функциональных исходов через 6 месяцев [423]. Понимание этих контрастных на первый взгляд результатов требует дальнейшего изучения, и при ЧМТ до сих пор не разработаны клинические протоколы, направленные на патофизиологические механизмы развития заболевания [350].

Исследование CENTER-TBI подтвердило, что как уровни ВЧД, так и длительность ВЧГ связаны с ухудшением исходов [210], и определило порог коррекции ВЧД в 18 ± 4 мм рт.ст., что соответствует другим данным о пороге лечения менее 20 мм рт.ст. [111,278]. Эта концепция так называемой дозы ВЧД, которая объединяет как интенсивность, так и длительность воздействия ВЧД, получает все большее признание. Толерантность к воздействию ВЧГ снижается при нарушении церебральной ауторегуляции (способности поддерживать мозговой кровоток в условиях изменения ЦПД) [350].

Выраженность ВЧГ, ЦПД и степень нарушения ауторегуляции мозгового кровотока также являются независимыми прогностическими показателями у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Длительность гипоперфузии в виде ЦПД <50 мм рт.ст. коррелирует как с ШИГ, так и вероятностью наступления неблагоприятного и летального исходов, в то время как длительность ЦПД >70 мм рт.ст. коррелирует с вероятностью выживания. Модификация интенсивной терапии при коррекции ВЧГ, выборе оптимального ЦПД с учетом статуса ауторегуляции мозгового кровотока показала преимущество в виде снижения летальности и увеличения выживаемости пострадавших с ЧМТ [65].

Нестабильность гемодинамики с тенденцией к артериальной гипо- или гипертензии может развиваться уже на догоспитальном этапе, что ухудшает перфузию головного мозга, приводя к формированию вторичной ишемии и обуславливая неблагоприятный исход [8,15,172,443]. Однако, при грамотном оказании помощи она является потенциально обратимым фактором вторичного повреждения, влияющим на исход ЧМТ. Процент неблагоприятных исходов при отсутствии гипотензии составляет 17%, в случае развития ранней гипотензии (в первые часы после травмы) - 47%, а поздней - 66%, при сочетании ранней и поздней - 77% [172].

По данным исследования, проведенного на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко из всех параметров АД только длительность гипотензии (САД <65 мм рт.ст.) коррелирует с выживаемостью при ЧМТ ($r=-0,16$, $p<0,05$) [65]. Поскольку более высокий положительный среднесуточный баланс жидкости ассоциируется с худшими клиническими исходами [497], то способ лечения нестабильной гемодинамики также влияет на исход. Как было показано, внедрение комплексного гемодинамического мониторинга имеет крайне важное значение коррекции АГ при тяжелой ЧМТ [92,93].

Гипоксия является еще одним фактором вторичного повреждения, значимо влияющим на исход. Она определяется как эпизод снижения сатурации ниже 95% или снижения PaO_2 ниже 60 мм рт.ст. Риск неблагоприятных исходов при наличии гипоксии повышается более чем в 2,5 раза [8,15,44,86,172].

Дисфункция внутренних органов при ЧМТ может быть следствием не только экстракраниальной патологии, но и самой травмы мозга как за счет нарушения центральных механизмов регуляции вегетативной нервной системы, так и вследствие терапии ВЧГ.

Системные осложнения включают дыхательную, почечную [421], надпочечниковую недостаточность [179], повреждение миокарда [328] и даже полиорганную дисфункцию [329]. Острая почечная недостаточность возникает примерно у 12% пациентов с ЧМТ, находящихся в ОРИТ, и ассоциируется с худшим исходом. Осмотическая терапия и гипернатриемия являются важными модифицируемыми факторами риска (коэффициенты опасности 2,08 и 1,88, соответственно), внимание к которым может снизить частоту острого повреждения почек [421]. Эти данные подчеркивают, что тяжелая ЧМТ является системной патологией [365,422].

Во многих работах отечественных и зарубежных коллег изучены факторы риска, влияющие на развитие различных инфекционных осложнений вследствие ЧМТ, но не исследовано влияние подобных осложнений на течение и исход травматической болезни. Одним из основных факторов, влияющих на развитие инфицирования (особенно - резистентными штаммами), является длительность нахождения пациента в ОРИТ [486]. Пациенты с ЧМТ входят в группу высокого риска развития инфекционных осложнений. По данным Kourbeti, исследовавшим

760 пациентов в остром периоде ЧМТ, наиболее распространенной инфекцией (47%) является пневмония. Инфекция области хирургического вмешательства составляет 17%, мочевыводящих путей - 15,4%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока - 10,7%, менингит - 7,9% [327]. По данным Jovanovic, тяжесть ЧМТ может являться независимым фактором риска развития пневмонии, особенно у пациентов с сочетанной травмой [309].

Переломы основания черепа могут проявляться ликвореей, что создает условия для проникновения микроорганизмов в ЦНС. В случае формирования ликворной фистулы, частота менингеальной инфекции составляет около 9,1% в первую неделю. Длительное стояние наружного вентрикулярного дренажа (НВД) (более 3 суток) значительно увеличивает риск развития менингита [327].

В недавнем исследовании, проведенном в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, была выявлена значимая корреляция между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений, оцененной по МРТ-градации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой и МРТ-классификации Фиршинга [92].

Сроки и характер раннего нейрохирургического вмешательства оказывают существенное влияние на исход при тяжелой ЧМТ у пациентов с анизокорией и внутричерепными гематомами [42,48,84,94,99,349,453]. Выделены группы пациентов с ДАП, очаговыми ушибами и внутричерепными гематомами, для которых наиболее целесообразно выполнение декомпрессивной трепанации [14]. В подгруппах среднетяжелой ЧМТ (GCS 9-12) или изолированной травматической ВМГ исход был лучше после ранней операции, чем при консервативном лечении. И наоборот, консервативное ведение пациентов с легкой ЧМТ и травматической ВМГ небольших размеров (<33 см³) ассоциировалось с лучшим исходом. Исследование RESCUE показало более низкую летальность после декомпрессивной трепанации в сравнении с группой консервативного лечения (26,9 vs 49%), однако группа нейрохирургического лечения ассоциирована с более высокой частотой вегетативного статуса после операции [324].

Согласно данным последнего РКИ RESCUE-ASDH среди пациентов с травматической острой СДГ, перенесших краниотомию или декомпрессивную краниэктомию, показатели инвалидизации по рШИГ и качества жизни одинаковы

при обоих подходах. Дополнительная операция в течение 2-х недель требуется чаще в группе краниотомии, однако в группе краниоэктомии возникает больше раневых осложнений [291].

Согласно недавнему исследованию, проведенному в нашем центре, была выявлена корреляция между неблагоприятными исходами по ШИГ и выполнением двусторонней гемикраниэктомии, бифронтотемпоральной краниэктомии [92]. Однако, следует учесть, что подобные нейрохирургические вмешательства требовались пациентам с крайне тяжелой ЧМТ, при которой ВЧГ, не купировалась консервативными методами. При этом выполнение двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии не приводило к увеличению длительности госпитализации [92].

Своевременная коррекция последствий ЧМТ, главным образом, арезорбтивной/гипорезорбтивной гидроцефалии является важным фактором, облегчающим процессы реабилитации и повышающим возможности восстановления функций мозга. Посттравматическая гидроцефалия оказывается одним из препятствий на пути восстановления сознания, а само бессознательное состояние скрывает клинические проявления гидроцефалии, поэтому зачастую такая гидроцефалия длительно остается недиагностированной и представляет сложности для определения показаний к шунтирующей операции [46]. К факторам развития посттравматической гидроцефалии относят исходно более тяжелую травму, наличие САК, перенесенные менингоэнцефалит или венитрикулит, широкую декомпрессивную трепанацию черепа, близкое расположение верхнего края трепанации к верхнему сагиттальному синусу, поздняя краниопластика (более 35 суток) [45,56].

Крайне важное влияние на прогноз оказывает организация медицинской помощи пострадавшим с ЧМТ на догоспитальном и госпитальном этапах. Доставка пострадавших в непрофильные специализированные стационары приводит к низкому качеству диагностики и лечения, высокой летальности и большому социально-экономическому ущербу [32]. Гельфенбейн МС (1998), в результате анализа экстренной нейрохирургической помощи в Москве установил, что большее число пострадавших доставляются в ближайшие учреждения, которые являются непрофильными, при этом ошибки диагностики внутричерепных гематом

достигают 24%, в оперативные вмешательства в 21,5-24,6% случаев производится недостаточно радикально [16]. Лебедев В.В. (1995) и соавт., анализируя данные по Москве, выявили, что в нейрохирургических отделениях частота расхождения между клиническим и анатомическим диагнозами при ЧМТ не превышает 3%, тогда как в травматологических отделениях она более 30% [49]. Схожие результаты получены и в других опубликованных работах, касающихся изучению вопросов организации помощи пациентам с тяжелой ЧМТ [18,97,102]. Большая часть пострадавших с ЧМТ госпитализируется в общехирургические, травматологические и неврологические отделения городских и центральных районных больниц, и лишь 20-25% из них - в специализированные нейрохирургические отделения [16,18,49]. Многие авторы подчеркивают, что для врача «Скорой медицинской помощи» приоритетами должны быть постановка диагноза, проведение реанимационных мероприятий и доставка пострадавшего в кратчайшие сроки в специализированный центр нейротравмы [31,50], которые должны быть не только в каждом регионе страны, но и в областных и районных городах [102].

На заседании президиума РАМН по обсуждению проекта целевой программы по нейротравме доклад академика А.А. Потапова был посвящен созданию общенациональной системы мониторинга причин нейротравматизма и изучению ее эпидемиологии, стандартизации терминологии, созданию единой классификации, изучению медико-демографических и социальных последствий нейротравмы, разработке мероприятий по профилактике на федеральном и региональном уровнях, улучшению организации медицинской помощи пострадавшим, разработке протоколов, стандартов и рекомендаций по диагностике и лечению различных форм нейротравм, созданию единой системы медицинской и социальной реабилитации пострадавших [52].

Таким образом, социальная значимость, многокомпонентность и специфичность патологии ЧМТ диктует необходимость привлечения не только врачей различных специальностей, но и организаторов здравоохранения для выработки оптимальных медико-организационных моделей по оказанию адекватной помощи пострадавшим на всех уровнях управления. Только при таком подходе возможно создание научно обоснованной эффективной организационной

структуры нейрохирургической помощи больным с ЧМТ [81,52].

1.4 Прогностические модели ЧМТ

В момент травмы возникают первичные повреждения, которые инициируют целый каскад вторичных повреждений, которые необходимо вовремя идентифицировать и предотвращать, следовательно, их можно отнести к разряду модифицируемых факторов. Среди них различают внечерепные и внутричерепные. Внечерепные факторы, такие как гипоксемия, артериальная гипотензия, анемия, гипертермия, нарушения газового состава крови, и пр., требуют коррекции консервативной терапии в условиях отделения нейрореанимации. Внутричерепные - сдавление мозга внутричерепными гематомами, ишемия мозга в результате вазоспазма или компрессии сосудов, нарушение ликвороциркуляции – требуют своевременного нейрохирургического вмешательства [429].

В основе мероприятий по ведению пациентов с ЧМТ лежат принципы предотвращения развития вторичных повреждающих мозг факторов, их выявления и лечения [34,41,57,61,68,69,70,154,161], для чего необходимо формирование эффективных прогностических моделей, разработанных с учетом модифицируемых факторов.

Результаты исследований Международной миссии по прогнозированию и клиническим испытаниям (International Mission for Prognosis and Clinical Trial, IMPACT) [379] показали, что строить прогнозы можно уже при поступлении пациента, и привели к разработке трех достоверных прогностических моделей возрастающей сложности.

Очень важно различать понятия прогностических факторов и факторов, связанных с потенциальной возможностью пациента получить пользу от того или иного вида лечения. Некоторые прогностические факторы являются одновременно и маркерами потенциальной пользы (например, КТ, свидетельствующая о характере ЧМТ), тогда как другие факторы, такие как возраст и нарушение сознания, являются в первую очередь прогностическими. Поэтому в настоящее время необходима разработка более усовершенствованной системы классификации ЧМТ, включающей как диагностические, так и прогностические аспекты, для улучшения результатов лечения таких пациентов и повышения успешности

будущих клинических испытаний.

Прогностические модели - статистические модели, объединяющие различные данные пациентов и заболевания, для предсказания клинического исхода. Такие модели, основанные на данных, собранных в остром периоде заболевания, теоретически могут быть использованы для корректировки проводимого лечения и формирования более точного прогноза исхода заболевания для родственников пациентов. Несмотря на то, что разработано множество прогностических моделей для ЧМТ, ни одна из них не получила широкого распространения [403]. Более-менее надежные и внешне подтвержденные модели существуют только для ЧМТ средней и тяжелой степени, но не для легкой ЧМТ [350].

В систематическом обзоре [208] было выделено 58 работ, описывающих разработку, валидацию или расширение 67 различных многовариантных прогностических моделей функционального исхода у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ, опубликованных в период с 2006 по 2018 год. Было проведено 149 внешних валидаций моделей.

На сегодняшний день на основании широко известных независимых предикторов исхода разработаны две прогностические модели при среднетяжелой и тяжелой ЧМТ: International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical trials in Traumatic brain injury (IMPACT) [349] и Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) [378]. Они были разработаны на самых больших когортах (8509 и 10 008 человек соответственно) и наиболее часто валидизировались (56 и 24 раза соответственно). В рамках IMPACT было разработано три модели, а в рамках CRASH - две. В целом эти модели показали хорошую дискриминацию (т.е. способность прогностической модели разделять пациентов с интересующим их исходом и без него; AUC около 0,8). Однако калибровка (т.е. то, насколько хорошо наблюдаемые исходы соотносятся с прогнозируемым исходом) была различной и частично зависела от выбора валидирующей популяции. Модели IMPACT и CRASH остаются наиболее широко используемыми в клинических исследованиях ЧМТ. Однако модели IMPACT были разработаны на основе данных, полученных 25-38 лет назад (до введения клинических рекомендаций), а модели CRASH - на основе данных, собранных около 20 лет назад [350]. В исследованиях CENTER-TBI [2020] и TRACK-TBI была

проведена оценка эффективности этих моделей на современных данных, собранных в период с 2014 по 2020 г., и была выявлена хорошая дискриминация, хотя смертность оказалась ниже, чем ожидалось.

Создание базы данных IMPACT позволило объединить данные о пациентах из восьми рандомизированных контролируемых клинических испытаний и трех наблюдательных исследований, что позволило получить популяцию пациентов более 9000 человек. Ewout Steyerberg и соавт. в 2008 году разработали и описали прогностическую модель для ЧМТ на основе данных пациентов из базы IMPACT, включавшей 8509 человек. На основании первоначального анализа 26 потенциальных предикторов авторы определили основную прогностическую модель, основанную на трех клинических характеристиках: возрасте, двигательном компоненте ШКГ и реактивности зрачка. Они также разработали расширенную модель, которая включала три основных предиктора и информацию о вторичных повреждениях (гипоксии, артериальной гипотонии), данных КТ (классификации Marshall, наличии САК и эпидуральных гематом), и лабораторных показателях (уровнях гемоглобина и глюкозы) [453]. Базовой модели достаточно для прогнозирования летального исхода тЧМТ. Расширенная модель позволяет прогнозировать неблагоприятный исход тяжелой ЧМТ (1-3 группа ШИГ), включая летальный. Данные лабораторных исследований предоставляют дополнительную прогностическую информацию и повышают точность прогноза, но решающего значения не имеют.

РКИ CRASH, крупнейшее клиническое исследование, когда-либо проводившееся у пациентов с ЧМТ, было посвящено изучению влияния раннего введения кортикостероидов на исход травмы у 10 008 пациентов [424]. В 2008 году соавторы данного исследования CRASH опубликовали прогностическую модель для предсказания исходов ЧМТ, основанных на анализе данных всех включенных пациентов [378]. Предикторами полученного калькулятора явились уровень дохода страны, возраст пациента, балл по ШКГ, реактивность зрачка и наличие выраженных экстракраниальных повреждений. Дополнительно по данным КТ оценивались наличие петехиальных кровоизлияний, облитерация третьего желудочка или базальных цистерн, САК, смещение срединных структур, наличие неэвакуированной внутричерепной гематомы.

Конечной точкой обоих калькуляторов является оценка по пятиуровневой шкале исходов Глазго (ШИГ) через 6 месяцев после травмы: риск неблагоприятного исхода (1-3 балла) и риск смерти (1 балл). Помимо того, что вышеописанные калькуляторы являются самыми крупными прогностическими моделями, разработанными для ЧМТ, они прошли внешнюю валидацию, включают данные пациентов из стран с низким и средним уровнем дохода и находятся в открытом доступе - их версии доступны онлайн: <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc> (IMPACT) и <http://www.crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/> (CRASH).

Среди российских разработок также заслуживает внимания метод оценки тяжести и прогнозирования исходов сочетанной ЧМТ в виде удобного и относительно простого балльного индекса сочетанной ЧМТ, который позволяет ускорить и улучшить качество сортировки пострадавших на догоспитальном этапе и в приемном отделении травматологического стационара с выявлением пациентов, нуждающихся в неотложной и срочной медицинской помощи [85].

Таким образом, в настоящее время существуют прогностические модели для ЧМТ, разработанными на основе большого числа пациентов и прошедшие внешнюю валидацию, позволяющие прогнозировать благоприятный или неблагоприятный исход через 6 месяцев [348,378]. Эти модели могут дать полезную дополнительную информацию для принятия клинических решений и консультирования родственников пациентов, однако следует помнить, что их результаты относятся к популяциям, поэтому необходимо с большой осторожностью применять их к отдельным пациентам. Однако, несмотря на все плюсы данных прогностических моделей, они не используются в клинических условиях, поскольку учитывают лишь около 35% вариабельности исходов. Их прогностическая точность незначительно повышается при включении результатов КТ или лабораторных исследований [343]. Данные CENTER-TBI показывают, что добавление UCH-L1 в модели IMPACT и CRASH существенно увеличило процент вариабельности исхода, объясняемый предикторами для прогнозирования смертности: на 12,5% (95% ДИ 7,3-17,8) при добавлении в IMPACT Core и на 9,2% (5,6-13,2) при добавлении в CRASH.

Целью разработки моделей IMPACT и CRASH было определение базового прогностического риска до включения пациента в клиническое исследование,

поэтому они используют только характеристики, доступные при поступлении. В 1970-х годах в одном из исследований [300] было показано, что прогностические оценки становятся более точными при добавлении информации, полученной на 2-3-й и 4-7-й дни после травмы. Однако с тех пор попытки динамического моделирования предпринимались в очень небольшом количестве исследований [21,409]. В обзоре, приведенном выше, в пяти исследованиях было описано 12 дополнительных параметров, включая оценку по шкале АРАСНЕ II, ВЧД и жизненно важные параметры, полученные в течение первых 24 ч. В последнее время ауторегуляторные индексы показали свой потенциал в плане прогнозирования. Логика динамического прогнозирования уже интуитивно используется в клинической практике, где опытные врачи постоянно переоценивают прогноз пациента с учетом новой информации [65]. Так, в исследовании, проведенном в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, моделирование исходов со вкладом ауторегуляции проводилось с помощью двух моделей: с учетом немодифицируемых (возраст, пол, ШКТ, классификация КТ Marshall, степень латеральной дислокации и компрессии базальной цистерны) и модифицируемых факторов (САД, ВЧД, ЦПД, длительность САД<65 mmHg, длительность САД>110 мм рт.ст., длительность ВЧД>20 мм рт.ст., длительность ЦПД<50 мм рт.ст., длительность ЦПД >70 мм рт.ст., длительность Prx>0,2) [65].

Методы многомерной логистической регрессии, характерные для большинства существующих моделей, имеют ограниченные возможности для обработки продольных данных, но еще более ограничены необходимостью дихотомизации зависимых переменных исхода. Весьма неоднородные данные о предикторах и многомерные данные о результатах, характерные для ЧМТ, могут быть лучше проанализированы с помощью современных методов машинного обучения, таких как конволюционные нейронные сети. Такие методы также лучше подходят для анализа серийных или зависящих от времени данных [348,452].

В марте 2023 года, был опубликован протокол запланированного проспективного когортного исследования 300 пациентов с средне-тяжелой/тяжелой ЧМТ, которое будет проведено в семи госпиталях Австралии в течение трех лет [382]. Планируется совокупная оценка предиктивных факторов, включая демографические переменные, а также продольные клинические,

нейровизуализационные (КТ и МРТ) данные, биомаркеры крови и показатели исхода. Предикторные факторы будут использоваться в новых моделях машинного обучения для прогнозирования результатов по ШИГ через 6 месяцев после травмы.

1.5 Роль современной нейровизуализации в оценке течения и прогноза ЧМТ

В ряде крупных когортных исследований МРТ-нейровизуализация, в частности диффузионно-тензорная томография (ДТ-МРТ), была включена в модели прогнозирования исхода при легкой ЧМТ [420,513]. Однако, несмотря на предварительные данные о ценности МРТ для прогноза [168,416] и о пользе изображений, полученных в раннем периоде травмы [373], пока не наблюдается широкого клинического применения МРТ. В многоцентровых исследованиях, таких как TRACK-TBI (Transforming Research and Clinical Knowledge in TBI) [214,394] и CENTER-TBI (Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in TBI) [473], было показано, что стандартизация методов МРТ в разных центрах имеет большое значение. Однако, во всех исследованиях, проведенных до настоящего времени, основное внимание уделялось характеристикам пациентов с ЧМТ на момент поступления, без учета развития вторичных повреждений и реакции на лечение [382].

1.5.1 SWI режим при ЧМТ

Низкое разрешение стандартных режимов МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ, Fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR]) позволяет визуализировать характерные очаги аксонального повреждения – микрокровоизлияния лишь примерно в 50% случаев при ДАП [290]. Маркерами травматического аксонального повреждения мозга являются геморрагические очаги округлой или овоидной формы, размерами от 1 мм до 15 мм, локализованные в белом веществе полушарий, мозолистом теле и стволе [264,296]. Эти очаги могут быть с наибольшей чувствительностью визуализированы на T2*-взвешенных изображениях с градиентным эхом T2*-weighted gradient-recalled echo (GRE) или на изображениях, взвешенных по неоднородности магнитного поля - SWI (Susceptibility Weighted Imaging) [103]. SWI - трехмерная (3D) градиентная эхо-последовательность высокого разрешения с компенсацией потока, которая превосходит обычную последовательность T2* GRE

при травматических геморрагических поражениях [180,264,485], особенно при лЧМТ [344] и при выявлении микрокровоизлияний (менее 10 мм) [461]. Чувствительность SWI-изображений в выявлении геморрагических повреждений достигает 86%, тогда как КТ - 68%, а обычные последовательности МРТ - 54% [140]. SWI также позволяет визуализировать кровоизлияния Дюрета (Duret), развивающихся в стволе мозга вследствие дислокации мозга, в том числе дифференцировать их от ствольных очагов ДАП [220].

Контрастными веществами для протокола SWI являются дезоксигемоглобин (венозная кровь), ферритин, гемосидерин и кальций [271]. Таким образом, МРТ в режиме SWI позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний по истечении длительного времени, отложения железосодержащих веществ, просветы мелких сосудов и венозную кровь. Причем, на МРТ очаги поражения будут выглядеть более крупными по сравнению с их реальными гистопатологическими размерами. Это явление называется эффектом «расцветания» [326]. Увеличение напряженности магнитного поля до 3Тл и выше улучшает видимость микрокровоизлияний [380, 451], эффект восприимчивости повышается, и поэтому эффект «расцветания» усиливается [264].

Кроме того, в ряде случаев клинически установленного диагноза ушиба головного мозга легкой степени тяжести не удастся визуализировать травматический очаг на стандартных МР-изображениях. МРТ в режиме SWI является наиболее перспективным методом выявления причин развития посттравматических неврологических расстройств, в частности, когнитивной дисфункции вследствие лЧМТ [177,296]. Показано, что лЧМТ может проявляться на SWI-изображениях структурными повреждениями мозга, такими как микрокровоизлияния, что положительно коррелирует с выраженностью и длительностью симптоматики [344,477]. Так, при сотрясении головного мозга на изображениях SWI в 9,5% случаев выявляются паравентрикулярно расположенные очаги травматических микрокровоизлияний размерами до 3-6 мм³ [103,275]. В частности, наличие микрогеморрагий в лобной, теменной или височной долях мозга сопровождается частым развитием депрессии в течение года после лЧМТ [492]. Полученные данные поднимают вопрос о методологии постановки диагноза «сотрясение головного мозга».

В настоящее время сотрясение головного мозга уже рассматривается отдельными авторами как легкая форма ДАП [159,306], которая предусматривает наличие микроструктурных изменений в различных отделах головного мозга. С учетом этого целесообразно рассматривать полученные данные как морфологические признаки ДАП [103]. Однако, несмотря на растущее число доказательств наличия признаков ДАП при лЧМТ, в современной классификации в ее состав включены лишь сотрясение и ушиб мозга легкой степени, тогда как ДАП до сих пор отсутствует как форма легкой травмы мозга.

Появляется все больше данных, что использование продвинутых режимов, таких как диффузионно-взвешенные изображения (DWI) (для выявления интра- и экстраклеточного отека, негеморрагических очагов), T2* и SWI/SWAN (для выявления кровоизлияний) дает большое преимущество в оценке тяжести и прогнозировании течения и исходов при средней и тяжелой травме мозга, в частности при ДАП [215,286]. При сЧМТ выявленные на МРТ каудально расположенные очаги поражения коррелируют с большей тяжестью и худшим долгосрочным нейрокогнитивным исходом [273]. Показано, что максимальное значение ВЧД коррелирует с количеством геморрагических очагов на T2*GRE у пациентов с ДАП [505]. Количество DWI-поражений в таламусе, базальных ганглиях и внутренней капсуле и количество SWI-поражений в среднем мозге достоверно коррелировали с исходом тяжелого ДАП [106]. Количество и объем SWI-очагов при ЧМТ коррелируют со степенью неврологической инвалидизации и выраженностью нарушений интеллекта, памяти и внимания [287]. Есть данные об отрицательной корреляции между количеством геморрагических очагов, выявленных при SWI, и оценкой по ШКГ [265]. Поражения на DWI в центральной покрывочной области и области черной субстанции ассоциированы с повышенным ВЧД [107]. В нашем исследовании, проведенном на 37 пациентах с ДАП, показано, что повреждение мозга, выявленное в режиме SWAN, в проекции дофаминергической структуры (substantia nigra) и холинергической структуры (nucleus basalis области Meynert) чаще встречалось у пациентов с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и было связано с большей продолжительностью этого нарушения [1].

Таким образом, вышеприведенные данные указывают на высокую

значимость протокола SWI для установления правильного диагноза в остром периоде при любой тяжести ЧМТ. В отдельных случаях данные, полученные с использованием режима SWI, способны изменить представление о тяжести травмы и, соответственно, изменить тактику лечения и реабилитации. В ряде случаев удастся выявить морфологические основы развития отдаленных последствий лЧМТ в виде когнитивных и эмоционально-волевых расстройств [103].

Однако, существуют ограничения, о которых необходимо помнить при интерпретации данных, полученных с помощью режима SWI. Появившиеся рентгенологические [265,307] и гистопатологические [218,265] данные свидетельствуют о том, что повреждение микрососудов с образованием микрокровоизлияния может происходить в отсутствие аксонального повреждения. Кроме того, при SWI невозможно точно определить степень повреждения нейронов или аксонов, вызванного микрогеморрагиями, особенно в стволе мозга, где одиночное микрокровоизлияние может травмировать как локальные тела клеток нейронов, так и аксоны, проецирующиеся от удаленных регионов ствола мозга. Выявлению травматических микрокровоизлияний с помощью SWI также могут мешать артефакты восприимчивости на границах воздух-ткань, например, у основания черепа. В совокупности эти недостатки SWI подчеркивают необходимость использования дополнительных методов визуализации, таких как диффузионно-тензорная МРТ, для количественной оценки тяжести аксонального повреждения у отдельных пациентов с ЧМТ [307,387].

1.5.2 Диффузионно-тензорная МРТ при ЧМТ

В ряду повреждений при ДАП 80% составляют микроскопические, или негеморрагические, повреждения, и примерно 50% негеморрагических повреждений с течением времени исчезают [177,315]. По оценкам, в человеческом мозге насчитывается не менее 10 млрд. клеток мозга, а обычная МРТ головного мозга состоит примерно из 300 000 вокселей. Исходя из этих двух величин, каждый воксель на МРТ-скане мозга определяет состояние примерно 30 000 нейронов. При таком низком разрешении обычной МРТ головного мозга невозможно отразить повреждение относительно небольшого числа клеток мозга [296].

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), недавно появившийся метод визуализации, обладает важным преимуществом, поскольку позволяет выявить микроструктурные нарушения белого вещества мозга. ДТ-МРТ позволяет улучшить оценку целостности белого вещества головного мозга благодаря способности получать изображения характеристик диффузии воды, которые оцениваются по различным параметрам, таким как фракционная анизотропия (ФА), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и объем тракта [136,375]. Было показано, что ДТ-МРТ обладает более высокой чувствительностью для выявления повреждений при ДАП, чем обычная МРТ головного мозга [153,263].

Разработка диффузионной тензорной трактографии (ДТТ), являющейся производной ДТ-МРТ, Мори, Джонсом, Бассером, и другими специалистами в конце 1990-х годов [137,308] дала возможность *in vivo* провести трехмерный (3D) анализ связей белого вещества мозга человека. Преимущество ДТТ перед ДТ-МРТ заключается в том, что характеристики всего нейронного тракта могут быть определены путем изучения его параметров и анализа реконструированной трехмерной конфигурации тракта, что заметно улучшает выявление места и протяженности ДАП в исследуемых трактах [263,296]. Об актуальности исследований проводящих путей мозга человека в норме и патологии свидетельствуют стартовавшие беспрецедентные по масштабу высокотехнологического обеспечения и объему финансирования проекты Human Brain Connectom в США и Human Brain Project в странах Евросоюза [133,474].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) широко используется в исследованиях ЧМТ для получения количественных показателей микроструктурных изменений в результате ДАП и для связи этих показателей с клиническим исходом [274,352]. Наиболее распространенными показателями являются фракционная анизотропия (ФА) и средняя диффузия, которые обладают высокой чувствительностью к изменениям белого вещества [168]. Снижение ФА, измеренное в подостром периоде в белом веществе у пациентов с ТАП, ассоциируется с плохим отдаленным прогнозом [168]. Травматическое повреждение аксонов уменьшает направленность региональной диффузии воды в белом веществе, что приводит к снижению региональной ФА. В то же время аксональное повреждение приводит к увеличению средней диффузии воды в белом

веществе, поскольку она становится менее ограниченной [121]. Подобный контрастный паттерн низкой ФА и высокой средней диффузии воспроизводится во многочисленных исследованиях пациентов в подострой стадии ЧМТ [145,386,490].

На показатели, полученные с помощью ДТ-МРТ, влияют многие биологические факторы - от микроструктурного окружения (непрямые аксоны, внеклеточный матрикс и экстранейрональные клетки) до пересечения волокон, что обуславливает высокую чувствительность и низкую специфичность в отношении микроструктурных изменений, вызванных травмой. Полученные данные свидетельствуют о том, что как диффузное микроструктурное повреждение всего мозга, так и преимущественное повреждение глубоких структур мозга связаны с длительностью посттравматической амнезии вследствие тЧМТ.

На модели диффузного аксонального повреждения ранее были показаны закономерности многомерного расщепления мозга с нарастающей дегенерацией комиссуральных, ассоциативных и проекционных (кортикоспинальных) проводящих путей мозга [74,514]. Совершенствование методов ДТ-МРТ для индивидуальной оценки целостности структурных сетей в срединных и задних отделах мозга, охватывающих сети как бодрствования, так и сознания [204,333,476], представляет собой перспективный вариант биомаркера, способного прогнозировать восстановление сознания после тЧМТ.

На самом базовом уровне обеспечения сознания находится восходящая ретикулярная активирующая система (ВРАС), поддерживающая бодрствование и суточный ритм. Изменения ДТИ в субтенториальной части мозга и срединных отделах среднего мозга являются не только признаком тяжести ТАП, согласно гипотезе Оммая-Дженерелли, но и дополнительным признаком повреждения нейрональных связей, обеспечивающих сознание [121]. Предполагается, что повреждение восходящих связей ВРАС и спинального афферентного соматосенсорного пути к ядрам таламуса является фоновым механизмом снижения возбуждающих импульсов базальных отделов переднего мозга, наблюдающегося при нарушении уровня сознания после ЧМТ [254,434]. Эта теория подтверждена несколькими исследованиями, в том числе работой Newcombe и соавт., в которой параметры ДТИ серого и белого вещества глубинных отделов мозга позволяли дифференцировать ЧМТ легкой и средней степеней тяжести [386].

В то же время МР-трактографии волокон ВРАС уделяется сравнительно немного внимания, главным образом, ввиду сложности визуализации тонких пересекающихся волокон ретикулярной формации (РетФор). Впервые работа по визуализации волокон ВРАС с помощью МРТ была опубликована американскими исследователями в 2012 году на трех взрослых добровольцах, двое из которых были кадаверными [219]. Они использовали детерминистический метод трактографии с применением модели диффузии с высоким угловым разрешением и использованием алгоритма разложения по сферическим функциям (Constrained Spherical Deconvolution-High Angular Resolution Diffusion Imaging, CSD-HARDI) на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Преимуществом данного метода является возможность визуализации двух и более аксональных пучков, пересекающихся в различных направлениях.

Методы, моделирующие несколько направлений волокон в одном вокселе, имеют существенное методологическое преимущество перед ДТТ, поскольку позволяют выявлять пересекающиеся волокна. В ДТТ для представления основного направления диффузии в каждом вокселе используется один тензор. Такая однотензорная модель диффузии воды недостаточно полно характеризует микроструктуру ткани в областях мозга со сложной архитектурой пересекающихся волокон, где множество различных векторов диффузии воды усредняются в единый тензор, который неточно отражает разнонаправленную природу структуры основной ткани [494]. Хотя в настоящее время нет единого мнения относительно терминологии, используемой для описания этой обширной группы сложных методов диффузионного анализа, далее будет использован общий термин "диффузионная визуализация с высоким угловым разрешением" (HARDI), соответствующий номенклатуре, приведенной в обзоре Хесса и Мукерджи [281]. Общепринятые стандарты получения данных для HARDI на сегодняшний день не установлены [219].

Применение HARDI-трактографии показало большие перспективы для углубления понимания патофизиологии ЧМТ и механизмов посттравматического восстановления. Было показано, что HARDI-трактография позволяет обнаруживать повреждения отдельных путей ВРАС *ex vivo* [218] и *in vivo* у пациентов тЧМТ [448].

В настоящее время проводятся попытки использовать данные МР-трактографии на уровне ствола мозга для подбора персонализированной фармакотерапии нейромодуляторными препаратами пациентам с тЧМТ для ускорения восстановления сознания [217], поскольку раннее восстановление сознания в отделении интенсивной терапии является сильным предиктором долгосрочного исхода [178,229]. Основанием для этого служит то, что компоненты ВРАС после тЧМТ могут оставаться частично сохранными и, следовательно, служить терапевтическими мишенями [220]. Степень функционального разобщения в нейромедиаторных цепях варьирует в зависимости от тяжести и характера травмы [211,237]. Подобные данные позволят в будущем выявлять потенциальные мишени для направленной терапевтической нейромедиаторной нейромодуляции у пациентов с бессознательными состояниями вследствие тЧМТ, в частности дофаминергическими препаратами, как в запланированном недавно исследовании метилфенидата [217].

Важно подчеркнуть, что даже при улучшенном разрешении для обнаружения пересекающихся волокон методы HARDI-трактографии все еще подвержены ошибкам, связанным с неопределенностью в местах пересечения волокон. То, что в алгоритм трактографии HARDI включены разнонаправленные диффузионные данные, не означает, что тракты, проходящие через каждый воксель, обязательно движутся в анатомически правильном направлении. Таким образом, в любом детерминированном анализе трактографии присутствует неопределенность, которая может исказить результаты исследования. Поскольку реконструкция аксональных путей с помощью HARDI зависит от межвоксельной когерентности направленной диффузии воды, то локальный внутриклеточный или внеклеточный отек может привести к видимому нарушению тракта, даже если лежащие в его основе аксоны структурно не повреждены [448]. Существенным достижением в анализе трактографии, позволяющим минимизировать этот фактор, стала разработка Беренсом и коллегами в 2003 г. вероятностной трактографии [142]. Вероятностная модель, которая может применяться как к данным диффузионного тензора, так и к данным HARDI, направлена на учет неопределенности в направлении волокон в каждом вокселе [219].

1.5.3 Диффузионно-куртозисная трактография (ДКТ)

ДКТ - перспективный метод диффузионной визуализации, расширяющий возможности ДТИ за счет количественной оценки негауссовой модели диффузии воды, которая более характерна для биологических тканей. Этот метод лучше отражает диффузию в биологических тканях, особенно в областях мозга с высокой неоднородностью ткани, таких как серое вещество [257]. Термин "куртозис" (К) используется для отражения отклонения от гауссова распределения. В настоящее время ДКИ включает такие параметры, как средний куртозис (МК), радиальный куртозис (RK) и осевой куртозис (AK), средняя диффузия (MD) [202].

В целом, опубликовано немного работ по использованию ДКИ у пациентов с лЧМТ [267,330]. В этих исследованиях отмечено снижение МК и увеличение АК в белом веществе и таламусе по сравнению со здоровыми людьми в остром, подостром (в течение 1 месяца) и хроническом (≥ 6 месяцев) периоде лЧМТ, причем различия на ДКИ выявлялись в отсутствие нарушений на ДТИ. Особенно интересны данные о более низком уровне МК в таламусе, что согласуется с результатами исследований среднетяжелой и тяжелой ЧМТ [119,362]. Учитывая наличие у таламуса реципрокных связей со всей корой головного мозга, его дальнейшее изучение может играть важную роль в понимании патологии лЧМТ и прогнозировании ее исхода [266].

Интересно, что значения куртозиса, измеренные вокруг очагов посттравматической энцефаломалиции, существенно различались, в группах эпилептиков и неэпилептиков. Величина МК зависит от сложности структуры интересующей области: чем сложнее структура, тем значительнее аномальное распределение молекул воды и больше соответствующий МК [522]. Периферическая глиальная пролиферация, дегенерация нейронов, атрофия и апоптоз приводят к снижению сложности мозговой ткани и, соответственно, к снижению значения МК [342].

1.5.4 Магнитно-резонансная спектроскопия при ЧМТ

Применение протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) в остром периоде травмы позволяет визуализировать и количественно определить изменения биохимических процессов в тканях головного мозга *in vivo* как

отражение прямого травматического повреждения, нейровоспаления или отека. МРС является не только инструментом оценки наличия и степени повреждения в остром периоде, но также может использоваться в качестве предиктора будущих исходов. В подострый период она позволяет выявить сохраняющиеся метаболические нарушения, которые лежат в основе стойкого функционального дефицита [472].

У взрослых пациентов с ЧМТ различной степени тяжести были выявлены распространенные изменения Cho и/или NAA во всем мозге, которые коррелировали с тяжестью травмы, неврологической симптоматикой, нейропсихологическим исходом [260,320], исходом по ШИГ через 3 месяца после травмы [356]. Снижение уровня NAA/Cho в базальных ганглиях в остром и более поздних периодах коррелировали с нейропсихологическими показателями скорости психомоторного ответа, моторного сканирования и внимания [127]. Повышение уровня Cho [360], mI [128] и Glx [247,248,439] было связано с плохим исходом. Появление на МРС лактат-липидного комплекса после тЧМТ ассоциируется с наихудшим исходом [395]. МРС часто выявляет посттравматические нарушения в мозге даже в тех случаях, когда обычная нейровизуализация выглядит нормальной [285,320].

Исследования прогностической ценности МРС при лЧМТ в основном сосредоточены на травмах, полученных в юности при занятиях спортом. В двух исследованиях МРС в детской популяции серийные спектры собирались в разных временных точках (72 ч и менее, 14 дней и после восстановления симптомов), и никаких метаболических отклонений не наблюдалось, симптомы прошли, а когнитивные функции нормализовались к 14-му дню [361]. С другой стороны, в группе с сохраняющейся симптоматикой наблюдалось снижение NAA/Cr и NAA/Cho [134]. У взрослых спортсменов отмечалось снижение соотношения NAA/Cr в течение 30 дней после травмы с умеренным восстановлением к 15-му дню [481]. Более высокие уровни Cr белого вещества в раннем подостром периоде (<1 мес) были связаны с нарушениями исполнительных функций и эмоциональными расстройствами [248]. При более поздней оценке подострого (> 1 мес) и хронического (> 6 мес) периодов выявлено снижение уровня Cho/Cr в таламусе и centrum semiovale, что коррелировало с когнитивными показателями распознавания

и памятью [251]. В целом, наличие отклонений в МРС, свидетельствовали о развитии в дальнейшем грубого неврологического дефицита и когнитивных нарушений.

Методика МРС основана на явлении «химического сдвига» резонансных частот Лармора различных метаболитов мозга, таких как холин (Cho), креатин (Cr), N-ацетиласпартат (NAA), лактат (La), липиды (Lip), инозитол (Ins), глутамат и глутамин (Glx) с вычислением их концентраций согласно интенсивности сигналов спектра – площади под кривой, образующей пик [501]. МРС может производиться на одновоксельной, а также 2D и 3D мультивоксельной технологии химического сдвига. Одновоксельная спектроскопия имеет большее соотношение сигнал/шум, что делает ее более надежной, однако в данном случае локализация и объем зоны интереса имеет ключевое значение [501]. Мультивоксельная (Chemical shift imaging) технология позволяет изучать гораздо большую область интереса с включением в нее не только зоны патологии, но и перифокального и даже отдаленного вещества мозга. Главным преимуществом 3D-метода над 2D-мультивоксельной МРС является возможность наложения цветных карт метаболитов или их соотношений на достаточно большой по размерам объем мозга, включающий не только зону измененного мозгового вещества, но даже противоположное полушарие, причем на разных анатомических уровнях [96]. Развитие мультивоксельной спектроскопии также позволяет исследовать распределение концентраций метаболитов на большей нейроанатомической территории.

Пик Cr представляет собой совокупность пиков самого креатина и его фосфорилированной формы фосфокреатина (PCr), последний может быстро отдавать фосфатную группу для образования молекулы АТФ из АДФ. Считается, что пик Cr показывает уровень обмена веществ в тканях мозга [170]. В норме уровень Cr варьирует в гораздо меньшей степени, чем уровни других определяемых с помощью МРС метаболитов, в большинстве исследований показано, что его уровни мало изменяются после травмы мозга, поэтому часто используется как внутренний стандарт для расчета степени изменения их уровней [457]. Однако, при анализе и интерпретации соотношений метаболитов с использованием Cr как стандарта следует помнить о его возможных колебаниях в ряде случаев. В

современном мета-анализе использования одновоксельной МРС при ЧМТ, включавшем 24 исследования с оценкой Cr было показано, что единственным значимым фактором для изменения его уровня является время от момента травмы: он увеличивается сразу после травмы, а затем снижается до уровня контрольных значений [310].

Пик NAA является самым крупным пиком на спектрограмме здоровой мозговой ткани, и представляет собой совокупность самого NAA и его продукта N-ацетиласпартилглутамата (NAAG), слабый пик которого не позволяет отдифференцировать его от основного пика NAA. Тем не менее, NAAG является наиболее концентрированным пептидом в мозге, поэтому его вклад в пик NAA может достигать 15-25% [414]. Снижение NAA при различной патологии мозга может приводить к одномоментному снижению NAAG, однако в ряде случаев снижение NAA может быть недооценено из-за стабилизации уровня NAAG [305].

Роль NAA в нейрохимии мозга еще недостаточно хорошо изучена, но в основном связана с работой митохондрий и выработкой АТФ [138]. NAA обнаруживается преимущественно в нейронах, поэтому является маркером сохранности нейрональной ткани. Он транспортируется по аксонам и выделяется в синаптическую щель, где захватывается олигодендроцитами и метаболизируется в аспартат и ацетат [248]. Уксусная кислота из NAA впоследствии встраивается в миелин, участвуя в синтезе липидов миелиновой оболочки. Метаболический стресс может приводить к уменьшению синтеза и увеличению гидролиза NAA с целью высвобождения достаточного количества ацетата, необходимого для восстановления миелинового волокна. Среди других функций NAA описывается его участие в процессах осморегуляции [374].

Использование протонной МРС для определения уровня NAA в очаге травмы или в отдаленных регионах мозга имеет определенный клинический смысл [157], основываясь на упрощенной гипотезе, что в белом веществе падение уровня NAA определяет степень диффузного аксонального повреждения, а в сером веществе – степень дисфункции или гибели нейронов. При ЧМТ средней и тяжелой степени снижение уровня NAA, как локально, так и во всем мозге, коррелирует с исходами во многих исследованиях [245,320,360]. Так, в одном исследовании было показано, что уровень NAA/Cr в белом веществе лобно-теменной области был снижен и

коррелировал со ШКТГ на момент поступления и исходом по ШИГ через 3 месяца [175]. В другой работе значение коэффициента NAA/Cho значимо отличалось у пациентов, восстановивших и невосстановивших сознание [419]. Ряд работ подтверждают данные о корреляции между исходом ЧМТ и значениями NAA/Cr в сером и белом веществе теменно-затылочной [426], лобной [245] долей, валике мозолистого тела [446], таламусе [479], мосте [166] или вокселе, включающем мозолистое тело, белое вещество и часть полушарной коры [356]. В целом, NAA в белом веществе снижается как в остром, так и в подостром периоде травмы, при этом вторично обнаруживается увеличение Cho [321]. Эти нарушения, по-видимому, усиливаются по мере увеличения тяжести травмы [245].

Продольные исследования показали, что уровень NAA динамичен после травмы - NAA остается низким у пациентов с плохим восстановлением, что свидетельствует о гибели нейронов, и восстанавливается у пациентов с хорошим исходом, что свидетельствует о восстановлении митохондриальной функции и/или восстановлении функции нейронов [245,284].

При средней и легкой травме, если она не осложняется в дальнейшем гипоксией и гипоперфузией, восстановление уровня NAA может происходить в течение нескольких дней или месяцев [442]. При тяжелой травме необратимые изменения в нейронах ведут, как правило, к дальнейшему снижению нейрональной популяции и как следствие падению или стабилизации низкого уровня NAA. В отдаленном периоде травмы восстановление пика NAA ассоциировано с хорошим, а сохраняющееся снижение – с плохим неврологическим исходом [440]. В целом, измерение NAA с помощью протонной МРС в подкорковом белом веществе и мозолистом теле может иметь прогностическое значение при ЧМТ, поскольку степень снижения NAA/ NAA+Cho+Cr [356], NAA/Cr [33,245], NAA/Cho [440] коррелирует с исходом травмы. Показано, что восстановление уровня NAA в таламусах у пациентов с ЧМТ ассоциировано с хорошим исходом [503]. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты метода, описаны пациенты, у которых при нормальных данных стандартного МРТ и МР-спектроскопии развивались неблагоприятные исходы [495].

В современном мета-анализе использования одновоксельной МРС при ЧМТ, включавшем 62 исследования с оценкой NAA выявлено, что снижение его уровня

отмечается при любой тяжести травмы, за исключением субклинической; значимое снижение отмечается в лобной, теменной, теменно-затылочной долях и мозолистом теле; уровень снижения наиболее высокий в старшей возрастной группе и в острой стадии ЧМТ, большее снижение отмечалось при относительных (к креатину), чем при абсолютных его значениях [310]. В анализе 43 пациентов с тЧМТ, которые не могли выполнять простые команды, МРС, проведенная в среднем через 24 дня после травмы, позволяла прогнозировать функциональный исход через 1 год. В частности, соотношение NAA/Cr в мосте, таламусе и инсule предсказывало неблагоприятный исход через 1 год с чувствительностью 75% и специфичностью 75%. Когда соотношения этих метаболитов МРС были объединены с ДТИ-измерениями супратенториальной ФА, совокупное прогностическое значение МРС и ДТИ для неблагоприятного исхода увеличилось до 86% чувствительности и 97% специфичности [475].

Пик Cho формируется из холина, фосфохолина и глицерофосфохолина [201]. Cho – предшественник нейромедиатора ацетилхолина и фосфолипидов, входящих в состав клеточной мембраны. Его повышение свидетельствует о повреждении клеточной мембраны при травме [170]. В хронической стадии тЧМТ часто сохраняются высокие уровни Cho/Cr и низкие уровни NAA/Cho [246], что может коррелировать с клиническим состоянием на момент измерения. Cho может потенциально использоваться как прогностический маркер при ЧМТ. Так, его повышение в затылочной коре и белом веществе теменной доли в течение первой недели после тЧМТ (42 пациента) позволяет прогнозировать исход травмы с вероятностью 94% (в комбинации с измерением Glx) [439]. Однако, в другом исследовании, где уровень Cho измерялся на 2-3 сутки (10 пациентов), такой связи с исходом обнаружено не было [356]. Таким образом, отсроченная оценка уровня Cho лучше коррелирует с исходом травмы [245], что, вероятно, обусловлено его ассоциацией с процессами активного нейровоспаления, приводящими к дальнейшему, посттравматическому, повреждению мембран клеток [226]. В таком случае, проведение МРС в эти сроки может использоваться для определения риска нейровоспаления с целью обоснования выбора противовоспалительной терапии [279] в рамках развивающегося в настоящее время персонализированного подхода к лечению пациентов с тяжелой ЧМТ. В современном мета-анализе использования

одновоксельной МРС при ЧМТ, включавшем 49 исследований с оценкой Cho было показано, что значимое его снижение отмечается в теменной, теменно-затылочной и затылочной долях мозга и в мозолистом теле. Тяжесть травмы также имела значение для уровня Cho, однако статистическая значимость была достигнута только между средней и тяжелой травмой. Повышение его уровня отмечалось преимущественно в подострой и хронической стадии травматической болезни мозга, но не в острейшей и острой. В молодой популяции различия уровней Cho были наиболее значительными [310].

Глутамат (Glu) и глутамин (Gln) – аминокислоты, которые в избытке присутствуют в веществе головного мозга. Из-за сильной схожести молекулярных структур Glu и Gln, их спектрограммы трудно разграничить при *in vivo* МРС [2.04–2.35 и 2.12–2.46 ppm соответственно [201], поэтому в настоящем исследовании они представлены в одном пике (Glx). Глутамат – основной возбуждающий нейротрансмиттер мозга, он хранится в везикулах нервных окончаний возбуждающих нейронов. После высвобождения глутамат захватывается глиальной тканью и метаболизируется в глутамин, который возвращается обратно в терминаль нейрона, формируя так называемый глутамин-глутаматный цикл [241].

Таким образом, появляется все больше свидетельств, что МРС повышает диагностические возможности и позволяет улучшить прогнозирование течения и исхода, особенно при лЧМТ, когда другие режимы МРТ нечувствительны [472]. МРС включена в уровень 2 руководства Common Data Element [270].

Ряд факторов затрудняют обобщение результатов МРС при ЧМТ: использование соотношений метаболитов и различия 1) в областях интереса (ROI); 2) в чувствительности измерений; 3) в возрасте исследуемой популяции; 4) в тяжести и типе травмы; 5) в сроках на момент МРС-исследования. Учитывая гетерогенность травмы, вариабельность метода оценки и локализации измерений внутри мозга, неудивительно, что результаты МРС-исследований не всегда совпадают, даже если пациенты обследовались в одинаковые сроки после ЧМТ.

1.6 Молекулярно-генетические биомаркеры течения и исхода ЧМТ

Одним из ключевых факторов может являться генетический профиль, который оказывает влияние на исход заболевания путем модуляции

предтравматического резерва, механизмов вторичного повреждения и восстановления нейронов и/или активации нейродегенеративных процессов [198]. Генетические биомаркеры могут потенциально предсказывать риски осложнений и благоприятного исхода ЧМТ, а также развитие ранних и поздних посттравматических расстройств. Например, редкие, но высокопенетрантные аллели гена *CACNA1A* вызывают внезапное фульминантное развитие диффузного отека головного мозга в ответ на повторную незначительную травму головы [325].

В многочисленных исследованиях ассоциаций генов-кандидатов [366,516] изучался вопрос о том, могут ли более распространенные аллельные варианты различных генов влиять на исходы ЧМТ. На сегодняшний день генетические исследования прогноза ЧМТ не выходят за рамки изучения отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), за исключением недавно опубликованного мета-анализа геномной ассоциации (GWAS), в котором были выявлены два значимых маркера риска при сотрясении мозга [319]. Кроме того, в ряде исследований применялась полигенная оценка риска (PRS) [502], чтобы определить, могут ли геномные показатели уязвимости к другим расстройствам или признакам оказывать влияние на прогноз ЧМТ. В выборке военнослужащих США показатель PRS достоверно ассоциировался с прогрессирующими когнитивными/эмоциональными постконтузионными симптомами [411]. Эти результаты служат доказательством концепции, что генетические биомаркеры могут пролить свет на прогноз ЧМТ, хотя широкое использование PRS требует дальнейшей доработки. В данном разделе будет описана связь между различными SNP и общим исходом ЧМТ, оцененным по ШИГ или рШИГ, а также ассоциацию SNP на развитие ряда основных последствий и осложнений.

Генетические факторы, которые способны оказывать влияние на течение и исход ЧМТ, разделяют на несколько основных групп: 1) полиморфизмы гена аполипопротеина E; 2) полиморфизмы генов, ассоциированные с репарацией и гибелью нейронов (мозгового нейротрофического фактора – BDNF; кальций-связывающего белка S100 β ; белка апоптоза p53; тау-белка); 3) полиморфизмы генов, ассоциированные с ГЭБ и отеком головного мозга (транспортёров АТФ-связывающих кассет); 4) полиморфизмы генов, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией (рецепторов аденозина); 5) полиморфизмы,

связанные с нейротрансммиттерами (катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)); 6) полиморфизмы, влияющие на воспалительные цитокины [3,78,79,258,500,516].

1.6.1 Полиморфизмы гена аполипопротеина Е

Влиянию генетических вариаций аполипопротеина-Е (АРОЕ) на исход ЧМТ посвящен наибольший объем литературы, что свидетельствует о потенциально значимом, но противоречивом влиянии этих полиморфизмов [335,393,519]. Выявлены три распространенных аллеля гена АРОЕ - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, которые кодируют изоформы белка Е2, Е3 и Е4 соответственно. Аллель $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е (АРОЕ), который обеспечивает липидный транспорт и восстановление клеток, наиболее сильно ассоциируется с плохим исходом ЧМТ по данным многочисленных исследований. Связь между $\epsilon 4$ АРОЕ и общим исходом впервые была выявлена Teasdale и соавт. в 1997 г. в исследовании 93 пациентов с ЧМТ, она сохранялась даже при учете возраста, ШКГ и данных КТ при поступлении [465].

С тех пор было проведено четыре независимых друг от друга мета-анализа, обобщающих весь массив литературы, два из которых были проведены за последние 5 лет [314,366,519]. В 2008 г. Zhou и соавт. опубликовали мета-анализ 14 когортных исследований, включавших 2527 пациентов, и обнаружили, что хотя аллель АРОЕ $\epsilon 4$ не связан с исходной тяжестью травмы, он достоверно ассоциирован с плохими исходами (ШИГ 1-3 или рШИГ 1-4) через 6 месяцев после травмы (RR = 1,36; 95% CI, 1,04-1,78) [521]. Эта работа была расширена в 2014 г. Zeng и соавт. в мета-анализе 13 когортных исследований с участием 2276 пациентов с ЧМТ, который показал, что аллель АРОЕ $\epsilon 4$ связан с плохим прогнозом (OR = 0,68; 95%CI 0,48-0,96). Более того, анализ по подгруппам показал, что эта ассоциация присутствует преимущественно у пациентов с тЧМТ (OR = 0,43; 95%CI 0,21-0,87), не характерна для пациентов с ЧМТ легкой и средней степеней тяжести. Также ассоциация может быть справедлива не для всех этнических групп, а лишь для азиатской популяции (OR = 0,46; 95%CI 0,21-0,99), тогда как для европейской ассоциация статистически незначима (OR = 0,75; 95%CI 0,53-1,08) [519]. В 2016 г. Kassam и соавт. опубликовали метаанализ 6 исследований, включавших 358 случаев детской (от 3 до 18 лет) травмы, в которых изучалась связь наличия аллеля АРОЕ $\epsilon 4$ с плохим исходом (оценка GOS 1-3 балла или GOSE 1- 4 балла). Было

установлено, что вероятность плохого исхода через 6 месяцев после травмы у лиц с аллелем APOE ε4 значительно выше (OR = 2,36; 95%CI 1,26-4,42) [314]. Недавно McFadyen и соавт. (2021г) опубликовали метаанализ 14 исследований и 2 когорт неопубликованных данных общим числом 2593 человека и обнаружили более высокую вероятность благоприятного исхода ЧМТ у лиц, не обладающих аллелем APOE ε4, по сравнению с гомозиготами и носителями (OR = 1,39; 95%CI 1,05-1,84) [366]. В исследовании 2015 года, включавшем 150 пациентов с ЧМТ, показано отсутствие связи между аллелем ε4 и неблагоприятными исходами [509]. По другим данным у лиц с аллелем ε4 в 10 раз выше вероятность развития деменции, высокий риск ухудшения вербальной памяти через 6 месяцев после ЧМТ [511].

Таким образом, большинство публикаций указывают на тесную связь между плохим исходом травмы и наличием аллеля APOE ε4. Преобладает мнение, что нейрохимический механизм токсического действия аллеля APOE ε4 обусловлен изменением третичной структуры аполипопротеина E в результате аминокислотной замены, обнаруженной в варианте E4. Такое изменение третичной структуры приводит к аномальному лизису белка в эндоплазматическом ретикулуме с последующим высвобождением нейротоксичных побочных продуктов, нарушающих функции митохондрий и цитоскелета [366].

1.6.2 Полиморфизмы, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией

Баланс митохондриальной активности является одним из ключевых факторов прогрессирования вторичных повреждений после ЧМТ [508]. Значимая роль митохондриально-ассоциированных полиморфизмов в исходе ЧМТ была показана в трех исследованиях [162,181,283].

В плане прогнозирования исходов ЧМТ также изучаются гены, кодирующие рецепторы аденозина (ADORA), способные косвенно изменять митохондриальную функцию через связь с ролью АТФ. Аденозин — нуклеозид, состоящий из аденина, соединенного с рибозой гликозидной связью, входит в состав ряда ферментов, АТФ и нуклеиновых кислот, играет важную роль в биохимических процессах передачи энергии (АТФ и АДФ) и внутриклеточном сигналинге (цАМФ) [383]. Он также является ингибиторным нейротрансмиттером в мозге. В синаптической щели экто-

АТФазы расщепляют некоторую долю АТФ, образуя аденозин. Он через рецепторы A1 активирует К-каналы, гиперполяризируя мембрану нейрона. Также АТФ через белок P2X7 опосредует выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 и АТФ. TNF α активирует в нейронах фактор NFkB (ядерный фактор каппа В), вследствие повышается восприимчивость нейронов к аденозину (чувствительность рецепторов A1). Активация его рецепторов типа A2A вызывает широкий спектр противовоспалительных ответов [276]. Полагают, что он играет роль в стимуляции сна и подавлении бодрости, поскольку его концентрация увеличивается во время продолжительного бодрствования организма и уменьшается во время последующего сна [288].

Уровень аденозина повышается после ЧМТ, что, как полагают, является защитным механизмом против вторичного повреждения мозга при развитии гипоксии, ишемии или судорог. Аденозиновые A1-рецепторы (A1AR) расположены на нейронах в областях, предрасположенных к развитию эпилептической активности вследствие ЧМТ (в гиппокампе, коре головного мозга), и пространственно связаны с NMDA-рецепторами [203]. Связывание аденозина с A1AR модулирует ионную проводимость в мембране нейрона, ограничивая эксайтотоксичность [428]. Активация A1AR является ключевым локальным регулятором высвобождения возбуждающих аминокислот (в том числе глутамата) при ишемии [120]. Таким образом, активация A1AR обеспечивает нейропротекторное действие аденозина.

В недавнем исследовании продемонстрировано, что активность A1 рецепторов является необходимым условием для гуанозин-опосредованного нейропротективного эффекта против потери мембранного потенциала митохондрий и массивного увеличения продукции активных форм кислорода, индуцированного ЧМТ [252]. Лечение гуанозином в экспериментальных моделях ЧМТ предотвращает долгосрочные изменения настроения (тревожность) и снижение памяти, что обусловлено активацией A1 аденозиновых рецепторов [209].

Многомерный анализ генетической вариабельности A1AR продемонстрировал ассоциацию генотипа rs3766553 AA с увеличением частоты ранних посттравматических судорог (ПТС). Напротив, генотип GG был связан с увеличением частоты поздних и отсроченных приступов. Многомерный анализ

rs10920573 выявил ассоциацию между генотипом СТ и увеличением частоты поздних ПТС. Анализ множественных генотипов риска показал, что вероятность позднего ПТС у лиц с обоими генотипами риска составляет 46,7%. Примерно 12,4% населения имеют оба генотипа риска для позднего и отсроченного начала ПТС [489]. Вероятный механизм развития ПТС связан со снижением синтеза аденозина в области посттравматического глиального рубца [231]. Важно отметить, что у мышей с нокаутом A1AR при ЧМТ в модели управляемого удара по коре головного мозга возникают ПТС, приводящие к летальному исходу [323].

Таким образом, данные о вариабельности рецептора A1 в восприимчивости к ПТС, пространственной близости A1AR к глутаматергическим рецепторам [203] и взаимосвязи между аденозином и глутаматом при ЧМТ у человека [425] указывают, что аденозин и его рецептор A1 играют важную роль в нивелировании эксайтотоксического повреждения мозга, а следовательно, можно предположить их влияние не только на развитие ПТС, но и общий исход травмы.

1.6.3 Полиморфизмы, ассоциированные с воспалительными цитокинами

Было установлено, что содержание нейровоспалительных цитокинов в ЦСЖ при острой ЧМТ ассоциировано с общими исходами, а их использование в качестве биомаркеров травмы мозга стало возможным благодаря церебральному микродиализу [471,517]. Это послужило стимулом к проведению в начале 2000-х годов работ по изучению ассоциаций между SNP генов воспалительных цитокинов и общими исходами ЧМТ [258].

В восьми исследованиях сообщалось о SNP цитокинов и их связи с общим исходом ЧМТ различной степени тяжести [189,197,272,371,445,460,480,493]. В четырех исследованиях рассматривались различные SNP интерлейкина (IL)-1 [197,460,480]. В двух из этих исследований изучалось влияние SNPs IL-1A [197,460], в одном исследовании - SNP IL-1B-3953 [480].

В трех исследованиях рассматривался SNP IL-6-174, и выводы относительно его влияния на исход заболевания были противоречивы. В одном исследовании не удалось зарегистрировать какой-либо ассоциации между SNP IL-6-174 и 6-месячной смертностью [371]. В двух других исследованиях сообщалось о значимых, но противоречивых ассоциациях между полиморфизмами IL-6 и общим

исходом заболевания. В одном исследовании было зафиксировано улучшение показателей ШИГ у гомозиготных носителей аллеля G [189], в другом - у носителей аллеля С (гомозигот или гетерозигот) [445]. Наконец, в одном исследовании оценивался SNP фактора некроза опухоли альфа (TNF α)-308. Результаты этого анализа показали, что носители TNF-308*2+ имеют худшие показатели ШИГ через 6 месяцев (OR, 1,63; 95% CI, 1,14-2,34) [493].

Следует отдельно отметить исследование Dalla Libera и соавт. (2011), в котором был повторно изучен SNP rs1800795 (G>C) гена IL-6, ассоциированный с уровнем IL-6, на 77 пациентов мужского пола с тЧМТ. Гомозиготный генотип G чаще встречался у выживших пациентов, чем у умерших (67% против 41%), и носители аллеля G также чаще встречались в группе выживших, чем в группе не выживших (81% против 65%; OR = 2,39; 95%CI 1,07-5,36) [198].

В одном из крупных геномных ассоциативных исследований исходов ЧМТ, проведенном примерно у 5000 пациентов [313], было выявлено, что 26% вариаций исходов могут быть обусловлены наследственными факторами, что вполне соответствует диапазону, наблюдаемому при распространенных неврологических заболеваниях с признанными генетическими ассоциациями. Хотя ни одно из исследований геномных ассоциаций не достигло общегеномной значимости, некоторые из них достигли статистических порогов, заслуживающих дальнейшего изучения. Тем не менее, в данном исследовании не удалось воспроизвести ни одного результата, полученного в ходе предыдущих исследований генов-кандидатов [366]. Невозможность повторить результаты других исследований генов-кандидатов вероятно связана с тем, что предыдущие сообщения были ложноположительными. Однако, возможно, наиболее важная роль исследований генов-кандидатов заключается в понимании патофизиологии заболевания.

1.7 Молекулярные биомаркеры плазмы крови при ЧМТ

Использование методов высокотехнологичной нейровизуализации и нейромониторинга ограничено экономическими и техническими трудностями и зачастую недоступно на первичных этапах оказания медицинской помощи. Данные факты приводят к поиску и внедрению иных методов диагностики и мониторинга течения ЧМТ, что в дальнейшем позволит повысить эффективность диагностики и

уменьшить количество вторичных поражений головного мозга. Исследование биохимических маркеров позволяет оценить тяжесть повреждения головного мозга у пострадавших с ЧМТ в любом стационаре непосредственно у постели больного, проводить диагностику в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, медикаментозной седации и случаях, когда выполнение КТ невозможно.

Большинство исследований молекулярных изменений при ЧМТ сосредоточены на диагностических биомаркерах крови при острой ЧМТ (до 12 часов), а прогнозированию развития ее последствий посвящены единичные исследования. Кандидаты на роль биомаркеров острой травмы - маркеры целостности ГЭБ, нейровоспаления, аксонального, нейронального, астроглиального и сосудистого повреждения [500]. Несмотря на то, что биомаркеры имеют большой потенциал для клинической диагностики лЧМТ [116,207], в настоящее время они не используются в рутинной клинической практике. Идеальный биомаркер повреждения головного мозга должен соответствовать следующим характеристикам: обладать хорошими биокинетическими свойствами, четко определяться в доступных средах организма в кратчайшие часы после травмы, коррелировать с тяжестью повреждения и исходом травмы, обладать высокой специфичностью, отражать динамику заболевания/повреждения и эффективность лечения, определяться с помощью широкодоступных методик [397].

Первыми и пока единственными биомаркерами, получившими одобрение Организации по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) при острой ЧМТ, являются глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и убиквитин-карбоксилтерминальная гидролаза L1 (UCH-L1) в тесте Banyan Trauma Indicator (BTI) [110].

UCH-L1 - нейрональный фермент, участвующий в цикле убиквитина, обнаруживается уже через 1 ч и достигает пика через 8 ч после ЧМТ (Ellis M.J., 2016). Его появление в системном кровотоке свидетельствует о повреждении нейронов и нарушении целостности ГЭБ [116]. Исследования показали, что панель BTI обладает высокой чувствительностью (Se) и отрицательной прогностической ценностью (NPV) для прогнозирования наличия острых травматических внутричерепных повреждений [139].

Панель BTI одобрена для выявления показаний к проведению

КТ у пациентов, получивших лЧМТ и сЧМТ, для диагностики травматических внутричерепных повреждений, которые могут потребовать нейрохирургического вмешательства.

S100 β - внутриклеточный кальций-связывающий белок, содержащийся в цитоплазме и ядре астроцитов и лейкоцитов, который регулирует кальциевый гомеостаз, пролиферацию глии, дифференцировку и апоптоз нейронов [377]. S100 β обладает высокой чувствительностью к ЧМТ и высокой отрицательной предсказательной ценностью (отсутствие повреждения по результатам томографии при отрицательном результате S100 β) - 99 - 100%, его уровни коррелируют с тяжестью травмы и ее исходом [470]. Высокое содержание белка S100 β в сыворотке в первые и третьи сутки после травмы и наличие выраженной дислокации мозга является критерием высокого риска летального исхода. Низкий уровень S100 β соответствует нормальным результатам КТ черепа при лЧМТ; у пациентов старше 65 лет, у пациентов, получающих антиагреганты, использование теста S100 β может снизить частоту выполнения КТ черепа в стационаре до 30% [466]. Однако, низкая специфичность (30-40%) у пациентов с политравмой и варьирование уровней у малолетних детей ограничивают его использование [116,407].

Нейрофиламенты (Nf) - группа белков, входящих в состав клеточного цитоскелета и промежуточных филаментов. NfL рассматриваются как перспективные прогностические биомаркеры ЧМТ [268,437]. Сывороточный NfL коррелирует со стойкими постконтузионными симптомами у хоккеистов, с исходной тяжестью травмы и 5-летними функциональными исходами, а также с визуализационными показателями атрофии и аксональной дегенерации [437].

Белок tau, известный также как ассоциированный с микротрубочками (MAP), играет роль в полимеризации микротрубочек при росте аксонов. При наличии повреждения микротрубочек уровни общего (t-tau) и/или фосфорилированного (p-tau) тау-белка может быть использован в качестве биомаркера ЧМТ [491].

NSE представляет собой фермент участвующий в процессах гликолиза, он содержится в телах нейронов, а также в эритроцитах [228], что является ограничивающим фактором при гемолизе, исследовании пациентов с сочетанной травмой. Высокие уровни NSE в течение 72 часов могут демонстрировать высокую предсказательную способность в отношении смертности [151,261,389,523].

В ряде исследований начато изучение сочетания биомаркеров ЧМТ [187,222,256,364]. Данные исследования подчеркивают потенциал мультимодального подхода для проведения будущих клинических испытаний с целью стратификации пациентов с ЧМТ.

В контексте новых, мало изученных на сегодняшний день биомаркеров крови, следует упомянуть белковые фрагменты деградации NMDAR, AMPAR и каинатных (KAR) рецепторов глутамата, которые обладают большой специфичностью к повреждению мозга ишемического (NMDAR) или травматического (AMPA) характера, а также преимущественно корковой (NMDA), подкорковой (AMPA) и стволовой локализации (KAR). В результате процессов глутаматной эксайтотоксичности, сопутствующих ЧМТ [114,456], происходит деградация различных подтипов глутаматных рецепторов [19]. Пептидные фрагменты этих рецепторов проникают в общий кровоток из мозга, являющегося «забарьерным» органом, и становятся мишенями для иммунной системы, что инициирует образование антител (АТ). Так, в крови можно обнаружить как фрагменты пептидов, так и АТ к ним [19,90,191].

Недавно было показано, что ионотропный тип глутаматных рецепторов (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовый рецептор [AMPA]) представляет собой биомаркер каскада нейротоксичности, лежащего в основе легкого повреждения мозга. [190,194]. Изучению данных биомаркеров при травме мозга посвящено немного исследований. Первое исследование AMPAR-пептида – продукта протеолитической деградации AMPA-рецептора, было проведено у 33 спортсменов, перенесших однократно или многократно лЧМТ. Значения AMPAR-пептида составили 0,05-0,40 нг/мл для контроля и 1,0-8,5 нг/мл для сотрясения мозга, Se составила 91% и Sp - 92%. У спортсменов с множественными сотрясениями мозга повышенные значения AMPAR-пептида (2,0-12,0 нг/мл) были ассоциированы с незначительными изменениями на МРТ [196].

В другом исследовании изучались АТ к субъединице GluR1 AMPA-рецепторов и субъединице NR2A NMDA-рецепторов глутамата в остром периоде (до 23 суток) у детей с ЧМТ различной тяжести и различными исходами [67]. В первые 10—15 дней происходил рост содержания АТ во всех группах пациентов, на протяжении всего периода наблюдения уровни АТ к NR2-пептиду была более

высокой, чем к GluR1 фрагменту рецепторов глутамата. Низкие уровни содержания АТ к фрагментам рецептора глутамата в 1-е сутки после тЧМТ являлся прогностически неблагоприятным признаком. Так, наименьшие уровни АТ к NR2-пептиду в 1-й день после травмы мозга были характерны для группы детей с летальными исходами [67]. Похожие результаты отмечались у пациентов с инсультами [192,193]. Высказано предположение, что увеличение концентрации АТ к фрагментам глутаматных рецепторов мозга может иметь двойственный характер: с одной стороны служить компенсаторной реакцией на повреждение, с другой — выполнять защитные функции [66,124]. Компенсаторные процессы направлены на блокаду рецепторов глутамата и снижение их гиперстимуляции за счет «прикрывания» антителами поверхности нейронов от разрушающих лигандов, или активации систем внутриклеточной сигнализации, связанных с развитием компенсаторно-приспособительных реакций [91,124]. В отдаленные сроки после ЧМТ у пациентов с неблагоприятным исходом наблюдались повторный подъем и волнообразное повышение концентрации АТ. Вероятно, чрезмерно высокий уровень АТ к NR2-пептиду в отдаленном посттравматическом периоде отражает длительную гипоксию мозга вследствие тЧМТ [67].

Исследование, проведенное на 27 пациентах с сочетанной травмой [101], показало, что средняя концентрация АМРА-пептида в сыворотке крови составила 0,59 нг/мл (0,14-1,96 нг/мл), при медиане концентрации 0,46 нг/мл, что примерно в 2 раза, превышало концентрацию в контрольной группе. Высокие уровни АМРА-пептида (более 0,5 нг/мл) были выявлены у 80% пострадавших, достигали наибольших значений у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой и средней степени тяжести (0,7-1,96 нг/мл). С течением времени у пострадавших с сотрясением мозга происходило снижение концентрации АМРА-пептида, в то время как при ушибе головного мозга — его постепенное повышение. Так, повышение концентрации АМРА-пептида позволяет достоверно судить о наличии ЧМТ с ушибом головного мозга у пациентов с сочетанной травмой, однако не позволяют оценить ее тяжесть. Однако, диагностика сотрясения головного мозга с использованием данного маркера представляется затруднительной.

В нашем пилотном исследовании уровень АТ к KAR сыворотки крови на 3-5 день после тЧМТ был выше у пациентов с повреждением ствола мозга по

сравнению с пациентами с другими субкортикальными повреждениями, Se составила 73% Sp - 75% при референсном значении 1,5 нг/мл [413].

Исследования InTBIR показали, что измерение биомаркеров в крови повышает ценность ранее предложенных правил принятия клинических решений, что позволяет повысить эффективность и снизить лучевую нагрузку. Повышенная концентрация биомаркеров в крови пациентов с нормальными результатами КТ свидетельствует о структурном повреждении мозга, которое при МР-сканировании наблюдается у 30% пациентов с лЧМТ.

Таким образом, в будущем необходимы дальнейшие исследования по разработке новых биомаркеров, включая фрагменты специфичных для мозга рецепторов глутамата.

1.8 Степень разработанности темы

В современной нейротравматологии прослеживается несколько направлений дальнейшего развития:

1. Совершенствование методов нейровизуализации, включая диффузионно-тензорную трактографию, HARDI, CURTOSIS, МР-спектроскопию и объемный анализ, привело к выявлению дополнительных очагов, не обнаруживаемых при использовании стандартных режимов МРТ. Этот факт обнаружил необходимость пересмотра сложившейся ранее системы классификации ЧМТ в отношении клинических форм, в том числе расширение понятия ДАП за пределы тЧМТ.

2. В условиях современного развития нейрореанимации и интенсивной терапии с возможностями автоматического анализа показателей артериального и внутричерепного давления возрастает приоритет в направлении индивидуализации лечения ЧМТ. Существует ряд инструментов, таких как КТ и МРТ, которые помогают визуализировать и дифференцировать различные виды ЧМТ, а новые достижения в области нейровизуализации, биомаркеров и биоинформатики могут повысить эффективность помощи пациентам за счет разделения их по подгруппам, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от конкретного лечения. В связи с этим, в настоящее время отмечается рост интереса к прогностической стратификации, выявлению подгрупп пациентов, которым одни конкретные терапевтические подходы могут принести больше пользы, чем другие, что в целом

представляет собой долгожданный сдвиг в сторону персонализированной медицины.

3. Активная разработка многофакторных прогностических моделей для всех степеней тяжести ЧМТ, которые в идеальном варианте будут включать в себя показатели из многих источников: модифицируемые и немодифицируемые факторы анамнеза, клинические показатели, стандартные и продвинутое МРТ-режимы, генетические и нейробиохимические биомаркеры крови, полученные в оптимальный момент времени после травмы. Например, данные биомаркеров крови, КТ и стандартной МРТ наиболее показательны в ранние сроки, в то время как результаты, полученные с помощью МРС или ДТИ, могут дать лучшую прогностическую информацию при оценке в подостром периоде травмы [472]. Таким образом, интеграция данных нескольких современных методов оценки травматической болезни в динамике имеет наибольший потенциал для улучшения прогнозирования ее течения и исхода.

4. Смещение фокуса клинических исследований в сторону изучения лЧМТ: внедрение схем оказания помощи, обеспечивающих структурированное наблюдение за такими пациентами, стимулирование исследований по выявлению пациентов с лЧМТ, характеризующихся высоким риском неполного восстановления для дальнейшего своевременного дообследования и лечения. По данным TRACK-TBI и CENTER-TBI, 51-53% пациентов с лЧМТ имели функциональные ограничения (снижение трудоспособности, проблемы с социальным функционированием, нарушение семейных отношений и другие) через 6-12 месяцев после травмы [370,385]. Эти данные свидетельствуют о том, что сохраняющиеся последствия лЧМТ встречаются довольно часто и выходят за рамки общепринятого представления о легкой степени. Кроме того, разработанные на данный момент прогностические модели широко валидизированы только для ЧМТ средней и тяжелой степеней тяжести. Для лЧМТ таких моделей не существует, равно как и моделей, применимых для всех диапазонов тяжести ЧМТ.

5. Постепенно формирующиеся новые и нерешенные старые проблемы диагностики и лечения ЧМТ выводят специалистов на новый уровень понимания необходимости организации отдельной единой нейротравматологической службы в нашей стране, включающей центры нейротравмы различного порядка и

реабилитационные центры, участвующие в стандартизации терминологии, классификации травмы и ее последствий, разработке протоколов, стандартов и рекомендаций по диагностике и лечению различных форм нейротравм, созданию единой системы медицинской и социальной реабилитации пострадавших [35,75]. Подобный алгоритм организации помощи реализован в настоящее время для пациентов с ОНМК, что позволило значительно снизить летальность от инсульта (за период с 2005 по 2016г.– на 41%) [87].

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

2.1 Обследованные группы пациентов и здоровых добровольцев

Данное проспективное когортное исследование выполнено в 9 нейрохирургическом отделении (черепно-мозговая травма) имени академика А.А. Потапова, отделении реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с ноября 2012 по февраль 2024 гг.

Основу диссертационного исследования составили результаты обследования и лечения 460 пациентов (Рисунок 2.1). Из них 353 пациента составили основную группу, 230 пациент – 1-ю дополнительную группу с обследованными генетическими полиморфизмами и 58 пациентов – 2-ю дополнительную группу с исследованными молекулярными биомаркерами повреждения мозга.



Рисунок 2.1 - Схема распределения пациентов, включенных в исследование, по группам, а также число пациентов, попавших в две и/или все три группы

Критерии включения:

- возраст 18-80 лет включительно;
- первичный характер ЧМТ;
- согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст до 18 лет и старше 80 лет;
- наличие тяжелой, декомпенсированной сопутствующей соматической патологии;
- огнестрельная, минно-взрывная травма.

Критерии исключения:

- невозможность проведения МРТ-исследования или полученные некачественные МР-изображения, отсутствие гемо-режима (для основной группы);
- отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;
- наличие гемолиза в образце крови (для второй дополнительной группы).

Поскольку исследование состояло из трех частей (прогностической оценки клинико-нейровизуализационных данных, генетического анализа и исследования биомаркеров плазмы крови), в каждом из них существовали дополнительные критерии включения и исключения, представленные в соответствующих главах.

Диагноз тяжелая ЧМТ ставился на основании оценки по ШКГ от 3 до 8 баллов длительностью более 24 часов. За острый период тяжелой травмы принимались сроки до 8 недель при тяжелом ушибе головного мозга, до 10 недель - при диффузном аксональном повреждении и/или сдавлении головного мозга. Поражение мозга чаще носило многокомпонентный характер. Первичное механическое очаговое и/или диффузное повреждение во многих наблюдениях сочетались между собой и с субарахноидальным кровоизлиянием и/или вторичным поражением мозга вследствие отека, гипоксии, смещения. Временная протяженность промежуточного периода при тяжелой ЧМТ – до 6 месяцев [52].

Диагноз среднетяжелая ЧМТ ставился на основании наличия утраты

сознания длительностью от нескольких десятков минут до двух часов, минимальной оценкой по ШКГ 9-12 баллов. За острый период среднетяжелой травмы принимались сроки до 5 недель. Временная протяженность промежуточного периода при среднетяжелой ЧМТ составила до 4 месяцев [55].

Диагноз легкой ЧМТ выставлялся при оценке по ШКГ 13-15 баллов, наличия или отсутствия кратковременной потери сознания (до 30 минут) и/или амнезии (до 24 часов). За острый период легкой травмы принимались сроки до 2-х недель при сотрясении мозга и до 3-х недель – при ушибе легкой степени [54]. Временная протяженность промежуточного периода при легкой ЧМТ – до 2 месяцев [55].

В сформированной таким образом выборке из 460 пациентов было 335 мужчин (72,9%) и 125 женщин (27,1%). Распределение по тяжести травмы выглядело следующим образом: 334 пациента (72,6%) с тяжелой ЧМТ, 67 пациентов (14,6%) со среднетяжелой ЧМТ и 59 пациентов (12,8%) с легкой ЧМТ.

Подобное распределение 460 пациентов по возрастным категориям (в долях) согласно классификации ВОЗ представлено на рисунке 2.2.

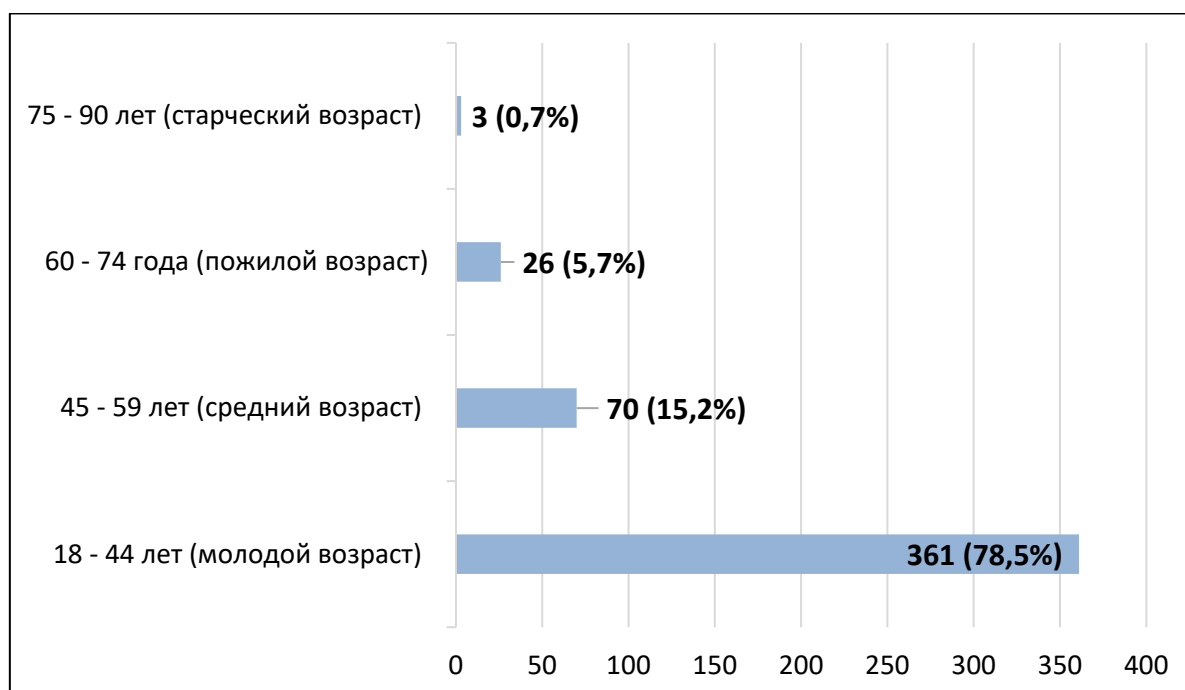


Рисунок 2.2 - Распределение пациентов, включенных в исследование, по возрастным категориям согласно классификации ВОЗ

В остром периоде травмы (до 3-х недель) поступили 432 пациента (93,9%), в промежуточном (до 6 мес.) - 13 пациентов (2,8%), в отдаленном периоде - 15

пациентов (3,2%). Пациенты промежуточного и отдаленного периодов травмы были включены, главным образом, в анализ влияния генетических факторов на исход ЧМТ.

Все включенные в исследование пациенты получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии ЧМТ [9,10,74,165]. У 295 пациентов (88,3%) с тЧМТ в остром периоде проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления (ВЧД), все пациенты с тяжелой и 11 пациентов (16,4%) с ЧМТ средней тяжести находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Всем пациентам с тЧМТ проводилась седация и анальгезия, осуществлялась профилактика вторичных повреждений головного мозга, у 181 пациента (54,2%) выполнена ранняя декомпрессивная трепанация черепа, у 3 пациентов - постановка наружного вентрикулярного дренажа (НВД), у 52 пациентов (15,6%) - вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ).

Оценены характерологические и классификационные особенности пациентов основной группы (353 пациентов) с использованием классификации ЧМТ по Коновалову А.Н. (Приложение А). Описание пациентов 2-й и 3-й дополнительных групп будут приведены соответственно в 8-й и 9-й главах.

Основную группу (353 пациента) составили пациенты, поступившие в остром периоде ЧМТ (до 3-х недель) различной степени тяжести в возрасте от 18 до 76 лет ($33,8 \pm 14,6$ лет): 244 пациентов с тяжелой ЧМТ (тЧМТ), 53 пациентов со средне-тяжелой ЧМТ (сЧМТ) и 56 пациентов с легкой ЧМТ (лЧМТ). Всем пациентам данной группы была проведена МРТ головного мозга с обязательным включением режима визуализации микрокровоизлияний (SWI, SWAN, T2*).

2.1.1 Половозрастной состав основной группы пациентов

Среди 353 пациентов основной группы подгруппы с различной степенью тяжести ЧМТ не отличались по возрасту и гендерному составу. Среди пациентов всех подгрупп преобладали мужчины молодого возраста (Таблица 2.1). Соотношение полов мужской:женский среди пациентов основной группы составило для тЧМТ 2,6:1, для сЧМТ – 2,8:1, а для лЧМТ – 1,8:1 соответственно.

Таблица 2.1 - Распределение подгрупп пациентов с различной степенью тяжести ЧМТ по полу и возрасту

	Тяжелая ЧМТ (N=244)	Среднетяжелая ЧМТ (N=53)	Легкая ЧМТ (N=56)
Возраст, среднее±ст.откл., медиана, перцентили(10;90)	31,8±13,2 30 (18;50)	37,6±16,6 31 (21; 61,5)	37,8±16,6 33 (19; 65)
Пол: мужчины женщины	176 (72,1%) 68 (27,9%)	39 (73,6%) 14 (26,4%)	36 (64,3%) 20 (35,7%)

2.1.2 Причины травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Превалирующей причиной тяжелой ЧМТ явилось дорожно-транспортное происшествие (ДТП) – 73,3%, главным образом, автомобильные аварии (Таблица 2.2). Среди пациентов со среднетяжелой травмой мозга преобладали падения (43,4%). Основными причинами легкой ЧМТ в данной выборке пациентов явились падение (44,6%) и ДТП (30,3%). Из таблицы 2.2 видно, как от тяжелой к легкой травме среди причин нарастает доля падений и нападений (бытовой травмы).

Таблица 2.2 - Состав и численность пациентов с различной тяжестью ЧМТ в зависимости от причины травмы

Причина травмы мозга	Количество пациентов (%)			
	Тяжелая ЧМТ	Средне- тяжелая ЧМТ	Легкая ЧМТ	Всего
ДТП:	179 (73,3%)	14 (26,4%)	17 (30,3%)	210 (59,5%)
автомобиль (водитель)	33 (18,4%)	1 (7,1%)	2 (11,7%)	
автомобиль (пассажир)	39 (21,8%)	2 (14,3%)	1 (5,9%)	
автомобиль (неуточнено)	33 (18,4%)	2 (14,3%)	5 (29,4%)	
мотоцикл	27 (15%)	3 (21,4%)	2 (11,7%)	
пешеход	32 (17,8%)	4 (28,6%)	4 (23,5%)	
квадроцикл	7 (3,9%)	2 (14,3%)	1 (5,9%)	
велосипед	8 (4,4%)	0	2 (11,7%)	
Нападения (травма в быту)	24 (9,8%)	15 (28,3%)	12 (21,4%)	51 (14,4%)
Падения	35 (14,3%)	23 (43,4%)	25 (44,6%)	83 (23,5%)
Прочие	6 (2,5%)	1 (1,9%)	2 (3,6%)	9 (2,5%)
Итого	244	53	56	353

2.1.3 Клинические формы поражения мозга в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

В структуре тяжелой ЧМТ преобладали пациенты с ДАП (51,2%). Сдавление мозга внутричерепными гематомами или отеком мозга отмечено у 22,5% пациентов с тЧМТ. Всем таким пациентам потребовалось проведение нейрохирургического лечения в остром периоде: декомпрессивные трепанации, удаление оболочечных гематом. Среди пациентов со среднетяжелой травмой преобладали очаговые ушибы (64,2%). Среди пациентов с легкой травмой преобладали сотрясения (44,6%) и очаговые ушибы мозга (41,1%) (Таблица 2.3). Смешанные формы ЧМТ в виде сочетания ДАП и очаговых ушибов и/или гематом/гигром, сопровождавшихся дислокацией и сдавлением головного мозга, встречалась преимущественно среди пациентов с тяжелой травмой (16,4%).

Таблица 2.3 - Распределение пациентов с различной тяжестью ЧМТ в зависимости от клинической формы травматического повреждения головного мозга

Клиническая форма травматического повреждения головного мозга	Количество пациентов (%)			
	Тяжелая ЧМТ	Среднетяжелая ЧМТ	Легкая ЧМТ	Всего
Очаговый ушиб	24 (9,8%)	34 (64,2%)	23 (41,1%)	81 (22,9%)
ДАП	125 (51,2%)	12 (22,6%)	5 (8,9%)	142 (40,2%)
Сдавление	55 (22,5%)	5 (9,4%)	3 (5,4%)	63 (17,8%)
Смешанная	40 (16,4%)	2 (3,8%)	0	42 (11,9%)
Сотрясение	0	0	25 (44,6%)	25 (7,1%)
Итого	244	53	56	353

Однако, стоит отметить, что тяжёлая очаговая травма часто сочеталась с диффузным компонентом в виде ДАП, субарахноидального кровоизлияния (САК), внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), а также вторичных повреждающих мозг факторов, таких как диффузный отёк головного мозга, артериальная гипотензия и гипоксия. В свою очередь, преимущественно диффузная травма могла

сочетаться с некоторым очаговым компонентом в виде небольших очаговых ушибов, оболочечных и внутримозговых гематомам, гигромам, не обладавшим выраженным масс-эффектом и не приводящим к смещению срединных структур мозга.

2.1.4 Типы травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Сочетанный тип травмы в данной выборке пациентов несколько преобладал над изолированным (52,1% и 47,9% соответственно) (Таблица 2.4). Сочетанная травма чаще была представлена скелетной или краниофациальной травмой (42% и 24,2% соответственно). У пациентов со среднетяжелой травмой преобладал изолированный тип (64,2%). У пациентов с лЧМТ тип травмы был преимущественно изолированным (85,7%).

По шкале ISS (Injury Severity Score) пациенты с тЧМТ набрали от 25 до 45 баллов (в среднем $28,8 \pm 4,2$), пациенты с сЧМТ – от 1 до 32 баллов (в среднем $8,6 \pm 6,1$).

Таблица 2.4 - Распределение пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в зависимости от типа травмы

Тип травмы	Количество пациентов (%)			
	Тяжелая ЧМТ	Средне-тяжелая ЧМТ	Легкая ЧМТ	Всего
Изолированная	87 (35,6%)	34 (64,2%)	48 (85,7%)	169 (47,9%)
Сочетанная:				
лицевая	157 (64,3%)	19 (35,8%)	8 (14,2%)	184 (52,1%)
лицевая + скелетная	38 (24,2%)	2 (10,5%)	5 (62,5%)	45 (24,5%)
лицевая+паренхиматозная	10 (6,4%)	1 (5,3%)	0	11 (6%)
лицевая+паренхиматозная	4 (2,5%)	1 (5,3%)	0	5 (2,7%)
скелетная	66 (42%)	10 (52,6%)	2 (25%)	78 (42,4%)
скелетная+паренхиматозная	18 (11,5%)	3 (15,8%)	0	21 (11,4%)
паренхиматозная	10 (6,4%)	1 (5,3%)	1 (12,5%)	12 (6,5%)
лицевая+ скелетная + паренхиматозная	11 (7%)	1 (5,3%)	0	12 (6,5%)
Итого	244	53	56	353

2.1.5 Характер травмы в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Во всей выборке, как и в отдельных группах, преобладали пациенты с закрытой ЧМТ (71,4%) (Таблица 2.5). Группы со среднетяжелой и тяжелой травмой статистически достоверно не отличались между собой по преобладанию того или иного характера травмы (закрытая, открытая проникающая и непроникающая). Среди пациентов с легкой ЧМТ значительно преобладала закрытая травма (91,1%).

Таблица 2.5 - Распределение пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в зависимости от характера травмы

Характер травмы	Количество пациентов (%)			
	Тяжелая ЧМТ	Среднетяжелая ЧМТ	Легкая ЧМТ	Всего
Закрытая	162 (66,4%)	39 (73,6%)	51 (91,1%)	252 (71,4%)
Открытая непроникающая	19 (7,8%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)	21 (5,9%)
Открытая проникающая	63 (25,8%)	13 (24,5%)	4 (7,1%)	80 (22,7%)
Итого	244	53	56	353

2.1.6 Характер и сроки нейрохирургических вмешательств в основной группе пациентов с тяжелой ЧМТ

Среди всех пациентов с ЧМТ прооперированы в остром периоде 207 из 460 (45%), из них 191 - с тяжелой ЧМТ (57,2%). Часть пациентов - 95 (45,9%) - были прооперированы в первичном стационаре, 90 (43,5%) - в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, 21 (10,1%) были прооперированы дважды в первичном и переводном стационарах. Среди последних 2-м потребовалось выполнение бифронтотемпоральной декомпрессивной краниоэктомии, 1 – двусторонняя гемикраниэктомия, 18 пациентам было выполнено расширение декомпрессионного окна.

В первичном стационаре пациенты оперированы намного раньше ($p=0,006$) (Таблица 2.6). По структуре выполняемых операций различий в группе пациентов,

оперированных в первичном стационаре, чаще выполнялись резекционные трепанации ($p=0,04$). Среди всех пациентов, оперированных первый раз в первичном стационаре, повторные операции потребовались 21 пациенту (10,1%), тогда как среди оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, - только 3 (2,4%) ($p=0,005$).

Таблица 2.6 - Распределение пациентов с ЧМТ по характеру и срокам нейрохирургических вмешательств в остром периоде

Характер и сроки нейрохирургических вмешательств в остром периоде	Количество пациентов (%)		
	В первичном стационаре	В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко	Всего
Сутки после травмы, дни $M \pm SD$ (Min-Max)	$1,13 \pm 1,91^*$ (0-9)	$2,6 \pm 2,45^*$ (0-9)	$1,78 \pm 2,23$ (0-9)
Костно-пластическая трепанация	11 (11,6%)	12 (13,3%)	23 (11,1%)
Резекционная трепанация	36 (37,9%)*	13 (14,4%)*	49 (23,7%)
Односторонняя декомпрессивная гемикраниоэктомия	32 (33,7%)	31 (34,4%)	63 (30,4%)
Двусторонняя декомпрессивная гемикраниоэктомия	7 (7,4%)	15 (16,6%)	22 (10,6%)
Бифронтотемпоральная гемикраниоэктомия	7 (7,4%)	8 (8,9%)	15 (7,2%)
Повторные вмешательства	0	24 (11,6%)	24 (11,6%)
Итого	95	90	207

*- значимые различия между группами

2.1.7 Характер внутричерепных кровоизлияний в основной группе пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Во всей выборке, как и в отдельных группах, среди оболочечных гематом преобладали СДГ (28,6%) (Таблица 2.7). Пациенты со среднетяжелой и тяжелой травмой статистически достоверно не отличались между собой по частоте встречаемости СДГ, ЭДГ, однако их сочетание было характерно преимущественно для тяжелой ЧМТ ($p=0,03$). При легкой ЧМТ удалению подвергались только СДГ, которые носили характер хронических субдуральных гематом (7,1%).

Изолированные ВЖК отмечались редко (2%) и были характерны преимущественно для тяжелой ЧМТ. Чаще всего ВЖК сочетались с САК и отмечались при тяжелой ЧМТ (33,6%) и среднетяжелой ЧМТ (9,4%), причем при тЧМТ значительно чаще ($p=0,0002$) (Таблица 2.7). Изолированные САК одинаково часто встречались при тяжелой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ, и значительно реже – при легкой ЧМТ ($p=0,0008$ и $0,007$).

Таблица 2.7 – Частота и характер внутричерепных кровоизлияний у пациентов основной группы с ЧМТ различной степени тяжести

Характер внутричерепных кровоизлияний	Тяжелая ЧМТ (N=244)	Среднетяжелая ЧМТ (N=53)	Легкая ЧМТ (N=56)	Всего (N=353)
ЭДГ:	33 (13,5%)	12 (22,6%)	3 (5,3%)	48 (13,6%)
с удалением	18 (54,5%)	2 (16,7%)	0	
без удаления	15 (45,5%)	10 (83,3%)	3 (100%)	
СДГ:	80 (32,8%)	14 (26,4%)	7 (12,5%)	101 (28,6%)
с удалением	44 (55%)	2 (14,3%)	4 (57,1%)	
без удаления	36 (45%)	12 (85,7%)	3 (42,9%)	
ЭДГ+СДГ:	29 (11,9%)*	1 (1,9%)*	1 (1,8%)	31 (8,8%)
с удалением	24 (82,8%)	1 (100%)	0	
без удаления	5 (17,2%)	0	1 (100%)	
САК	107 (43,9%)	24 (45,3%)*	11 (19,6%)*	142 (40,2%)
ВЖК	7 (2,9%)	0	0	7 (2%)
САК+ВЖК	82 (33,6%)*	5 (9,4%)*	0	87 (24,6%)

*- значимые различия между группами

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-диагностическая оценка

Оценку тяжести ЧМТ осуществляли в соответствии с принятыми критериями [34,35]. Для оценки глубины комы использовалась шкала комы Глазго (ШКГ) (Teasdale G J. B., 1974) (Приложение Б) и классификация нарушений сознания А.Н. Коновалова (1982): умеренная кома (кома I, 6-7 баллов), глубокая кома (кома II, 4-5 баллов), терминальная кома (кома III, 3 балла). Также использовалась шкала FOUR (Full Outline of UnResponsiveness scale), которая включает 4 параметра

(открытие глаз и слежение, двигательные ответы, стволовые рефлексy и дыхание), ранжируется от 0 до 16 баллов (Wijdicks EF, 2005) (Приложение В).

Исходы ЧМТ оценивали по шкале исходов Глазго (ШИГ) (Jennett B, 1972) (Приложение Г) через 3, 6 и 12 месяцев: 1 - смерть, 2 - вегетативное состояние, 3 – глубокая инвалидизация, 4 – умеренная инвалидизация, 5 – хорошее восстановление. Также использовали дихотомическое распределение исходов на благоприятный и неблагоприятный исход. К благоприятным исходам относили пострадавших с ШИГ 4-5 баллов, к неблагоприятным – ШИГ 1-3 баллов.

Вероятности летального и неблагоприятного исходов (в %) оценивалась по вероятностным онлайн-калькуляторам IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) (Yeo RA, 2011) (http://www.tbi-impact.org/?p=impact%2Fcalc&btn_calc=GO+TO+CALCULATOR) и CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) (The MRC CRASH Trial Collaborators, Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients, 2008) (<http://www.crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/index.html>). Подробное описание этих моделей представлено в обзоре литературы.

Степень восстановления сознания после выхода из комы оценивалась по шкале JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R), которая была разработана исследователями реабилитационного института JFK Johnson в 1991 году, затем пересмотрена в 2004г [255], переведена и валидирована для российской популяции [60]. Оценка включает 6 пунктов: уровень бодрствования, слуховая, зрительная, двигательная, речевая и коммуникативная функции (Приложение Д).

Психическое состояние оценивалось согласно представлениям о стадиях восстановления сознания Доброхотовой Т.А. (всего 10 стадий), объединенные в 4 основных этапа: I - бессознательные состояния – БС (кома, вегетативное состояние, акинетический/гиперкинетический мутизм); II - угнетенное сознание с крайне ограниченным контактом (мутизм с пониманием речи, дезинтеграция речи); III - дезинтегрированное сознание (амнестическая спутанность, переходные амнестические синдромы); IV - ясное сознание [22] (Приложение Е).

Оценка неврологического статуса включала динамическое исследование рефлексов ствола головного мозга (прямой и содружественной фотореакций, рефлекторного взора вверх, корнеальных, конъюнктивальных, ресничных, глоточного, окулоцефалического, кашлевого) по трехступенчатой градации (норма, снижение, отсутствие), функций черепных нервов, мышечной силы (по пятибалльной шкале), изменений мышечного тонуса (снижение, повышение по спастическому, пластическому или смешанному типу), сухожильных и периостальных рефлексов, вегетативных, чувствительных, координаторных, речевых расстройств.

На основе этих данных оценивался преимущественный уровень поражения и формировался синдром двигательных нарушений, включавший в себя локализацию и латерализацию (тетра-, лево-/правосторонний парез), преимущественный характер (пирамидный/экстрапирамидный), изменения мышечного тонуса (гипо-, нормо-, гипертония), сухожильных и периостальных рефлексов (повышение, снижение, отсутствие, норма). На основе данной оценки выделялись клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем (Приложение Ж). У пациентов в коме также оценивалась функция ствола по Питтсбургской шкале (Приложение З) и шкале Шахновича (Moscow Coma Scale) [100] (Приложение И). Минимальная оценка составляет 6 и соответствует наиболее тяжелому повреждению функций ствола, максимальная — 12 баллов.

Для оценки тяжести сочетанной травмы использовалась шкала ISS (Injury Severity Score) [130], значение (от 1 до 75 баллов) в цифровом значении показывает тяжесть повреждения (Приложение К).

2.2.2 Методы нейровизуализации

Для оценки структурных повреждений головного мозга были использованы данные методов нейровизуализации: компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использовались КТ-классификация Маршала [357] (Приложение Л), МРТ классификация Фиршинга [233] (Приложение М) и градация тяжести повреждения мозга Захаровой Н.Е. [27] (Приложение Н).

КТ проводилась всем пациентам при поступлении на томографах Brilliance-6 и LightSpeed-16. КТ Brilliance-6: время исследования – 60 сек.; количество срезов – 60; режим сканирования – непрерывное (continuous scan); интервал между срезами – 1 сек. (за каждую секунду по изображению для 4-х уровней); количество срезов x толщина среза – 4x6 мм; напряжение на рентгеновской трубке (пиковое) – 90kVp; ток трубки – 200 мА; общее количество срезов – 240. Для КТ LightSpeed-16: время исследования – 50 сек.; количество срезов – 50; режим сканирования – Cine; интервал между срезами – 1 сек (за каждую секунду получали по изображению для 4-х уровней); количество срезов x толщина среза – 4x5 мм; напряжение на рентгеновской трубке – 80kVp; ток трубки – 200 мА; общее количество срезов – 200.

Использовали классификацию Marshall, согласно которой выделяют 4 степени диффузного повреждения мозга (Приложение М) [357]. Очаговые ушибы корково-подкорковой локализации оценивали по следующей КТ- градации [38]: 1 – очаг низкой плотности; 2 – геморрагический очаг смешанной плотности; 3 – внутримозговые гематомы на фоне очага смешанной плотности. Состояние мезэнцефальных цистерн оценивали по следующим категориям: 0 – нормальное; 1 – умеренное сужение; 2 – асимметричная деформация; 3 – грубое сужение и/или деформация; 4 – не визуализируются.

МРТ проводилась 372 пациентам и 33 здоровым добровольцам в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR и градиентного эха (T2*GRE, SWI/SWAN у 355 пациентов), у 10 пациентов визуализация в режиме градиентного эха оказалась недоступной ввиду артефактов. МРТ проводилась на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5Т (69 пациентов) (Signa Excite, GE) и 3,0Т (Signa HDxt, GE).

Нейровизуализация волокон ретикулярной формации проводилась у 121 человека (88 пациентов и 33 здоровых добровольцев) на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3,0Т с использованием детерминистического метода трактографии с применением модели диффузии с высоким угловым разрешением и использованием алгоритма разложения по сферическим функциям (Constrained Spherical Deconvolution-High Angular Resolution Diffusion Imaging, CSD-HARDI) и диффузионно-куртозисной МРТ.

CSD-HARDI МР-трактография

Сканирование проводили на 3,0Т МРТ томографе General Electric Signa HD с восьмиканальной головной катушкой. В исследовании использовались: T1 FSPGR BRAVO с изотропным вокселем 1x1x1 мм и нулевым зазором, аксиальная T2 с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1,5 мм, аксиальная T2-FLAIR с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм, DWI ASSET с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм, а также протокол HARDI. Данные HARDI были получены с помощью SE DWI EPI последовательности со следующими параметрами: TR=12000 мс, TE - min, pixel bandwidth 3906,25 Гц, матрица 256x256 или 128x128, количество срезов равно 30, 32, 34 или 36. Между срезами был установлен нулевой зазор, толщина среза 2,5 мм, FOV=22x22, 24x24, 25x25 или 26x26 см², b-фактор равен 2000, 3000 или 4000 с/мм², количество направлений диффузионного градиента - 120 или 110 с соответствующим количеством недиффузионных объемов (b=0 с/мм²): 1 или 11. Во втором случае сканирование недиффузионных объемов выполнялось через каждые 10 направлений диффузионных градиентов. Общее время сканирования для HARDI - 24 мин 25 сек. Далее выполнялась интерполяция полученных диффузионных изображений до размера вокселя 1x1x2,5 мм.

Постобработка диффузионных изображений выполнялась с помощью программ FSL 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) и ExploreDTI (<http://www.exploredti.com/>). Трехмерная визуализация проводящих волокон (Рисунок 2.3), а также получение параметров фракционной анизотропии - ФА, измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), длины и количества волокон, аксиальной и радиальной диффузии (L1 и L2) проводилось с использованием программы ExploreDTI.

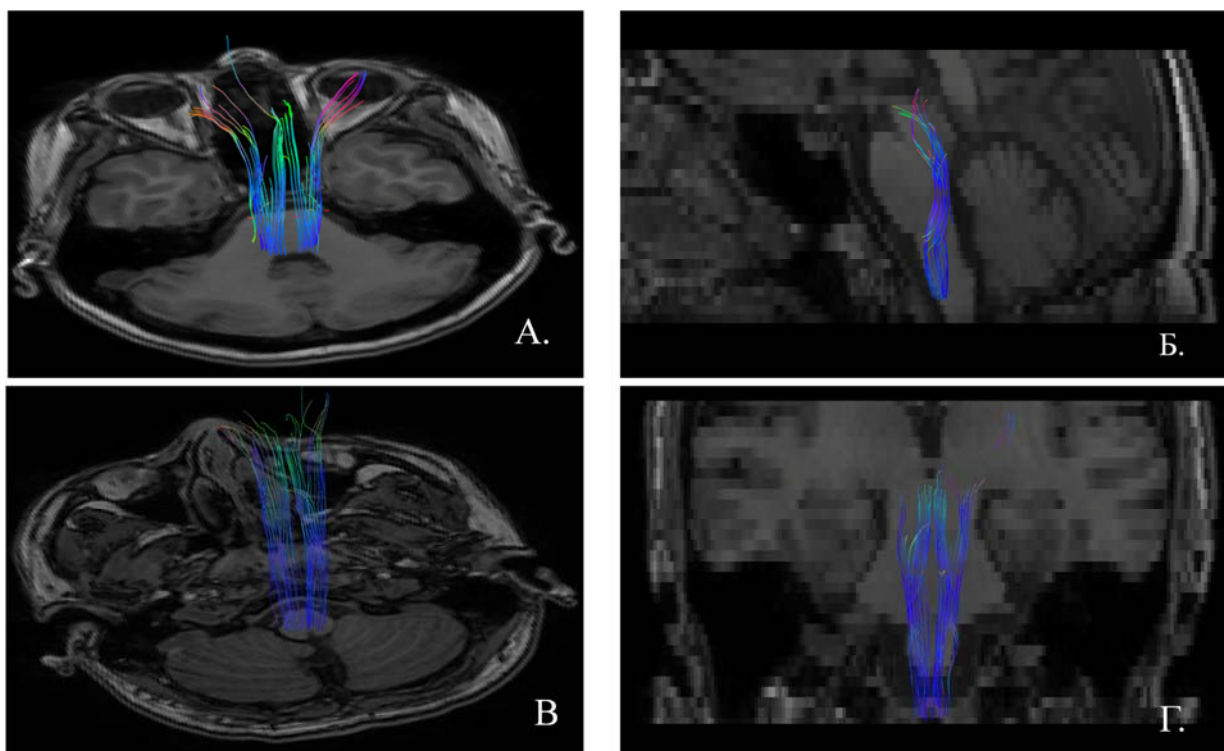


Рисунок 2.3 - Изображение хода волокон ретикулярной формации от проекции холинергических ядер ствола у четырех здоровых добровольцев, полученных с использованием МР-трактографии CSD-HARDI

Диффузионно-куртозисная трактография

ДК-MPT сканирование проводили на 3,0 Т МРТ томографе General Electric Signa HD (GE Healthcare) с восьмиканальной головной катушкой. В исследовании использовались: T1 FSPGR BRAVO с изотропным вокселем 1x1x1 мм и нулевым зазором, аксиальная T2 с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1,5 мм, аксиальная T2-FLAIR с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм, DWI ASSET с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм, а также протокол KURTOSIS.

Предобработка диффузионных изображений выполнялась с помощью программ FSL 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) и ExploreDTI (<http://www.exploredti.com/>). Трехмерная визуализация проводящих волокон (Рисунок 2.4), а также получение параметров фракционной анизотропии - ФА, измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), проводилось с использованием программы TrackVis.

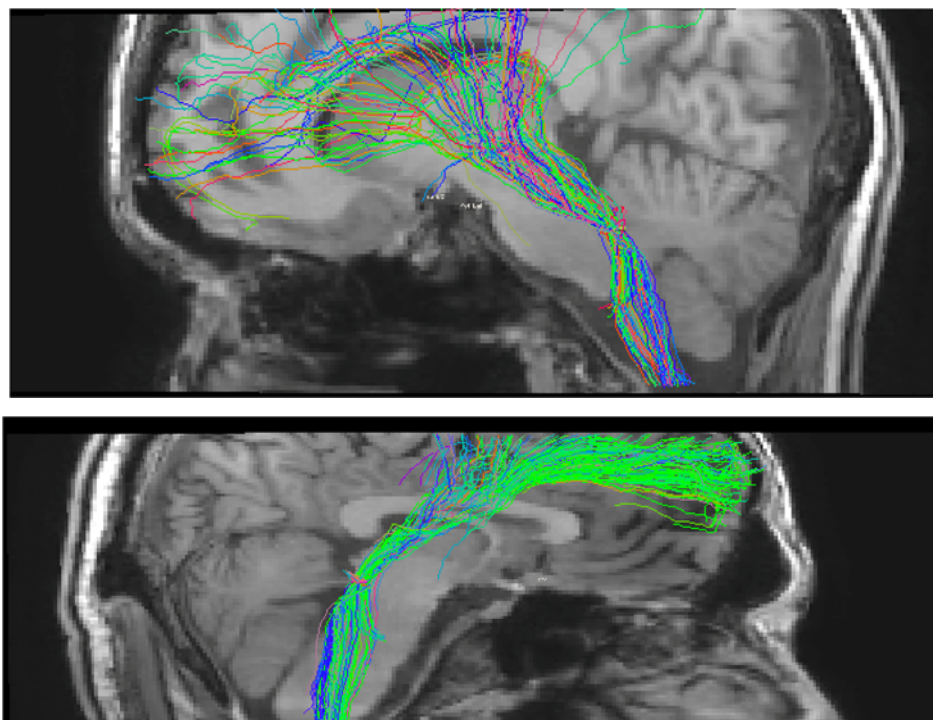


Рисунок 2.4 - Изображение хода волокон ретикулярной формации от проекции холинергических ядер ствола у двух здоровых добровольцев (Ж, 32 лет и М, 43 лет), полученных с использованием диффузионно-куртозисной МРТ

Протонная МР-спектроскопия

МР-спектроскопию выполняли на МРТ сканере с напряженностью магнитного поля 3Тл по протоколу PROBE – Р с помощью двухмерной и трехмерной последовательности создания изображений химического сдвига (2D-CSI и 3D-CSI — Chemical Shift Imaging).

Мультивоксельная МРС объединяет МР-спектроскопию и МР томографию:

- Данные МРС собирали с отдельных вокселей в области интереса VOI
- Координаты вокселей кодировали фазой (без считывающих градиентов)
- 2D (CSI) - изображения с контрастностью по химическому сдвигу
- 3D (MRSI) – спектроскопические изображения

Площадь под пиком Cr варьировала от 143056 до 6320 условных единиц. Диапазон изменения величина отношения сигнал/шум составлял от 3,50 до 0,45 (шумные спектры). Максимальные высоты пиков Glx были получены на резонансных частотах 2,228-2,34 мд.

2.2.3 Методы лабораторно-диагностических исследований

Иммуноферментный анализ (ELISA)

Концентрации антител к фрагментам рецепторов глутамата (NR2-антитела, AMPA-антитела, антитела к каинатным рецепторам) в сыворотке крови, взятой из периферической вены у 60 пациентов, были измерены методом иммуноферментного анализа (ELISA) в динамике в течение острого периода травмы (всего 193 пробы). Двое пациентов впоследствии были исключены из анализа ввиду того, что находились в отдаленном периоде травмы на момент взятия образца.

Согласно требованиям к взятию анализов, венозная кровь объемом по 4 мл отбирается у пациента в положении лежа в две пробирки с активатором свертывания крови, затем центрифугируется в течение 10 минут при 4 °С и 2500 об/мин. Сыворотка разливалась одноразовой пипеткой в пробирки Эппендорф, которые хранились в холодильнике при -80 °С. Исследование проводилось на базе лаборатории ДРД Биотек, Сколково (разработчик тестов: проф. Дамбинова С.А.; исполнители: Изыкенова Г.А., Хунтеев Г.А., Овчаренко Д.).

У 420 пациентов, поступивших в остром периоде, в динамике проводились анализы крови: клинический, биохимический, коагулограмма, у ряда пациентов (122 человека) – общий и биохимический анализы ликвора. Среди лабораторных показателей в оценку были включены уровень гемоглобина при поступлении и минимальный гемоглобин за острый период (г/л), уровни в крови СОЭ (мм/ч), СРБ (мг/л), глюкозы (ммоль/л) при поступлении. При доступности анализа ликвора оценивались цитоз (клеток/мкл), глюкоза (ммоль/л), лактат (ммоль/л). Исследования выполнены на базе лаборатории клинко-диагностических исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Мы производили выбор однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с частотой минорного аллеля не менее 20% на основе данных из базы данных HarMap

(Международный проект HapMap) [<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>] и базы данных ОНП (dbSNP) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>].

Методом секвенирования ДНК из цельной венозной крови у 230 пациентов с ЧМТ оценивались ОНП генов APO-E (Cys112Arg и Arg158Cys), рецептора аденозина A1 (rs10920573), интерлейкина-1 (rs1143634). Предметом исследования служили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с ЭДТА и замороженные при -80 °C до момента проведения анализа. ПЦР-анализ включал в себя этап инкубации при 95 °C - 10 сек и отжиг при 60 °C - 30 сек в течение 50 циклов. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы CC, CT и TT полиморфизма rs10920573 гена ADORA-1 и полиморфизмы rs429358 и rs7412 гена ApoE, а также аллельные варианты GG, GA и AA полиморфизма rs1143634 гена IL-1b. Использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (исполнители: Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Буре И.В., Абдуллаев Ш.П.).

2.2.4 Методы нейрофизиологии и нейромониторинга

Электроэнцефалография (ЭЭГ) использовалась для подтверждения диагноза посттравматическая эпилепсия. Стандартное ЭЭГ-исследование проводилось на оборудовании компании Нейрософт. Электроды располагали по международной системе 10–20. Продолжительность каждой сессии ЭЭГ составляла от 30 минут до 2 часов в зависимости от клинических показаний, в течение этого времени пациенты находились в спокойном состоянии, с закрытыми глазами. Частота дискретизации составила 256 Гц. К записи применялись следующие стандартные фильтры: Notch фильтр (режекторный фильтр): 50 Гц; Low pass фильтр (низкочастотный фильтр): 80 Гц; High pass фильтр (высокочастотный фильтр): 1 Гц. Исследование проведено на базе лаборатории клинической нейрофизиологии.

Более подробный анализ показателей ЭЭГ-исследований в качестве предикторов посттравматической эпилепсии и исходов травмы мозга на исследуемой выборке пациентов проведен ранее в кандидатской диссертации Крюковой К.К., защищенной под руководством Александровой Е.В. [468].

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД)

Мониторинг ВЧД проводился с помощью монитора ICP Express Monitor Codman и датчика Codman MicroSensor (Jonson@Jonson Professional, Inc., Raynham, US). Под внутричерепной гипертензией понималось повышение ВЧД более 20 мм рт.ст. длительностью более 1 суток.

2.2.5 Методы статистической обработки

Сбор и хранение данных проводилось в таблицах программы Microsoft® Excel для Mac (Версия 16.89 (24090815)). Обработка данных проводилась в пакете программ Statistica 8.0. и 10.0 (StatSoft, USA). Для межгруппового сравнения количественных данных проведена проверка нормальности критерием Шапиро–Уилка и гомоскедастичности F-критерием Фишера, продемонстрировавшим отсутствие показателей, удовлетворявших необходимым условиям для проведения параметрических тестов, поэтому во всех случаях для статистической оценки были использованы непараметрические критерии.

Для оценки зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), для анализа качественных бинарных и категориальных показателей - точный двусторонний критерий Фишера (F), для сравнения двух независимых наблюдений – непарный U-критерий Манна-Уитни (U). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Усредненные данные представлялись в виде медианы с указанием 10 и 90 перцентилей. Для оценки вклада различных показателей в вероятность неблагоприятного исхода был использован метод бинарной логистической регрессии с последующим расчетом специфичности, чувствительности, точности модели и площади под ROC-кривой (AUC, от англ. Area Under Curve).

В настоящем исследовании для разработки моделей прогноза исходов ЧМТ применялись методы машинного обучения. Прогнозирование исходов рассматривали как задачу классификации. Для обучения математических моделей использовали семейство библиотек `mlr3verse` на языке R. Была проведена оценка 45 моделей классификации, доступных в библиотеке `mlr3` и способных обрабатывать переменные как числовые, так и типа «фактор». Набор данных был разделён на обучающую и тестовую выборки в отношении 3:2. Оценку качества обучения проводили с применением стратегии 10-кратной перекрестной проверки. Для оценки и сравнения качества разных моделей использовали следующие метрики: точность, сбалансированную точность, чувствительность, специфичность, F-меру и площадь под кривой (AUC-ROC).

Эффективность моделей оценивалась с помощью графических и количественных методов. Дискриминация определялась с помощью кривой операционной характеристики приемника (ROC), рассчитывались площадь под кривой ROC (AU-ROC), точность, чувствительность и специфичность, а также соответствующие 95% доверительные интервалы (95% CI).

Дополнительно был проведён отбор наиболее значимых предикторов, по результатам которого сохранение не более пяти наиболее важных признаков не приводило к снижению точности моделирования, что подтверждало адекватность выбранного набора переменных. Построение прогностических моделей проводилось с помощью специалистов лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта (Читадзе А.А., Данилов Г.В.).

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ

3.1 Неврологическая оценка дисфункции ствола головного мозга и прогнозирование течения и исхода ЧМТ

Клиническая оценка – самый простой, быстрый и доступный метод оценки состояния пациента в режиме реального времени, что обуславливает существование большого количества клинико-неврологических шкал для оценки повреждения мозга при ЧМТ. Целью данной главы является выявление наиболее эффективных клинических шкал для оценки различных показателей течения и исхода при ЧМТ различной степени тяжести. В качестве показателей течения ЧМТ использовались длительности пребывания в ОРИТ, госпитализации, комы, бессознательного состояния, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики, максимальное ВЧД. Показатели исхода включали вероятности летального и неблагоприятного исходов по вероятностным калькуляторам IMPACT и CRASH, степень восстановления сознания по шкале CRS через 1 и 3 месяца, ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев, развитие продленного (ПНС, более 28 суток) или хронического (ХНС, более 180 суток) нарушения сознания [11], посттравматической эпилепсии, вегетативных пароксизмов и посткоматозного психомоторного возбуждения.

В анализ были включены пациенты с тяжелой ЧМТ, поступившие в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в течение 7 суток от момента травмы, которым было возможно провести полный неврологический осмотр вне седации. В отобранной таким образом выборке оказалось 202 пациента в возрасте от 18 до 71 года ($31,6 \pm 12,9$ лет), 150 мужчин и 52 женщины.

Проводилась клиническая оценка уровня и степени дисфункции ствола. В настоящем анализе употребляется слово «дисфункция» ствола, а не его «повреждение», поскольку учитывались исключительно неврологические

показатели, которые могут иметь как структурную, так и функциональную основу в отличие от данных методов нейровизуализации, выявляющих структурные повреждения. Нормальной функцией ствола считалось отсутствие симптоматики с уровня среднего мозга, моста и продолговатого мозга, однако мог присутствовать парез рефлекторного взора вверх. При оценке функции среднего мозга учитывались наличие анизокории, ослабления/отсутствия фотореакций, расходящегося косоглазия по горизонтали, отсутствие рефлекторного взора вверх с одной или двух сторон. При оценке функции моста - наличие синдрома Гертвига-Мажанди, отсутствие/асимметрия корнеальных, окулоцефалических рефлексов. При оценке функции продолговатого мозга – отсутствие/ослабление кашлевого рефлекса.

Функционирование ствола оценивалось по баллам от 0 до 3, где 0 баллов – нормальная функция ствола; 1 балл – дисфункция среднего мозга; 2 балла – дисфункция моста +/- дисфункция среднего мозга и 3 балла - наличие дисфункции продолговатого мозга +/- дисфункция моста и среднего мозга.

Для оценки степени дисфункции ствола (СДС) мозга у пациентов в коме была разработана шкала СДС, которая включила в себя основные неврологические симптомы с уровней среднего мозга, моста и продолговатого мозга, представленные в баллах. Степень дисфункции среднего мозга оценивалась по сумме баллов за размер зрачка и фотореакции. Степень дисфункции моста - по корнеальному рефлексу, степень дисфункции продолговатого мозга - по кашлевому рефлексу. Из суммы баллов дисфункции среднего мозга, моста и продолговатого мозга была составлена шкала степени дисфункции ствола (СДС) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Разработанная шкала оценки степени дисфункции ствола головного мозга для пациентов острого периода ЧМТ, находящихся в ОРИТ (шкала СДС)

Рефлексы ствола	Описание	баллы
Положение глазных яблок	По средней линии	0
	Расходящееся по горизонтали косоглазие	1
	Расходящееся по горизонтали и вертикали косоглазие (синдром Гертвига-Мажанди)	2
	Сходящееся косоглазие	3
1. Средний мозг		
Размер зрачка и фотореакция	Отсутствие мидриаза (<4 мм) и симметричная фотореакция с двух сторон	0
	Анизокория без мидриаза или снижение прямой и содружественной фотореакции с одной стороны	1
	Мидриаз со сниженной фотореакцией с одной стороны	2
	Мидриаз с отсутствием фотореакции с одной стороны	3
	Мидриаз со сниженной фотореакцией с двух сторон	4
	Мидриаз со сниженной фотореакцией с одной стороны и отсутствием фотореакции с другой	5
	Мидриаз с отсутствием фотореакции с двух сторон	6
2. Мост		
Корнеальный рефлекс	Симметричный корнеальный рефлекс	0
	Асимметрия корнеальных рефлексов	1
	Отсутствие корнеального рефлекса с одной стороны	2
	Отсутствие корнеальных рефлексов с двух сторон	3
3. Продолговатый мозг		
Кашлевой рефлекс	Есть	0
	Нет	3

При наличии стволовой неврологической симптоматики (включая парез рефлекторного взора вверх) повреждение ствола на МРТ подтверждалось у 33% пациентов со среднетяжелой ЧМТ и 79% пациентов с тяжелой ЧМТ. При использовании шкалы СДС, которая не включает окулоцефалический рефлекс и оценку рефлекторного взора вверх, было выявлено, что при 0 баллов по этой шкале повреждения ствола на МРТ присутствовали у 56% пациентов; при 1-4 баллах – у 69,3%, при 5-8 баллах – у 85,5%, при 9 баллах и более – практически у всех таких пациентов (95,8%). В группе пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых отсутствовали повреждения на МРТ, неврологически стволовые симптомы выявлялись у 79,2%.

При среднетяжелой ЧМТ клинически симптомы повреждения ствола присутствовали у 36,7% пациентов, из них на МРТ подтверждались только у 33%

пациентов. При интактном стволе на МРТ неврологические симптомы его повреждения выявлялись у 33,3% пациентов.

Проводился корреляционный анализ уровня дисфункции ствола (трехбалльная оценка), степени дисфункции только среднего мозга (1 часть шкалы СДС), степени дисфункции всего ствола (шкала СДС) с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.2. Все шкалы имели значимые коэффициенты корреляции со всеми основными шкалами (ШКГ, FOUR, Питтсбург), показателями течения и исхода. Видно, что шкала СДС имеет наибольшие степени корреляции практически со всеми показателями течения и исхода ЧМТ по сравнению с оценкой только уровня дисфункции ствола или степени дисфункции только среднего мозга.

Предыдущий анализ показал, что из всех предложенных шкал оценки ствола головного мозга, шкала СДС является наиболее прогностически информативной для острого периода тяжелой ЧМТ, поэтому возникла необходимость ее сравнительной оценки с другими часто используемыми шкалами, такими как ШКГ, FOUR, Питтсбург, шкала Шахновича.

Согласно анализу, приведенному в таблице 3.3, шкала СДС имеет преимущество перед шкалами FOUR, ШКГ, Питтсбург (их минимальными значениями за острый период), шкалой Шахновича, по степени корреляции с ШИГ через 6 и 12 месяцев, CRS-R через 3 месяца, длительности посткоматозного бессознательного состояния и ВЧГ. Шкала Шахновича лучше коррелировала с длительностью госпитализации, нахождения в ОРИТ и продолжительностью ИВЛ. Шкала FOUR хорошо коррелировала с длительностью комы (Таблица 3.3). ШКГ и Питтсбург не имели преимуществ по данным корреляционного анализа с показателями течения и исхода по сравнению с другими шкалами.

Таблица 3.2 – Значимые коэффициенты корреляции по Спирмену уровня и выраженности стволовой симптоматики по данным неврологического осмотра с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ

Показатели тяжести, течения и исхода тяжелой ЧМТ	Уровень дисфункции ствола	Степень дисфункции среднего мозга	СДС
ШКГ при поступлении, баллы	$r=-0,3$	$r=-0,32$	$r=-0,26$
ШКГ минимальная, баллы	$r=-0,35$	$r=-0,29$	$r=-0,23$
FOUR при поступлении, баллы	$r=-0,37$	$r=-0,46$	$r=-0,50$
FOUR минимальная, баллы	$r=-0,42$	$r=-0,48$	$r=-0,56$
Питтсбург, баллы	$r=-0,43$	$r=-0,49$	$r=-0,64$
CRS-R 1 мес, баллы	$r=-0,35$	$r=-0,40$	$r=-0,53$
CRS-R 3 мес, баллы	$r=-0,37$	$r=-0,42$	$r=-0,57$
ШИГ 3 мес, баллы	$r=-0,36$	$r=-0,47$	$r=-0,62$
ШИГ 6 мес, баллы	$r=-0,34$	$r=-0,44$	$r=-0,63$
ШИГ 12 мес, баллы	$r=-0,34$	$r=-0,41$	$r=-0,62$
Количество суток в ОРИТ	$r=0,34$	$r=0,32$	$r=0,46$
Длительность госпитализации, сутки	$r=0,39$	$r=0,42$	$r=0,42$
Длительность комы, сутки	$r=0,28$	$r=0,36$	$r=0,47$
Длительность (сутки) бессознательного состояния	$r=0,35$	$r=0,41$	$r=0,52$
Длительность ИВЛ, сутки	$r=0,34$	$r=0,35$	$r=0,47$
Длительность ВЧГ, сутки	$r=0,27$	$r=0,14$	$r=0,35$
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	-	-	-
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	$r=0,21$	$r=0,19$	$r=0,25$

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ шкалы СДС с другими шкалами оценки ЧМТ

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ШКГ мин	FOUR мин	Питтсбург	Шкала Шахновича	СДС
ШИГ 6 мес	0,54	0,57	0,44	0,55	-0,63
ШИГ 12 мес	0,48	0,51	0,41	0,58	-0,62
CRS-R3	0,52	0,47	0,36	0,53	-0,57
Длительность комы, сутки	-0,54	-0,57	-0,36	-0,49	0,47
Длительность БС, сутки	-0,42	-0,38	-0,33	-0,44	0,52
Длительность госпитализации	-0,44	-0,48	-0,43	-0,54	0,42
Длительность в ОРИТ	-0,45	-0,44	-0,35	-0,51	0,46
Длительность ИВЛ	-0,51	-0,51	-0,37	-0,55	0,47
Длительность ВЧГ	-0,29	-0,24	-0,17	-0,25	0,35
Длительность нестабильной ГД	-0,2	-0,21	-0,21	-0,24	0,25

3.2 Клинические маркеры уровня стволовой дисфункции головного мозга

Проводилась оценка клинических признаков повреждения ствола головного мозга в остром периоде травмы у 302 пациентов: 54 пациента с легкой ЧМТ, 46 – со среднетяжелой ЧМТ и 202 с тяжелой ЧМТ. Результаты анализа представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ в группах с разным уровнем клинического повреждения ствола мозга

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	Признаки дисфункции среднего мозга (N=65)	Признаки дисфункции моста (N=124)	Признаки дисфункции продолговатого мозга (N=13)
ШКГ при поступлении, баллы	7* (5-11)	6* (4-8)	4 (4-9)
ШКГ минимальная, баллы	6* (4-8)	5*# (4-7)	4# (3-6)
CRS-R 1 мес, баллы	20* (10-23)	16*# (3-23)	4# (0-19)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (18-23)	22 (6-23)	12 (3-23)
ШИГ 3 мес, баллы	4* (3-5)	3* (2-4)	2 (2-4)
ШИГ 6 мес, баллы	4* (3-5)	4* (2-5)	2 (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (4-5)	4 (3-5)	3 (1,5-5)
Количество суток в ОРИТ	21* (10-44)	30*# (13-74)	52# (14-110)
Длительность госпитализации, сутки	35* 19-75	58*# 24-156	111# 29-147
Длительность комы, сутки	7*# (3-14)	10* (4-18)	14# (6-40)
Длительность БС, сутки	11* (3-30)	17*# (6-115)	58# (14-230)
Длительность ИВЛ, сутки	16* (7-32)	23*# (11-49)	39# (14-78)
Длительность ВЧГ, сутки	2,5* (0-12)	6*# (0-13)	10# (3-14)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	30 (15-45)	25 (12-45)	43 (25-45)
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	3 0-15	5* 0-18	14* 4-24
Нейрохирургическое лечение	40 (61,5%)	58 (46,8%)	8 (61,5%)
Вторичная ишемия	7 (10,8%)	15 (12,1%)	4 (30,8%)
ВППШ	9 (13,8%)	13 (10,5%)	4 (30,8%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес=1-2 балла)	1/49* 2%	10/82*# 12,2%	6/11# 54,5%
Летальный исход за 6 месяцев	1/49 (2%)	1/82 (1,2%)	1/11 (9,1%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5 балла)	42/49*# 85,7%	45/82* 54,9%	3/11# 27,3%
ПНС (более 28 суток)	8* (12,3%)	37/123*# (30,1%)	9# (69,2%)
ХНС (более 180 суток)	0*	5/123 (4,1%)	2* (15,4%)
Эпилепсия, %	5/48*# (10,4%)	22/87* (25,3%)	6/13# (46,2%)
Вегетативные пароксизмы, %	3/64* (4,7%)	16/119 (13,4%)	7/12* (58,3%)
Психомоторное возбуждение, %	25/64# (39,1%)	35/119* (29,4%)	0*#

*# - значимые различия между группами

Проведен отдельный анализ клинических признаков дисфункции различных отделов ствола при тяжелой ЧМТ, в который включено 202 пациента в возрасте от 18 до 71 года. По аналогии были выделены 3 группы пациентов с зависимости от глубины дисфункции ствола мозга: 1) с признаками дисфункции среднего мозга (парез рефлекторного взора вверх, анизокория, ослабление/отсутствие фотореакций) - 65 человек, медиана возраста 28 (18-44) лет, 12 женщин (18,5%); 2) с признаками дисфункции моста (с-м Гертвига-Мажанди, отсутствие/асимметрия корнеальных, окулоцефалических рефлексов) - 124 человека, медиана возраста 31 (18-54) лет, 35 женщин (28,2%); 3) с признаками дисфункции продолговатого мозга (отсутствие/ослабление кашлевого рефлекса) - 13 человек, медиана возраста 22 (18-44) лет, 4 женщины (30,8%). По гендерному составу и возрасту группы не отличались между собой.

Баллы по ШКГ (минимальной и при поступлении) значимо снижались от группы к группе и имели наименьшее значение у пациентов с клиническими признаками дисфункции продолговатого мозга. Причем, минимальный балл по ШКГ у пациентов с дисфункцией продолговатого мозга достоверно отличался от такового у пациентов с дисфункцией моста ($p=0,04$).

Оценка по ШИГ через 3 и 6 месяцев значимо отличалась между группами с дисфункцией среднего мозга и моста ($p=0,0001$ и $p=0,04$). Через 12 месяцев значимых различий между последовательными группами с дисфункцией среднего мозга, моста и продолговатого мозга не выявлено, однако исход пациентов с дисфункцией продолговатого мозга был значительно хуже, чем у пациентов с дисфункцией среднего мозга ($p=0,001$).

Оценки по шкале CRS-R через 1 месяц отличались у пациентов 1-2-й групп в 1,3 раза ($p=0,0002$) и 2-3-й групп в 4 раза ($p=0,04$), т.е. сознание восстанавливалось значительно лучше среди пациентов с признаками дисфункции среднего мозга по сравнению с пациентами, у которых выявлена дисфункция моста. А сознание последних восстанавливалось лучше, чем у пациентов с дисфункцией продолговатого мозга. В целом, пациенты с дисфункцией продолговатого мозга восстанавливали сознание в 5 раз хуже, чем пациенты с дисфункцией среднего

мозга ($p=0,0008$). Оценки по CRS-R через 3 месяца не достигли статистической значимости между 1-2-й, 2-3-й и 1-3-й группами ($p=0,14$), баллы по этой шкале у пациентов с дисфункцией продолговатого мозга были гораздо ниже (в 2 раза), чем в двух других группах.

Длительности пребывания в ОРИТ, госпитализации, ИВЛ, ВЧГ, продолжительности бессознательного состояния также постепенно значимо нарастали от 1-й до 3-й группы. Длительность комы постепенно возрастала с углублением дисфункции ствола, однако значимыми оказались различия между 1-й и 2-й группами ($p=0,008$). Длительность нестабильной гемодинамики также возрастала, различия между 2-й и 3-й группами достигли статистической значимости ($p=0,02$).

Длительность пребывания в ОРИТ увеличивалась в 1,5 раза при наличии клинических признаков дисфункции моста и в 2,5 раза при дисфункции продолговатого мозга по сравнению с наличием дисфункции среднего мозга ($p=0,0002$ и $0,04$). Длительность ИВЛ увеличивалась в 1,5 раза при наличии клинических признаков дисфункции моста и в 2,5 раза при дисфункции продолговатого мозга по сравнению с наличием дисфункции среднего мозга ($p=0,002$ и $0,04$). Длительность госпитализации увеличивалась в 1,7 раза при наличии признаков дисфункции моста и в 3 раза при дисфункции продолговатого мозга по сравнению с группой с дисфункцией среднего мозга ($p<<0,05$ и $0,006$). Бессознательное состояние (кома+вегетативное состояние+мутизм без понимания речи) было значительно более длительными (в 1,5 раза) при наличии клинических признаков дисфункции моста и в 5 раз длительнее при дисфункции продолговатого мозга по сравнению с наличием дисфункции среднего мозга ($p=0,0002$ и $0,04$), т.е. были тем длительнее, чем глубже проявлялась дисфункция ствола мозга. Длительность комы в группе с дисфункцией моста была в 1,5 раза выше, чем в группе с дисфункцией среднего мозга ($p=0,008$). Длительность ВЧГ увеличивалась в 2,5 раза при наличии клинических признаков дисфункции моста и в 4 раза при дисфункции продолговатого мозга по сравнению с наличием дисфункции среднего мозга ($p=0,04$ и $0,008$). Нестабильная гемодинамика была в 2,8 раз более длительной

при наличии клинических признаков дисфункции продолговатого мозга по сравнению с группой с дисфункцией моста ($p=0,02$) и в 4,5 раза длительнее, чем в группе дисфункции среднего мозга ($p=0,03$).

Частота неблагоприятных исходов по ШИГ через 6 месяцев была на 10% выше среди пациентов с признаками дисфункции моста (критерий Фишера, $p=0,04$) и на 50% выше среди пациентов с дисфункцией продолговатого мозга (критерий Фишера, $p=0,003$) по сравнению с группой с нарушенной функцией среднего мозга. Частота благоприятных исходов по ШИГ через 6 месяцев была на 30% ниже у пациентов с признаками дисфункции моста (критерий Фишера, $p=0,0003$) и на 60% выше среди пациентов с дисфункцией продолговатого мозга (критерий Фишера, $p=0,003$) по сравнению с группой с нарушенной функцией среднего мозга. Частота развития ПНС была на 20% выше среди пациентов с признаками дисфункции моста (критерий Фишера, $p=0,007$) и на 55% выше у пациентов с дисфункцией продолговатого мозга (критерий Фишера, $p=0,0001$) по сравнению с группой с дисфункцией среднего мозга. Частота развития ХНС была на 15% выше среди пациентов с признаками дисфункции продолговатого мозга по сравнению с группой с дисфункцией среднего мозга (критерий Фишера, $p=0,03$). Частота развития посттравматической эпилепсии в течение 6 месяцев после тЧМТ среди пациентов с признаками дисфункции моста была на 15% выше (критерий Фишера, $p=0,04$), а среди пациентов с дисфункцией продолговатого мозга - на 35% выше (критерий Фишера, $p=0,01$), чем у пациентов с дисфункцией среднего мозга (табл. 3.4). Частота развития вегетативных пароксизмов при наличии признаков дисфункции продолговатого мозга значительно выше (на 50%), чем при наличии дисфункции только среднего мозга ($p<<0,05$). Психомоторное возбуждение развивалось преимущественно при повреждении верхнего (до 40%) и среднего (до 30%) отделов ствола и не отмечалось при дисфункции продолговатого мозга ($p=0,007$ и $0,02$).

Таким образом, при тяжелой ЧМТ выявление клинических признаков дисфункции нижних отделов ствола (моста и продолговатого мозга) ухудшает исход по ШИГ через 6 месяцев в 1,2 и 2 раза, по шкале CRS-R через 1 месяц – в 1,3

и 5 раз, повышает длительность госпитализации в 1,7 и 3 раза, нахождения в ОРИТ и ИВЛ в 1,5 и 2,5 раза, продолжительность бессознательного состояния в 1,5 и 5 раз, длительность ВЧГ в 2,5 и 4 раза соответственно. Нестабильная гемодинамика при дисфункции продолговатого мозга была в 4,5 раза длительнее, чем в группе дисфункции среднего мозга. Также выявление данных клинических признаков ассоциируется с большей частотой неблагоприятных исходов на 10% и 50%, меньшей частотой благоприятных исходов на 30% и 60%, на 40%, большей частотой развития ПНС на 20% и 55% и посттравматической эпилепсии на 15% и 35% соответственно. Выявление признаков повреждения продолговатого мозга сопровождается также на 15% большей частотой развития ХНС.

3.3 Значение величины и размера зрачков в остром периоде травмы

Учитывая, что во многих прогностических критериях при тяжелой ЧМТ фигурирует наличие мидриаза, был проведен отдельный анализ групп, выделенных по этому признаку: 1) нет анизокории, 91 пациент в возрасте 18-64 ($31,2 \pm 11,4$) лет; 2) анизокория без мидриаза (диаметр зрачка 4 мм и менее), 76 пациентов в возрасте 18-71 ($31,3 \pm 15,6$) лет; 3) односторонний мидриаз, 89 пациентов в возрасте 18-70 ($32,8 \pm 12,5$) лет; 4) двусторонний мидриаз, в том числе фиксированный, 42 пациента в возрасте 18-57 ($29,8 \pm 11,9$) лет.

Анизокория без мидриаза по большинству показателей не являлась критерием, ухудшающим течение и прогноз. Однако, даже появление одностороннего мидриаза характеризуется утяжелением травмы по ШКТ в 1,2 раза, а двустороннего мидриаза – в 1,5 раза. Восстановление сознания по шкале CRS-R через 1 месяц в 1,3 раза ($p=0,0005$) менее полное у пациентов с односторонним мидриазом и в 5 раз менее полное при двустороннем мидриазе ($p < 0,05$). Однако через 3 месяца различия достигаются уже только при наличии двустороннего мидриаза ($p=0,04$). ШИГ через 3 и 6 месяцев значительно хуже (в 1,3 раза) у пациентов с односторонним ($p=0,0007$ и $0,04$) и двусторонним (в 2 раза) мидриазом ($p=0,0001$ и $0,02$), чем при нормальных симметричных размерах зрачков. Через 12 месяцев различия достигались только между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами: при двустороннем мидриазе исход хуже в 1,7 раза ($p=0,0006$) (Рисунок 3.1).

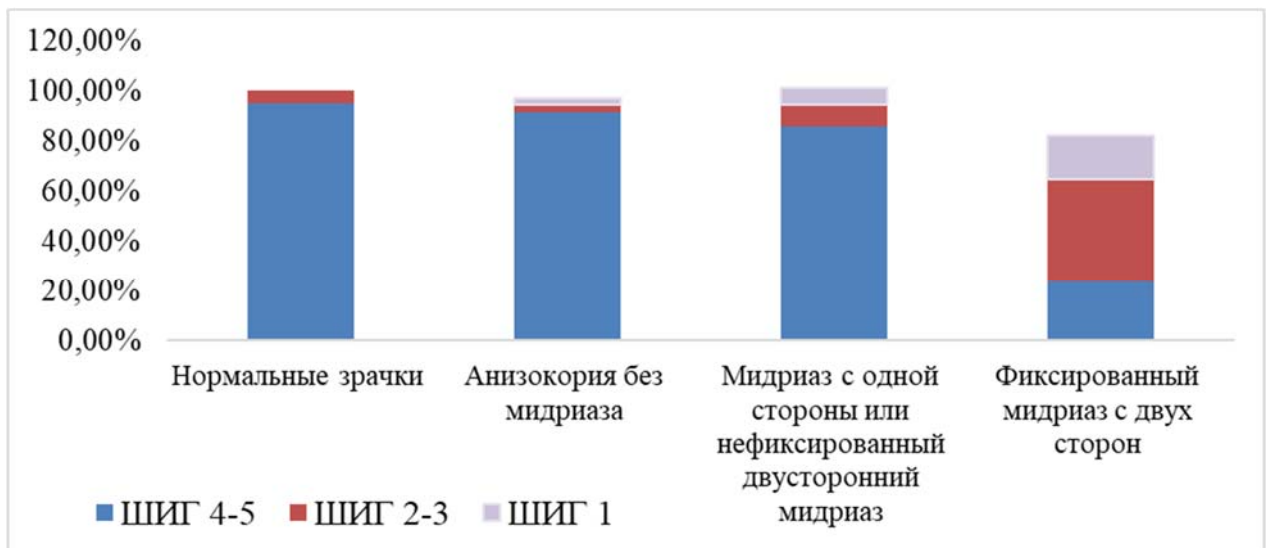


Рисунок 3.1 - Значения ШИГ через 12 месяцев после тяжелой ЧМТ в зависимости от наличия мидриаза и реактивности зрачков

Результаты сравнительного анализа показателей течения и исхода тяжелой ЧМТ при наличии анизокории, одностороннего или двустороннего мидриаза приведены в Таблице 3.5. Пребывание в ОРИТ было длительнее в 1,5 раза у пациентов с мидриазом с одной стороны ($p=0,001$) и в 1,8 раза у пациентов с мидриазом с двух сторон ($p=0,008$) по сравнению с группой с нормальными зрачками. Продолжительность госпитализации была в среднем длительнее в 2 раза у пациентов с мидриазом с одной стороны ($p=0,003$) и в 2,3 раза у пациентов с мидриазом с двух сторон ($p<<0,05$) по сравнению с группой с нормальными зрачками. В целом среди пациентов с односторонним или двусторонним мидриазом продолжительность госпитализации была выше в 1,75 раза ($p=0,008$). Продолжительность комы была больше в 1,4 раза у пациентов с мидриазом с одной стороны ($p=0,006$) и в 2 раза у пациентов с мидриазом с двух сторон ($p=0,0006$) по сравнению с группой с нормальными зрачками. Длительность бессознательного состояния была больше в 1,5 раза у пациентов с анизокорией без мидриаза ($p=0,02$), в 2 раза больше у пациентов с мидриазом с одной стороны ($p=0,002$) и в 8 раз больше у пациентов с мидриазом с двух сторон ($p=0,0001$) по сравнению с группой с нормальными размерами зрачков. В целом продолжительность БС в среднем была в 4 раза больше у пациентов с мидриазом с одной или двух сторон по сравнению с группами с нормальными размерами зрачков ($p=0,001$). Период ИВЛ был длительнее в 1,4 раза у пациентов с мидриазом с одной или двух сторон по

сравнению с группами с нормальными размерами зрачков ($p=0,003$). Нестабильная гемодинамика была длительнее в 2 раза у пациентов с мидриазом с двух или одной стороны ($p=0,04$) по сравнению с группой с симметричными зрачками средних размеров.

Таблица 3.5 – Изменение диаметра зрачка и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (медиана, 10-й и 90-й перцентили) (*#& - статистически значимые различия)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Нормальные зрачки (N=91)	Анизокория без мидриаза (N=76)	Мидриаз с одной стороны (N=89)	Мидриаз с двух сторон (N=42)
ШКГ при поступлении, баллы	7 (5-13)	7 ^{*#} (4-11)	6 [*] (4-8)	6 [#] (4-8)
ШКГ min, баллы	6 [*] (4-8)	6 [#] (3-7)	5 (3-7)	4 ^{*#} (3-7)
CRS-R 1 мес, баллы	20 (9-23)	19 [*] (6-23)	15 ^{*#} (3-23)	4 [#] (0-23)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (19-23)	23 [*] (14-23)	22 ^{*#} (6-23)	6 [#] (0-23)
ШИГ 3 мес, баллы	3 (3-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-3)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (3-5)	4 [*] (3-5)	3 ^{*#} (2-5)	2 [#] (1-4)
ШИГ 12 мес, баллы	5 [*] (4-5)	5 [*] (3-5)	4 (2-5)	3 [*] (1-5)
Количество суток пребывания в ОРИТ	20 [*] 10-40	25 [*] 11-53	30 15-75	36 10-116
Длительность госпитализации, сутки	32 [*] 22-66	44 [*] 19-124	60 28-143	73 11-201
Длительность комы, сутки	7 (2-15)	8 (3-14)	10 (4-18)	13 (6-30)
Длительность БС, сутки	10 [*] 2-31	14 ^{*#} 4-48	20 [#] 6-98	83 5-380
Длительность ИВЛ, сутки	14 (7-31)	18 [*] (8-44)	23 [*] (13-54)	23 [*] (8-80)
Длительность ВЧГ, сутки	3 (0-10)	5 (0-13)	4 (0-15)	4 (0-11)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 10-50	28 14-43	28 13-50	27 15-45
Длительность (сутки) нестабильной ГД	3 0-13	6 0-16	6 0-23	6 0-17
Нейрохирургическое лечение	43 (47,3%)	42 (55,3%)	48 (53,9%)	29 (69%)
Вторичная ишемия	4 (4,4%) [*]	10 (13,2%) [#]	14 (15,7%) ^{&}	19 (45,2%) ^{*#&}
ВППШ	4 (4,4%) [*]	10 (13,2%)	15 (16,9%)	11 (26,2%) [*]
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес 1-2 балла)	0/65 [*] 0	4/57 [#] 7%	9/56 ^{&} 16,1%	18/32 ^{*#&} 56,3%
Летальный за 6 мес	0/65 [*] (0)	2/57 [#] (3,5%)	2/56 ^{&} (3,6%)	8/32 ^{*#&} (25%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5 баллов)	55/65 [*] 84,6%	40/57 [#] 70,2%	28/56 ^{&} 50%	7/32 ^{*#&} 21,9%
ПНС (более 28 суток)	11/89 [*] (12,4%)	15/75 [#] (20%)	33/89 (37%)	21/39 ^{*#} (53,8%)
ХНС (более 180 суток)	0 [*]	1/75 [#] (1,3%)	5/89 ^{&} (5,6%)	7/39 ^{*#&} (17,9%)
Эпилепсия, %	14/59 [*] 23,7%	21/50 [#] 42%	18/57 ^{&} 31,6%	16/23 ^{*#&} 69,6%
Вегетативные пароксизмы, %	10/88 ^{*&} 13,3%	10/76 [#] 13,2%	22/88 ^{&} 25%	12/36 ^{*#} 33,3%
Психомоторное возбуждение, %	35/88 [*] 39,8%	23/75 30,7%	24/88 27,3%	5/32 [*] 15,6%

Частота неблагоприятных исходов возрастала в среднем на 49% у пациентов с двусторонним мидриазом по сравнению с группой со средними размерами зрачков ($p < 0,05$), и на 40% по сравнению с пациентами с односторонним мидриазом ($p = 0,003$). Частота летальных исходов в среднем возрастала на 23% у пациентов с двусторонним мидриазом по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Благоприятные исходы значительно реже отмечались у пациентов с односторонним мидриазом (в среднем на 28%, $p = 0,002$) и двусторонним мидриазом (в среднем на 63%, $p < 0,05$) по сравнению с группой с нормальными размерами зрачков. Частота развития вторичной ишемии у пациентов с двусторонним мидриазом была в среднем на 30% выше, чем у пациентов с односторонним мидриазом ($p = 0,003$), на 32% выше, чем при анизокории ($p = 0,0002$) и на 41% выше, чем при нормальных зрачках ($p < 0,05$). Частота ПНС была в среднем на 26% выше у пациентов с двусторонним и односторонним мидриазом по сравнению с группами с нормальными размерами зрачков с или без анизокории ($p < 0,05$). Частота ХНС была в среднем на 14% выше у пациентов с двусторонним мидриазом по сравнению с другими группами ($p = 0,004$). Частота развития посттравматической эпилепсии была в среднем на 39% выше у пациентов с двусторонним мидриазом по сравнению с другими группами ($p = 0,0008$). Частота развития вегетативных пароксизмов была в среднем на 15% выше у пациентов с двусторонним и односторонним мидриазом, чем в двух других группах ($p = 0,0013$). Частота развития ПМВ была в среднем на 17% ниже у пациентов с двусторонним мидриазом, чем в трех других группах ($p = 0,03$). Таким образом, развитие одностороннего или двустороннего мидриаза оказывают значимое негативное влияние на течение и исход тяжелой ЧМТ: степень восстановления сознания в среднем в 2 раза меньше по CRS-R через 1 месяц ($p = 0,0005$), период бессознательного состояния в среднем в 4 раза длительнее ($p = 0,001$), период нахождения на ИВЛ - в 1,4 раза длительнее ($p = 0,003$), частота ПНС в среднем на 26% выше ($p < 0,05$), а частота вегетативных пароксизмов - на 15% выше ($p = 0,0013$). Дополнительно развитие двустороннего мидриаза оказывает значимое влияние на исход по ШИГ через 6 месяцев (в 1,6 раза хуже, $p = 0,001$), частоту неблагоприятных исходов (в среднем на 49% больше, $p < 0,05$), летальных исходов (в среднем на 23% выше, $p < 0,05$), развитие вторичной ишемии (в среднем на 34% чаще, $p < 0,05$), ХНС (в среднем на 14% чаще $p = 0,004$), ПТЭ (в среднем на

39% чаще, $p=0,0008$) и ПМВ (в среднем на 17% реже, $p=0,03$).

Проведен сравнительный анализ пациентов трех групп, разделенных по наличию и отсутствию фотореакции при наличии мидриаза (диаметра зрачка более 4 мм): 1) нефиксированный мидриаз с одной или двух сторон; 2) фиксированный мидриаз с одной стороны; 3) фиксированный мидриаз с двух сторон. По тяжести ЧМТ, оцененной по ШКГ при поступлении и минимальной ШКГ, пациенты трех групп не отличались между собой (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Наличие фотореакции при мидриазе и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (медиана, 10-й и 90-й перцентили) *#& - статистически значимые различия)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	Нефиксированный мидриаз с одной или двух сторон (N=55)	Фиксированный мидриаз с одной стороны (N=46)	Фиксированный мидриаз с двух сторон (N=30)
ШКГ при поступлении, баллы	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-8)
ШКГ min, баллы	5 (4-7)	5 (3-7)	4 (3-6)
CRS-R 1 мес, баллы	14,5 [#] (5-22)	15 [*] (2-21)	4 ^{*#} (0-18)
CRS-R 3 мес, баллы	21,5 [#] (6-23)	20 [*] (0-23)	6 ^{*#} (0-23)
ШИГ 6 мес, баллы	4 [#] (2-5)	3 [*] (1-5)	2 ^{*#} (1-4)
ШИГ 12 мес, баллы	4 [#] (2-5)	4 [*] (1-5)	3 ^{*#} (1-4)
Количество суток в ОРИТ	29 (17-66)	28 (10-110)	48 (10-120)
Длительность госпитализации, сутки	56 [#] 28-117	57 [*] 20-217	109 ^{*#} 11-272
Длительность комы, сутки	10 [*] (4-18)	11 [#] (4-24)	15 ^{*#} (7-37)
Длительность БС, сутки	20 (6-84)	14 (4-157)	107 (8-400)
Длительность ИВЛ, сутки	22 (13-49)	22 (9-63)	27 (8-89)
Длительность ВЧГ, сутки	5 (0-15)	3 (0-13)	6 (0-14)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	30 (15-50)	25 (10-46)	25 (15-45)
Длительность нестабильной ГД, сутки	7 0-23	6 0-15	6 0-18
Нейрохирургическое лечение	24/55 ^{*#} (43,6%)	32/46 [*] (68,7%)	21/30 [#] (70%)
Вторичная ишемия	6/55 [#] (10,9%)	10/46 [*] (21,7%)	17/30 ^{*#} (56,7%)
ВППШ	8/55 [*] (14,5%)	7/45 (15,6%)	10/28 [*] (35,7%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес 1-2 балла)	5/31 [*] 16,1%	9/34 26,5%	13/23 [*] 56,5%
Летальный исход за 6 мес	2/31 (6,4%)	4/34 (11,8%)	4/23 (17,4%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5 балла)	15/31 [#] 48,4%	15/34 [*] 44,1%	6/23 ^{*#} 26,1%
ПНС (более 28 суток)	19/55 (34,5%)	16/43 (37,2%)	19/26 (73,1%)
ХНС (более 180 суток)	1/55 [#] (1,8%)	3/43 [*] (7%)	7/26 ^{*#} (26,9%)
Эпилепсия, %	14/32 (43,8%)	8/30 [*] (26,7%)	12/18 [*] (66,7%)
Вегетативные пароксизмы, %	16/54 (29,6%)	8/45 [*] (17,8%)	10/25 [*] (40%)
Психомоторное возбуждение, %	17/54 (31,5%)	9/43 (20,9%)	3/23 (13%)

Степень восстановления сознания у пациентов 3-й группы была значительно ниже, чем у пациентов 1-й ($p=0,0002$ и $0,0005$) и 2-й ($p=0,0007$ и $0,0006$) групп через 1 и 3 месяца после ЧМТ. Длительность комы больше у пациентов с фиксированным двусторонним мидриазом в среднем в 1,4 раза, чем у пациентов с одно/двусторонним мидриазом с сохранными фотореакциями ($p=0,0026$) и в 1,5 раза больше, чем у пациентов с фиксированным односторонним мидриазом ($p=0,0036$). Пациенты 3-й группы хуже восстанавливались по ШИГ через 6 месяцев, чем пациенты 2-й группы ($p=0,03$) и 1-й группы ($p=0,01$). Пациенты 3-й группы хуже восстанавливались по ШИГ через 12 месяцев, чем пациенты 2-й группы ($p=0,02$) и 1-й группы ($p=0,001$). Более длительная госпитализация была характерна для пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,01$) и 2-й ($p=0,04$) группами.

Нейрохирургическому лечению чаще (в среднем на 24-26%) подвергались пациенты 2-й ($p=0,01$) и 3-й групп ($p=0,02$) чем пациенты 1-й группы. Вторичная ишемия мозга чаще (на 35-45%) развивалась среди пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й ($p=0,003$) и 1-й групп ($p<0,05$). ВПШ чаще (на 15%) требовалась пациентам 3-й группы по сравнению с 1-й группой ($p=0,046$). Частота неблагоприятных исходов по ШИГ через 6 мес была выше (на 40%) у пациентов 3-й, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,003$). Благоприятный исход чаще отмечался среди пациентов 1-й ($p=0,02$) и 2-й групп ($p=0,04$), чем у пациентов 3-й группы. ПНС чаще отмечались у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й ($p=0,006$) и 1-й ($p=0,002$) групп. ХНС также чаще отмечались у пациентов 3-й группы, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ($p=0,002$ и $0,04$ соответственно). Посттравматическая эпилепсия чаще (на 40%) отмечалась у пациентов 3-й группы, чем у пациентов 2-й группы ($p=0,01$). Вегетативные пароксизмы также несколько чаще (на 20%) развивались у пациентов 3-й, чем у пациентов 2-й группы ($p=0,04$).

Таким образом, развитие двустороннего фиксированного мидриаза (даже по сравнению с односторонним фиксированным и мидриазом с сохранными фотореакциями) в оказывает значимое негативное влияние на течение и исход тяжелой ЧМТ, а именно: степень восстановления сознания в среднем в 3,5 раза меньше по CRS-R через 3 месяца ($p=0,0006$), длительность комы в среднем в 1,4 раза больше ($p=0,003$), исход по ШИГ через 6 и 12 месяцев в среднем хуже в 1,75 раза ($p=0,02$) и 1,3 раза ($p=0,03$), неблагоприятный исход развивается в среднем на

35% чаще ($p=0,003$), а благоприятный – на 29% реже ($p=0,02$), ПНС развиваются в среднем на 37% чаще ($p=0,0008$), ХНС – на 23% чаще ($p=0,02$), длительность госпитализации в среднем в 2 раза больше ($p=0,03$), вторичная ишемия развивается в среднем на 41% чаще ($p<0,05$), ВПШ требуется в среднем на 21% чаще ($p=0,03$).

Среди 46 пациентов со среднетяжелой ЧМТ 44 из них поступили в остром периоде травмы и были доступны для неврологического осмотра в течение первой недели, клинические признаки дисфункции ствола отмечались у 17 пациентов (38,6%) и были представлены только дисфункцией среднего мозга: парезом рефлекторного взора вверх (13 пациентов, 29,5%), анизокорией без мидриаза (6 пациентов, 13,6%), расходящимся по горизонтали косоглазием (2 пациента, 6,8%). Очень редко отмечалась симптоматика с уровня моста: асимметрия корнеальных рефлексов (1 пациент, 2,3%). Таким образом, при среднетяжелой ЧМТ оказалось возможным проведение сравнительного анализа показателей течения и исхода травмы только среди пациентов с наличием и отсутствием дисфункции среднего мозга. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Показатели исхода и течения среднетяжелой ЧМТ в группах с клиническими признаками дисфункции среднего мозга

Показатели течения и исхода ЧМТ Медиана, (10-90 перцентили)	Нормальная функция ствола мозга (N=27)	Признаки дисфункции среднего мозга (N=17)
Сутки на момент поступления	3±2,4	2±1,7
ШКГ при поступлении, баллы	14* (9-15)	11* (9-15)
ШКГ минимальная, баллы	14* (9-15)	10* (7-15)
ШИГ 3 мес, баллы	5 (4-5)	5 (4-5)
ШИГ 6 мес, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)
Количество суток в ОРИТ	0* (0-3)	5* (0-25)
Длительность госпитализации, сутки	15 (9-21)	18 (10-45)
Длительность ИВЛ, сутки	0 (0-0)	0 (0-14)
Нейрохирургическое лечение	4 (14,8%)	2 (11,8%)
Вторичная ишемия	0	2 (11,8%)
ВПШ	1 (3,7%)	0
Неблагоприятный исход (ШИГ6 =1-2)	1 (3,7%)	0
Благоприятный исход (ШИГ6=5)	26 (96,3%)*	12 (70,6%)*
Кратковременная утрата сознания	18 (66,7%)*	5 (29,4%)*
Длительная утрата сознания (часы)	8 (29,6%)	10 (58,8%)

* - достоверные различия между группами

Группа с нормальной функцией ствола была представлена 27 пациентами в возрасте от 20 до 64 ($35,8 \pm 13,1$) лет, 5 женщин (18,5%). Группа с признаками дисфункции среднего мозга – 17 пациентами в возрасте от 16 до 76 ($39,7 \pm 20,3$) лет, 6 женщин (35,3%).

Тяжесть ЧМТ, оцененная по ШКГ (при поступлении и минимальная), была более выражена у пациентов с дисфункцией ствола мозга ($p=0,03$ и $0,003$ соответственно). Длительность пребывания в ОРИТ у пациентов с дисфункцией среднего мозга была в 5 раз больше ($p=0,0007$).

Полное восстановление через 6 месяцев у пациентов с дисфункцией среднего мозга отмечалось на 25% реже, чем при нормальной функции ствола ($p=0,03$). У пациентов с дисфункцией среднего мозга значительно реже (на 35%) отмечалась кратковременная утрата сознания ($p=0,03$), а чаще присутствовала длительная утрата (на несколько часов) ($p=0,06$).

При легкой ЧМТ стволовая неврологическая симптоматика была отмечена только у трех пациентов (5,4%), поэтому сравнительный анализ не проводился.

3.4 Клиническая оценка по ШКГ

ШКГ в остром периоде в динамике была оценена у 313 пациентов (87 женщин, 215 мужчин): 217 с тяжелой, 44 – со среднетяжелой и 52 – с легкой ЧМТ. Результаты корреляционного анализа оценки по ШКГ с различными показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ (Таблица 3.8).

Все показатели течения (длительность пребывания в ОРИТ, госпитализации, комы, бессознательного состояния, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики) и исхода (степень восстановления сознания, ШИГ) значимо коррелировали с оценкой по ШКГ в остром периоде травмы, степень корреляции была несколько выше с минимальным значением ШКГ за весь острый период.

Оценка по ШКГ минимальная у пациентов со среднетяжелой ЧМТ значимо коррелировала со степенью восстановления по CRS через 1 месяц ($r=0,3$), ШИГ через 3 месяца ($r=0,3$), длительностью нахождения в ОРИТ ($r=-0,6$) и госпитализации ($r=-0,4$). У пациентов с легкой ЧМТ минимальная оценка по ШКГ значимо коррелировала с длительностью госпитализации ($r=0,3$).

Таблица 3.8 - Корреляция оценки по ШКГ в остром периоде тяжелой ЧМТ с показателями течения и исхода

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ШКГ при поступлении	ШКГ минимальная
CRS-R 1 мес, баллы	r=0,45	r=0,56
CRS-R 3 мес, баллы	r=0,4	r=0,52
ШИГ 6 мес, баллы	r=0,39	r=0,54
ШИГ 12 мес, баллы	r=0,28	r=0,48
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	r=-0,39	r=-0,45
Длительность госпитализации, сутки	r=-0,38	r=-0,44
Длительность комы, сутки	r=-0,38	r=-0,54
Длительность БС, сутки	r=-0,45	r=-0,58
Длительность ИВЛ, сутки	r=-0,43	r=-0,51
Длительность ВЧГ, сутки	r=-0,15	r=-0,29
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	-	r=-0,19
Длительность нестабильной ГД, сутки	r=-0,16	r=-0,2

3.5 Клиническая оценка по шкале FOUR

По шкале FOUR в остром периоде были оценены 312 пациентов с ЧМТ (87 женщин, 212 мужчин): 214 – с тяжелой, 44 - со среднетяжелой, 54 – с легкой ЧМТ.

Проведен корреляционный анализ оценки по шкале FOUR (при поступлении и минимальной) с различными показателями исхода тяжелой ЧМТ (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Значимые коэффициенты корреляции оценки по шкале FOUR в остром периоде тяжелой ЧМТ с показателями течения и исхода

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	FOUR при поступлении	FOUR минимальная
CRS-R 1 мес, баллы	r=0,47	r=0,53
CRS-R 3 мес, баллы	r=0,41	r=0,47
ШИГ 6 мес, баллы	r=0,43	r=0,58
ШИГ 12 мес, баллы	r=0,3	r=0,51
Количество суток в ОРИТ	r=-0,41	r=-0,44
Длительность госпитализации, сутки	r=-0,45	r=-0,48
Длительность комы, сутки	r=-0,46	r=-0,57
Длительность БС, сутки	r=-0,46	r=-0,56
Длительность ИВЛ, сутки	r=-0,45	r=-0,51
Длительность ВЧГ, сутки	r=-0,19	r=-0,24
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	--	r=-0,19
Длительность нестабильной ГД, сутки	r=-0,2	r=-0,21

Все показатели исходов (степень восстановления сознания, ШИГ, длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации) и течения травматической

болезни мозга (длительность комы, бессознательного состояния, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики) значимо коррелировали с оценкой по шкале FOUR в остром периоде травмы, степень корреляции была выше с минимальными значениями шкалы FOUR за весь острый период.

Минимальная оценка по шкале FOUR за весь острый период у пациентов со среднетяжелой ЧМТ значимо коррелировала только с длительностью нахождения в ОРИТ ($r=-0,39$). У пациентов с легкой ЧМТ минимальная оценка по шкале FOUR не коррелировала с показателями исхода. Оценка по шкале FOUR при поступлении не имела значения для исхода при средней и легкой степени ЧМТ.

3.6 Клиническая оценка по шкале Питтсбург

По шкале Питтсбург в остром периоде были оценены 308 пациентов с ЧМТ (85 женщин, 210 мужчин): 210 - с тяжелой, 44 - со среднетяжелой, 54 - с легкой.

Проведен корреляционный анализ оценки по шкале Питтсбург с различными показателями исхода и течения тяжелой ЧМТ (Таблица 3.10). Все показатели исходов (степень восстановления сознания, ШИГ, длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации) и течения травматической болезни мозга (длительность комы, бессознательного состояния, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики) значимо коррелировали с оценкой по шкале Питтсбург в остром периоде травмы.

Таблица 3.10 - Значимые коэффициенты корреляции оценки по шкале Питтсбург в остром периоде тяжелой ЧМТ с показателями течения и исхода

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Питтсбург минимальная
CRS-R 1 мес, баллы	$r=0,38$
CRS-R 3 мес, баллы	$r=0,36$
ШИГ 6 мес, баллы	$r=0,44$
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	$r=-0,35$
Длительность госпитализации, сутки	$r=-0,43$
Длительность комы, сутки	$r=-0,37$
Длительность БС, сутки	$r=-0,41$
Длительность ИВЛ, сутки	$r=-0,37$
Длительность ВЧГ, сутки	$r=-0,17$
Длительность нестабильной ГД, сутки	$r=-0,21$

Оценка по шкале Питтсбург за весь острый период у всех пациентов со среднетяжелой ЧМТ и легкой ЧМТ составила 12 баллов (кроме 1 пациента с 11

баллами), т.е. не имела значения для исхода ЧМТ средней и легкой степени.

3.7 Длительность бессознательных состояний и прогноз течения и исхода ЧМТ

В данном анализе участвовали пациенты с тяжелой, средней и легкой ЧМТ. При тяжелой ЧМТ был проведен корреляционный анализ длительности комы/посткоматозного бессознательного состояния (БС) и показателей течения и исхода травмы, а также проанализированы данные показатели у пациентов с длительностью комы менее и более 14 суток, поскольку коматозные состояния длительностью более 14 суток считаются длительными. При среднетяжелой ЧМТ проанализированы показатели течения и исхода при краткосрочной и долговременной утрате сознания, у пациентов с легкой ЧМТ – с утратой и без утраты сознания.

Результаты корреляционного анализа длительности коматозного состояния с показателями течения и исхода травмы представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Корреляция длительности комы с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Длительность комы	Длительность бессознательного состояния
Возраст, лет (Med, 10-90 перцентили)	Нет корреляции	Нет корреляции
ШКГ при поступлении	$r=-0,39^*$	$r=-0,45^*$
ШКГ минимальная	$r=-0,54^*$	$r=-0,56^*$
FOUR при поступлении	$r=-0,46^*$	$r=-0,46^*$
FOUR минимальная	$r=-0,57^*$	$r=-0,55^*$
Шкала Питтсбург	$r=-0,37^*$	$r=-0,4^*$
CRS-R 1 мес, баллы	$r=0,61^*$	$r=0,8^*$
CRS-R 3 мес, баллы	$r=0,58^*$	$r=0,76^*$
ШИГ 3 мес, баллы	$r=-0,48^*$	$r=-0,65^*$
ШИГ 6 мес, баллы	$r=-0,57^*$	$r=-0,7^*$
ШИГ 12 мес, баллы	$r=-0,52^*$	$r=-0,62^*$
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	$r=0,62^*$	$r=0,75^*$
Длительность госпитализации, сутки	$r=0,55^*$	$r=0,67^*$
Длительность ИВЛ, сутки	$r=0,68^*$	$r=0,77^*$
Длительность ВЧД, сутки	$r=0,52^*$	$r=0,5^*$
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	$r=0,37^*$	$r=0,32^*$
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	$r=0,48^*$	$r=0,42$

* - значимые различия между группами

Длительность комы составила от 0 до 46 суток ($10,1 \pm 7,3$ суток) и была известна у 317 пациентов с тяжелой ЧМТ (79 женщин, 24,9%) в возрасте от 18 до 76 года ($32,4 \pm 13,1$ лет). Продолжительность БС была известна у 310 пациентов (74 женщины, 23,9%) в возрасте от 18 до 72 ($32,1 \pm 12,8$ лет) и составила от 0 до 1123 суток ($46 \pm 112,7$ суток). Длительность комы и продолжительность БС не коррелировали с возрастом, но значимо коррелировали с оценками по клиническим шкалам – ШКГ, FOUR и Питтсбург, причем особенно сильные корреляции отмечены с минимальными значениями ШКГ и FOUR. Длительности комы и БС значимо коррелировали со всеми показателями течения (продолжительность пребывания в ОРИТ, госпитализации, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики) и исхода (степенью восстановления сознания, ШИГ) тяжелой травмы мозга.

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов: 1) продолжительность комы которых была менее 14 суток и 2) продолжительность комы 15 и более суток (соответствует длительной коме). Первая группа составила 260 пациентов в возрасте от 18 до 76 года ($32,3 \pm 12,9$ лет), 65 женщин (25%). Вторая группа включала 57 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет ($32,7 \pm 13,6$ лет), 17 женщин (29,8%). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Медиана длительности комы в первой группе составила 8 (3-13) суток, во второй – 18 (15-39) суток. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.12.

Для пациентов с длительной комой были характерны более низкие баллы по ШКГ, FOUR и Питтсбург, а, следовательно, и более тяжелое повреждение мозга (Таблица 3.12). У данной группы пациентов значительно хуже были исходы по ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев, больше длительность бессознательного состояния, ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, максимальные уровни ВЧД, чаще отмечалась вторичная ишемия мозга. Также они чаще подвергались ВПШ, чаще развивались ПНС и ХНС (Таблица 3.12), что соответствует неблагоприятному исходу ЧМТ.

Таким образом, при длительности комы более 14 суток в среднем на 13% чаще развивались вторичная ишемия мозга ($p=0,02$), на 17% чаще – гидроцефалия ($p=0,0015$), на 53% чаще – ПНС и на 15% чаще – ХНС ($p < 0,05$), в среднем в 2,3 раза более длительный период госпитализации ($p < 0,05$).

Таблица 3.12 - Характеристика групп и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ у пациентов с длительной и недлительной комой

Показатели течения и исхода ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	кома ≤ 14 суток N=260	кома > 14 суток N=57	p
ШКГ при поступлении	7 (4-9)	6 (4-8)	0,0009 (M-W)
ШКГ минимальная	6 (4-7)	4 (3-6)	0,00002 (M-W)
FOUR при поступлении	7 (5-13)	6 (4-8)	0,000005 (M-W)
FOUR минимальная	7 (4-8)	5 (3-7)	0,000001 (M-W)
Шкала Питтсбург	12 (9-12)	10 (7-12)	0,00005 (M-W)
CRS-R 1 мес, баллы	20 (7-23)	5 (2-17)	<<0,05 (M-W)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (11-23)	14 (3-23)	<<0,05 (M-W)
ШИГ 3 мес, баллы	3 (3-4)	3 (2-4)	<<0,05 (M-W)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (3-5)	3 (2-5)	<<0,05 (M-W)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (3-5)	3 (1-5)	<<0,05 (M-W)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	24 11-48	47 24-119	<<0,05 (M-W)
Длительность госпитализации, сутки	43 23-106	100 30-201	<<0,05 (M-W)
Длительность бессознательного состояния, сутки	12 4-58	60 18-230	<<0,05 (M-W)
Длительность ИВЛ, сутки	18 (8-37)	37 (23-85)	<<0,05 (M-W)
Длительность ВЧГ, сутки	4 (0-12)	10 (0-19)	<<0,05 (M-W)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 (13-45)	33 (20-50)	0,007 (M-W)
Длительность нестабил. гемодинамики, сутки	4 0-14	14 0-32	0,00001 (M-W U)
Нейрохирургическое лечение, %	143 (55%)	34 (59,6%)	0,22 (F)
Вторичная ишемия, %	34 (13,1%)	15 (26,3%)	0,02 (F)
ВПС, %	25 (9,6%)	15 (26,3%)	0,0015 (F)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес =1-2 балла), %	18/190 9,5%	14/34 41,2%	<<0,05 (F)
Летальный исход за 6 мес, %	11/190 (5,8%)	1/34 (2,9%)	1,0 (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5 балла), %	133/190 70%	4/34 11,8%	<<0,05 (F)
ПНС (более 28 суток), %	44/250 (17,6%)	39/55 (70,9%)	<<0,05 (F)
ХНС (более 180 суток), %	4/250 (1,6%)	9/55 (16,4%)	<<0,05 (F)
Эпилепсия, %	63/167 (37,7%)	17/38 (44,7%)	0,22 (F)

Проведен сравнительный анализ двух групп 310 пациентов с тяжелой ЧМТ (74 женщины, 23,9%) в возрасте от 18 до 72 ($32,1 \pm 12,8$ лет): 1) продолжительность бессознательного состояния 28 суток и менее и 2) продолжительность БС более 28 (соответствует ПНС). Результаты данного анализа представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Характеристика групп и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ у пациентов с продолжительным и непродолжительным бессознательным состоянием (Медиана, 10-90 перцентили)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	БС $\leq$ 28 суток N=222	БС > 28 суток N=87	p
ШКГ при поступлении	7* (4-9)	5* (4-7)	$<<0,05$ (M-W)
ШКГ минимальная	6* (4-7)	4* (3-6)	0,00002 (M-W)
FOUR при поступлении	7* (5-13)	5* (3-8)	$<<0,05$ (M-W)
FOUR минимальная	7* (4-8)	5* (3-6)	$<<0,05$ (M-W)
Шкала Питтсбург	12* (10-12)	9* (7-12)	$<<0,05$ (M-W)
CRS-R 1 мес, баллы	20* (9-23)	5* (2-10)	$<<0,05$ (M-W)
CRS-R 3 мес, баллы	23* (17-23)	8* (3-20)	$<<0,05$ (M-W)
ШИГ 3 мес, баллы	3* (3-4)	2* (2-3)	$<<0,05$ (M-W)
ШИГ 6 мес, баллы	4* (3-5)	3* (2-3)	$<<0,05$ (M-W)
ШИГ 12 мес, баллы	5* (3-5)	3* (1-4)	$<<0,05$ (M-W)
Количество суток ОРИТ	23* (11-45)	50* (33-119)	$<<0,05$ (M-W)
Госпитализация, сутки	42* (22-102)	105* (52-201)	$<<0,05$ (M-W)
Длительность комы, сутки	9* (3-15)	15* (7-39)	$<<0,05$ (M-W)
Длительность ИВЛ, сутки	17* (8-36)	38* (24-78)	$<<0,05$ (M-W)
Длительность ВЧГ, сутки	4* (0-13)	9* (2-16)	0,00001 (MW)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25* (12-45)	32* (20-50)	0,004 (M-W)
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	4* 0-17	9* 3-28	0,0007 (M-W)
Нейрохирургическое лечение	119 (53,6%)	52 (59,8%)	0,37 (F)
Вторичная ишемия	16 (7,2%)*	28 (32,2%)*	$<<0,05$ (F)
ВППШ	13 (5,9%)*	33 (37,9%)*	$<<0,05$ (F)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес 1-2 балла)	7/163* 4,3%	35/56* 62,5%	$<<0,05$ (F)
Летальный исход за 6 мес, %	7/163 (4,3%)	0	1,0 (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5 баллов)	130/163* 79,8%	5/56* 8,9%	$<<0,05$ (F)
Эпилепсия	52/143 (36,4%)	27/60 (45%)	0,27 (F)

* выделены значимые различия между группами

Первая группа составила 222 пациента в возрасте от 18 до 71 года ($31,7 \pm 12,4$ лет), 45 женщин (20,3%). Вторая группа включала 87 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет ($33,4 \pm 13,9$ лет), 28 женщин (32,2%). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Медиана длительности БС в первой группе составила 3 (0-17)

суток, во второй – 81 (37-200) суток.

Для пациентов с ПНС были характерны более низкие баллы по ШКГ, FOUR и Питтсбург, а, следовательно, изначально более тяжелое повреждение мозга. У данной группы значительно хуже были исходы по ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев, длительнее периоды комы, ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, выше максимальные уровни ВЧД, чаще развивалась вторичная ишемия мозга и гидроцефалия, требовавшая ликворошунтирующей операции (ВПШ).

Проводился сравнительный анализ двух групп пациентов со среднетяжелой ЧМТ (53 пациента): 1) с кратковременной потерей сознания длительностью секунды или минуты и 2) с длительным нарушением сознания (от 1 часа и более). Первая группа составила 27 пациентов в возрасте от 20 до 59 лет ($38,1 \pm 13,3$ лет), 7 женщин (28%). Вторая группа включала 25 пациентов в возрасте от 18 до 56 лет ($30,6 \pm 11$ лет), 4 женщины (16%). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов со среднетяжелой ЧМТ в зависимости от длительности нарушения сознания (Медиана, 10-90 перцентили)

Показатели течения и исхода среднетяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	Кратковременное нарушение сознания N=27	Длительное нарушение сознания N=25	p
Возраст, лет	45 (24-59)	28 (18-68)	0,12
ШКГ при поступлении	14* (12-15)	10* (9-15)	0,005
ШКГ минимальная	13* (9-15)	10* (9-15)	0,03
FOUR при поступлении	16* (16-16)	16* (9-16)	0,01
FOUR минимальная	16 (16-16)	16 (9-16)	0,06
ШИГ 6 мес, баллы	5 (5-5)	5 (5-5)	-
Длительность в ОРИТ, сутки	1 (0-7)	3 (0-25)	0,16
Госпитализация, сутки	16 (9-22)	17 (11-45)	0,28
Длительность ИВЛ, сутки	0	0 (0-11)	0,08
Нейрохирургическое лечение, %	3 11,1%	4 16%	0,42
Наилучший исход (ШИГ 3 мес= 5 баллов), %	18/26 69,2%	19/23 82,6%	0,33
Стволовая симптоматика, %	10 (37%)	9 (36%)	0,73

*- значимые различия между группами по методу Манна-Уитни

Пациенты с длительными нарушениями сознаниями при среднетяжелой ЧМТ имели более низкие баллы по ШКГ и FOUR при поступлении и по минимальной ШКГ.

Проводился сравнительный анализ двух групп пациентов с легкой ЧМТ (57 пациентов): 1) без потери сознания и 2) с потерей сознания. Первая группа составила 20 пациентов в возрасте от 18 до 63 лет ($34,7 \pm 13,7$ лет), 11 женщин (55%). Вторая группа включала 36 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет ($35,4 \pm 13,3$ лет), 8 женщин (22,2%). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.15.

Пациенты с утратой сознания при легкой ЧМТ отличались только длительностью госпитализации ($p=0,008$) и наличием изменений на КТ в виде переломов костей черепа ($p=0,03$).

Таблица 3.15 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов с легкой ЧМТ в зависимости от факта утраты сознания (Медиана, 10-90 перцентили)

Показатели течения и исхода легкой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	Без утраты сознания N=20	С утратой сознания N=36	p
Женщин (%)	11 (57,8%)	8 (23,5%)	0,92 (M-W U)
ШКГ при поступлении	15 (15-15)	15 (14-15)	0,08 (M-W U)
ШКГ минимальная	15 (14-15)	15 (14-15)	0,15 (M-W U)
FOUR при поступлении	16 (16-16)	16 (16-16)	0,18 (M-W U)
FOUR минимальная	16 (16-16)	16 (16-16)	0,18 (M-W U)
Госпитализация, сутки	2* (0-10)	8* (0-13)	0,008 (M-W U)
Изменения на МРТ, %	7 (35%)	18 (50%)	0,21 (F)
Перелом костей черепа на КТ, %	1 (5%)*	11 (30,6%)*	0,02 (F)
САК на КТ, %	1 (5%)	8 (22,2%)	0,09 (F)
Стволовая симптоматика, %	0	3 (8,3%)	0,54 (F)

Степень связи клинических предикторов с исходом тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев была дополнительно изучена с помощью модели бинарной логистической регрессии и отношений шансов для каждого независимого предиктора с 95% доверительными интервалами (Рисунок 3.2).

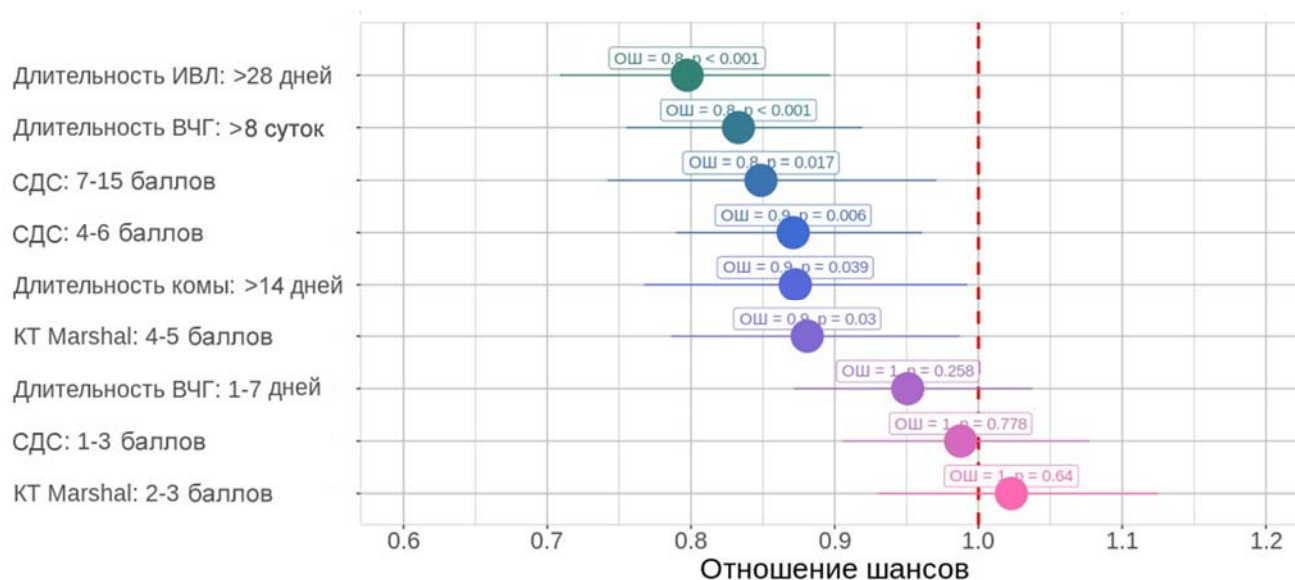


Рисунок 3.2 - Связь между клиническими предикторами и исходом тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев

Увеличение длительности ИВЛ более 28 суток связано с уменьшением шансов на благоприятный исход на 20% (ОШ = 0,8, $p < 0,001$). Длительность ВЧГ 8 суток и более (ОШ = 0,8, $p < 0,001$) снижает шансы на благоприятный исход на 20%. Оценка по СДС 7-15 баллов соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 20% (ОШ = 0,8, $p = 0,017$). Оценка по шкале СДС 4-6 баллов соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ = 0,9, $p = 0,006$). Длительность комы более 14 суток соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ = 0,9, $p = 0,039$). Степень диффузного повреждения мозга по данным КТ, соответствующая 4-5 баллам по классификации Маршала, соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ = 0,9, $p = 0,03$).

3.8 Резюме по 3 главе

При тяжелой ЧМТ с отсутствием повреждения ствола на МРТ, неврологически стволые симптомы выявлялись у 79,2%, а у 14% пациентов клинически выявленные симптомы повреждения ствола не подтверждались данными МРТ. При использовании шкалы СДС, которая не включает окулоцефалический рефлекс и оценки рефлекторного взора вверх, выявлено, что при 5-8 баллах повреждения ствола на МРТ присутствовали у 85,5%, при 9 баллах и более – практически у всех таких пациентов (95,8%). При среднетяжелой ЧМТ

клинически симптомы повреждения ствола присутствовали у 36,7% пациентов, на МРТ подтверждались у 19% пациентов. При отсутствии клинических симптомов повреждения ствола при МРТ выявлялись его повреждения в 19,4% случаев. При интактном стволе на МРТ неврологические симптомы его повреждения выявлялись у 33,3% пациентов.

Клиническая оценка уровня повреждения ствола мозга в остром периоде травмы имеет важное значение для прогнозирования течения и исхода тяжелой ЧМТ. Наличие клинических признаков дисфункции моста и продолговатого мозга ухудшает исход по ШИГ через 6 месяцев в 1,2 и 2 раза, по шкале CRS-R через 1 месяц – в 1,3 и 5 раз, повышает длительность госпитализации в 1,7 и 3 раза, пребывания в ОРИТ и ИВЛ в 1,5 и 2,5 раза, продолжительность бессознательного состояния в 1,5 и 5 раз, длительность ВЧГ в 2,5 и 4 раза; ассоциируется с большей частотой развития ПНС на 20% и 55% и посттравматической эпилепсии на 15% и 35% соответственно. При отсутствии в остром периоде клинических признаков повреждения нижних отделов ствола мозга вероятность развития хронических нарушений сознания (более 6 месяцев) крайне низкая и составляет менее 1%. При дисфункции продолговатого мозга в 4,5 раза длительнее нестабильная гемодинамика, чем в группе дисфункции среднего мозга. При среднетяжелой ЧМТ наличие симптомов повреждения ствола чаще характеризуется более длительной утратой сознания и имеет важное значение для прогнозирования длительности пребывания в ОРИТ (в 5 раз больше), полного восстановления через 6 месяцев (на 25% реже).

Наличие в остром периоде фиксированного мидриаза, особенно двустороннего, значительно ухудшает течение и прогноз тяжелой ЧМТ. Даже у пациентов с односторонним мидриазом независимо от наличия фотореакции ШИГ через 6 месяцев значительно хуже (в 1,3 раза), чем при нормальных симметричных размерах зрачков, а при двустороннем мидриазе - в 2 раза хуже. При наличии двустороннего мидриаза восстановление сознания по шкале CRS-R через 3 месяца в 3,8 раза менее полное, чем у пациентов с нормальными размерами зрачков, анизокарией без мидриаза и даже при наличии одностороннего мидриаза. Продолжительность комы у пациентов с мидриазом с двух сторон в 2 раза больше, а у пациентов с односторонним мидриазом - в 1,4 раза больше по сравнению с

группой с нормальными размерами зрачков. Длительность бессознательного состояния в 8 раз больше у пациентов с мидриазом с двух сторон, в 2 раза больше у пациентов с мидриазом с одной стороны и в 1,5 раза больше у пациентов с анизокарией без мидриаза по сравнению с группой с нормальными размерами зрачков. Подавляющее число пациентов с ХНС (91%) имели в остром периоде одно- или двусторонний фиксированный мидриаз.

Разработанная для острого периода травмы неврологическая шкала степени дисфункции ствола (СДС) имеет преимущество перед другими (ШКГ, FOUR, Питтсбург, Шахновича) в более выраженной корреляции с ШИГ, CRS-R, длительностью посткоматозных нарушений сознания, ВЧГ и нестабильной гемодинамики. Шкала Шахновича имеет преимущество для прогноза длительности госпитализации, пребывания в ОРИТ и ИВЛ. Шкалы ШКГ и FOUR – для продолжительности комы.

Оценка по клиническим шкалам ШИГ и FOUR также имеет важное прогностическое значение при тяжелой и средней ЧМТ. Сильная степень корреляции у шкал ШКГ и FOUR отмечается с вероятностями летального и неблагоприятного исходов по CRASH, длительностью комы и бессознательного состояния. Шкала FOUR не имеет преимуществ перед ШКГ по степени корреляции с показателями течения и исхода. Минимальная оценка по ШКГ за весь острый период имеет большее значение, чем ее оценка при поступлении. Шкала Питтсбург не привносит дополнительной информации в оценку течения и исходов ЧМТ и нечувствительна к средней и легкой травме.

Длительность комы и посткоматозного бессознательного состояния играет важную роль в прогнозировании, значимо коррелируя со всеми показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ. При легкой травме мозга наличие утраты сознания приводит к удлинению срока госпитализации в 3 раза и сопровождается более частыми изменениями на КТ в виде переломов костей черепа (на 25%).

Длительная кома (более 14 суток) характеризуется более тяжелой клинической симптоматикой (в 1,2-1,5 раз более низкие баллы по ШКГ, FOUR и Питтсбург), более высокими прогностическими показателями летального и неблагоприятного исходов (в 1,5 раза) и приводит к худшему исходу по ШИГ через 6 и 12 месяцев (в 1,3 и 1,7 раз), в 5 раз большей продолжительности

посткоматозного бессознательного состояния, в 2 раза большей длительности ИВЛ, пребывания в ОРИТ, большей длительности госпитализации (в 2,3 раза), ВЧГ (в 2,5 раза) и нестабильной гемодинамики (в 3,5 раза), более высокими максимальными уровнями ВЧД (в 1,3 раза), учащению развития вторичной ишемии мозга на 13%, гидроцефалии, требующей проведения ВПШ, на 17%, ПНС и ХНС (на 53% и 15% соответственно).

Длительное посткоматозное бессознательное состояние (более 28 суток) характеризуется более тяжелым повреждением мозга (в 1,3-1,5 раза более низкие баллы по ШКГ, FOUR и Питтсбург), более высокими прогностическими показателями летального и неблагоприятного исходов (в 2 раза), худшим исходом по ШИГ через 6 и 12 месяцев (в 1,3-1,7 раз), большей длительностью ИВЛ (в 2 раза), ВЧГ (в 2 раза), нестабильной гемодинамики (в 2 раза), пребывания в ОРИТ (в 2 раза), госпитализации (в 2,5 раза), более высокими максимальными уровнями ВЧД (в 1,3 раза), более частым развитием вторичной ишемии мозга на 25%, гидроцефалии, требующей проведения ВПШ, на 30%, неблагоприятного исхода на 58%, более редкого развития благоприятного исхода по ШИГ через 6 мес на 70%.

Согласно данным регрессионного анализа длительность ИВЛ более 28 суток ассоциирована с уменьшением шансов на благоприятный исход на 20%; длительность ВЧГ более 7 суток - на 20%; оценка по СДС 7-15 баллов - на 20%; оценка по СДС 4-6 баллов - на 10%, длительность комы более 14 суток - на 10%, оценка по КТ-классификации Маршала 4-5 баллов - на 10%.

ГЛАВА 4 ОБЩИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ

4.1 Прогноз течения и исходов ЧМТ у мужчин и женщин

Общие немодифицируемые факторы представляют собой набор параметров, которые являются характеристикой пациента (пол, возраст, генетика) или сформировались в момент травмы (механизм, локализация, характер травмы и др.), на которые невозможно оказать влияние. Для полноценной характеристики травмы используется классификация, предложенная А.Н. Коноваловым (1998), включающая в себя биомеханику, вид, тип, характер, формы, тяжесть повреждений.

В анализ включены 334 пациента с тяжелой ЧМТ (247 мужчин, 87 женщин), 67 пациентов со среднетяжелой ЧМТ (51 мужчина и 16 женщин), 59 пациентов с легкой ЧМТ (38 мужчин и 21 женщина). Возраст, тяжесть и механизм ЧМТ у мужчин и женщин каждой группы представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Характеристика групп мужчин и женщин с различной тяжестью ЧМТ (Медиана, 10-й и 90-й перцентили) (*#& - значимые различия между группами)

Характеристика групп	Тяжелая ЧМТ N=334		Среднетяжелая ЧМТ N=67		Легкая ЧМТ N=59	
	М N=247	Ж N=87	М N=51	Ж N=16	М N=38	Ж N=21
Возраст, лет	30 18-71	25 18-70	31 21-57	31,5 20-68	33 17-63	32,5 26-71
ШКГ при поступлении, балл	7 4-9	6 4-7	13 9-15	12 9-15	15 13-15	15 15-15
ШКГ минимальная, балл	6 4-7	5 4-7	13* 9-15	10* 9-15	15 13-15	15 14-15
FOUR при поступлении, балл	7 5-12	7 4-14	16 12-16	16 13-16	16 16-16	16 16-16
FOUR минимальная, балл	7* 4-8	6* 3-8	16 12-16	16 7-16	16 16-16	16 16-16
Шкала Питтсбург, балл	12* 9-12	11* 8-12	12 12-12	12 12-12	12 12-12	12 12-12
Механизм травмы (ДТП)	153* 61,9%	79* 90,8%	11 21,6%	7 43,8%	11 28,9%	6 28,5%
Механизм травмы (падения)	47* 19%	6* 6,9%	20 39,2%	9 56,3%	14# 36,8%	13# 61,9%
Механизм травмы (быт)	39* 15,7%	2* 2,3%	17# 33,3%	0#	12& 31,6%	1& 4,8%

В данной выборке возрастных различий у мужчин и женщин в трех группах пациентов с различной степенью тяжести отмечено не было. При тяжелой ЧМТ оценки по шкалам FOUR (минимальная) и Питтсбург были значимо ниже у женщин ($p=0,002$ и $p=0,004$ соответственно). При среднетяжелой ЧМТ минимальная оценка по ШКТ была меньше у женщин, чем у мужчин ($p=0,048$).

В настоящей выборке при тяжелой ЧМТ по механизму травмы у женщин преобладали ДТП, у мужчин – падения и бытовые травмы ($p<0,05$).

Результаты анализа прогностических показателей у мужчин и женщин при тяжелой ЧМТ представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Показатели течения травмы и ее прогноза у мужчин и женщин с тяжелой ЧМТ (* - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода ЧМТ Медиана (10-90 перцентили)	Мужчины (N=247)	Женщины (N=87)	p
CRS-R 1 мес, баллы	17 (4-23)	19,5 (4-23)	$p=0,34$
CRS-R 3 мес, баллы	22 (6-23)	23 (8-23)	$p=0,21$
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4 (2-5)	$p=0,70$
ШИГ 12 мес, баллы	5 (3-5)	5 (3-5)	$p=0,54$
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	27 12-66	28 11-75	$p=0,95$
Длительность госпитализации, сутки	50 (23-124)	48 (24-156)	$p=0,45$
Длительность комы, сутки	9,5 (3-18)	10 (3-18)	$p=0,84$
Длительность бессознательного состояния, сутки	15 4-85	17 3-148	$p=0,70$
Длительность ИВЛ, сутки	20 (9-43)	22 (10-53)	$p=0,61$
Длительность ВЧГ, сутки	4 (0-13)	5 (0-13)	$p=0,87$
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	26 (14-45)	30 (15-60)	$p=0,19$
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	5* 0-16	7* 0-19	$p=0,055$
Нейрохирургическое лечение, %	145 (58,7%)	46 (52,9%)	$p=0,45$ (F)
Вторичная ишемия, %	38 (15,4%)	16 (18,4%)	$p=0,52$ (F)
ВПШ, %	36 (14,5%)	17 (19,5%)	$p=0,82$ (F)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес= 1-2 балла)	22/165 13,3%	13/74 17,6%	$p=1,0$ (F)
Летальный исход за 6 мес	8/165 (4,8%)	4/74 (5,4%)	$p=0,55$ (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес, 4-5 баллов)	104/165 63%	39/74 52,7%	$p=0,71$ (F)
ПНС (более 28 суток)	59/158 (24,7%)	29/74 (39,2%)	$p=0,45$ (F)
ХНС (более 180 суток)	10/236 (4,4%)	5/74 (6,8%)	$p=0,54$ (F)
Посттравматическая эпилепсия, %	60/153 (39,2%)	29/66 (43,9%)	$p=0,55$ (F)

Мужчины и женщины с тяжелой ЧМТ не отличались между собой по всем показателям течения и исхода ЧМТ, кроме длительности нестабильной гемодинамики ($p=0,047$).

При среднетяжелой ЧМТ у женщин незначимо преобладали ДТП и падения, среди мужчин – значимо бытовая травма ($p=0,04$). При легкой ЧМТ у женщин преобладали падения ($p=0,04$), у мужчин – бытовая травма ($p=0,04$). Мужчины и женщины со среднетяжелой ЧМТ и легкой ЧМТ не отличались между собой по всем показателям течения и исхода.

4.2 Прогноз течения и исходов ЧМТ в разных возрастных группах

В анализ включены 334 пациента с тяжелой ЧМТ (247 мужчин, 87 женщин), 67 - со среднетяжелой ЧМТ (51 мужчина и 16 женщин), 59 - с легкой ЧМТ (38 мужчин и 21 женщина). Согласно классификации ВОЗ выделены следующие возрастные группы: 18-44 лет – молодой, 45-59 лет – средний, 60-74 года - пожилой, 75-90 лет – старческий возраст.

В настоящей выборке большую часть пациентов с тяжелой ЧМТ составили лица молодого возраста (86%), средний возраст которых был равен 30 годам. Среди них выделено 3 группы: от 18 до 29 лет – 166 пациентов; от 30 до 44 лет – 111; от 45 до 59 лет – 43. Остальные 14 пациентов с тяжелой ЧМТ в возрасте от 60 до 74 лет не вошли в анализ ввиду малой численности группы.

Пациенты со среднетяжелой ЧМТ ввиду меньшей численности были разделены на две группы: от 18 до 44 лет – 43 пациента; 45-60 лет – 18.

Пациенты с легкой ЧМТ также были разделены на две группы: от 18 до 44 лет – 41 пациент; от 45 до 60 лет – 15.

По тяжести травмы, оцененной клинически (согласно шкалам ШГК и FOUR), три возрастные группы не отличались между собой. Механизм травмы в результате ДТП значительно чаще отмечается в возрастной группе до 30 лет ($p=0,01$) по сравнению с возрастной группой 30-44 лет, а в группе пациентов 45-60 лет процент ДТП был еще значительно ниже ($p=0,01$), чем в вышеупомянутых группах. Падения значительно чаще встречались среди пациентов среднего возраста, чем среди пациентов молодого возраста 30-44 ($p=0,03$) и 18-29 лет ($p<0,05$). При среднетяжелой ЧМТ среди пациентов молодого возраста также несколько чаще

механизмом травмы служили ДТП ($p=0,05$), среди пациентов старшего возраста. – падения ($p=0,01$). При ЧМТ легкой степени падения также чаще встречались у пациентов старшего возраста ($p=0,03$)

Пол пациентов, тяжесть и механизм ЧМТ в каждой возрастной группе представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Характеристика возрастных групп пациентов с различной тяжестью ЧМТ (медиана, 10 и 90-й перцентили) (*# - значимые различия между группами)

Характеристика групп	Тяжелая ЧМТ (N=320)			Среднетяжелая ЧМТ (N=61)		Легкая ЧМТ (N=56)	
	18-29 лет N=166	30-44 лет N=111	45-60 лет N=43	18-44 лет N=43	45-60 лет N=18	18-44 лет N=41	45-60 лет N=15
Женщины (%)	49 29,5%	22 19,8%	10 23,2%	10 23,2%	2 11,1%	15 36,6%	4 26,6%
ШКТ при поступлении	6 4-9	7 4-8	7 6-11	12 9-15	13 12-15	15 14-15	15 14-15
ШКТ минимальная	5 4-7	6 3-8	5 3-6	11 9-15	13 9-15	15 14-15	15 14-15
FOUR при поступлении	7 4-12	7 5-11	7 6-12	16 12-16	16 15-16	16 16-16	16 16-16
FOUR минимальная	6 3-8	6 4-8	7 3-9	16 12-16	16 15-16	16 16-16	16 16-16
Шкала Питтсбург	12 9-12	12 8-12	11 9-12	12 12-12	12 12-12	12 12-12	12 12-12
Механизм травмы (ДТП),%	133* 80,1%	73* 65,8%	18* 41,9%	15 34,8%	2 11,1%	13 31,7%	4 26,6%
Механизм травмы(падения),%	12* 7,2%	20* 18%	15* 34,9%	13* 30,2%	12* 66,7%	14* 34,1%	10* 66,7%
Механизм травмы (бытовая),%	19 11,4%	14 12,6%	7 16,3%	13 30,2%	2 11,1%	12 29,3%	1 6,7%

Результаты анализа прогностических показателей у пациентов с тяжелой ЧМТ разных возрастных групп представлены в таблице 4.4. Выявлено, что среди пациентов среднего возраста (45-60 лет) степень восстановления сознания по CRS-R через 1 месяц после травмы была значительно ниже, чем среди пациентов молодого возраста.

Наиболее высокая частота нейрохирургического лечения в остром периоде отмечена в старшей возрастной группе, примерно одинаковой была частота операций у пациентов молодого возраста обеих подгрупп (на 15-25%). Наибольшая

частота шунтирующих операция также отмечена среди пациентов старшего возраста (до 25%), что на 12% больше, чем в самой молодой подгруппе. Частота неблагоприятных и летальных исходов повышалась с возрастом и была выше у пациентов старшего возраста, однако различия не достигли степени статистической значимости.

Таблица 4.4 - Показатели течения и прогноза у пациентов с тяжелой ЧМТ в разных возрастных группах, медиана (10 и 90-й перцентили)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	18-29 лет N=166	30-44 лет N=111	45-60 лет N=43	p
CRS-R 1 мес, баллы	19 [#] 5-23	18 [*] 4-23	14,5 ^{*#} 2-23	p=0,03 [*] p=0,04 [#] (K-W)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (7-23)	22 (6-23)	15,5 (0-23)	p>0,05 (K-W)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4 (2-5)	4 (1-5)	p>0,05 (K-W)
ШИГ 12 мес, баллы	4 (2-5)	4 (3-5)	4 (1-5)	p>0,05 (K-W)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	24 10-68	23 12-61	26 12-96	p>0,05 (K-W)
Длительность госпитализации, сутки	43 19-125	47 23-147	45,5 20-179	p>0,05 (K-W)
Длительность комы, сутки	9 (3-18)	10 (3-16)	10 (3-27)	p>0,05 (K-W)
Длительность бессознательного состояния, сутки	12 3-90	14 5-85	18 5-150	p>0,05 (K-W)
Длительность ИВЛ, сутки	18 (7-45)	19 (8-39)	20 (10-53)	p>0,05 (K-W)
Длительность ВЧГ, сутки	3 (0-12)	4 (0-13)	6 (0-15)	p>0,05 (K-W)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	27 14-45	28 15-50	25 15-40	p>0,05 (K-W)
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	5 (0-15)	6 (0-20)	7 (0-20)	p>0,05 (K-W)
Нейрохирургическое лечение, %	83 [*] (50%)	67 (60,4%)	33 [*] (76,7%)	p=0,002 [*] (F)
Вторичная ишемия, %	21 (12%)	21 (18%)	10 (23%)	p>0,05 (F)
ВПС, %	23 [*] (13%)	17 (15%)	11 [*] (25%)	p=0,04 [*] (F)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес, 1-2 балла), %	18/133 13,5%	10/71 14,1%	6/27 22,2%	p>0,05 (F)
Летальный исход за 6 мес	6/133 4,5%	3/71 4,2%	3/27 11,1%	p>0,05 (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес, 4-5 баллов), %	83/133 62,4%	42/71 59,2%	14/27 51,8%	p>0,05 (F)
ПНС (более 28 суток), %	41/157 26,1%	31/104 29,8%	12/36 33,3%	p>0,05 (F)
ХНС (более 180 суток), %	8/157 5,1%	4/104 3,8%	3/36 8,3%	p>0,05 (F)
Посттравматическая эпилепсия, %	53/116 45,7%	19/65 29,2%	13/28 46,4%	p>0,05 (F)

* - значимые различия между группами

Результаты анализа прогностических показателей у пациентов со сЧМТ разных возрастных групп представлены в таблице 4.5. Выявлено, что по всем показателям течения и исхода группы не отличались между собой. При ЧМТ средней степени тяжести для пациентов молодого возраста более характерны (на 33%) кратковременные утраты сознания (до нескольких часов), тогда как для пациентов старшего возраста – длительные утраты сознания (до суток), что, вероятно, обусловлено преобладанием других механизмов травмы.

Таблица 4.5 - Показатели течения и прогноза заболевания у пациентов со среднетяжелой ЧМТ разных возрастных групп, Медиана (10 и 90-й перцентили)

Показатели течения и исхода среднетяжелой ЧМТ	18-44 лет N=43	45-60 лет N=18	p
ШИГ 3 мес, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)	p=0,23 (M-W U)
Количество суток в ОРИТ	2 (0-17)	1 (0-15)	p=0,69 (M-W U)
Длительность госпитализации, сутки	16 11-35	17 5-35	p=0,81 (M-W U)
Длительность ИВЛ, сутки	0 (0-4)	0 (0-11)	p=0,52 (M-W U)
Нейрохирургическое лечение, %	5 (11,6%)	2 (11,1%)	p=1,0 (F)
Вторичная ишемия, %	1 (2,3%)	0	p=1,0 (F)
ВПШ, %	1 (2,3%)	0	p=1,0 (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5 баллов), %	43 100%	18 100%	-
Стволовая симптоматика, %	15/39 (38,5%)	6/17 (35,3%)	p=0,52 (F)
Кратковременная утрата сознания (мин-часы), %	21/36* 58,3%	4/16* 25%	p=0,04 (F)
Длительная утрата сознания (сутки), %	14/36* 38,9%	11/16* 68,8%	p=0,04 (F)

* - значимые различия между группами

Результаты анализа прогностических показателей у пациентов с легкой ЧМТ разных возрастных групп представлены в таблице 4.6.

Выявлено, что по всем показателям течения и исхода группы не отличались между собой, САК отмечались несколько чаще среди пациентов старшей возрастной группы, однако различия не достигали степени статистической значимости.

Таблица 4.6 - Показатели течения и исхода заболевания пациентов с легкой ЧМТ в разных возрастных группах

Показатели течения и исхода легкой ЧМТ	18-44 лет N=41	45-60 лет N=15	p
Длительность госпитализации, сутки (Med, 10-90%)	5 0-13	8 0-12	p=0,56 (M-W U)
Нейрохирургическое лечение, %	6 (14,6%)	0	p=1,0 (F)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес, 5 баллов), %	41 100%	15 100%	-
Изменения на МРТ, %	20 (48,8%)	6 (40%)	p=0,55 (F)
Ушибы и гематомы на КТ, %	17 (41,5%)	5 (33,3%)	p=0,41 (F)
Перелом костей черепа на КТ, %	8 (19,5%)	4 (21,1%)	0,56
САК на КТ, %	5 (14,3%)	5 (26,7%)	p=0,07 (F)
Стволовая симптоматика, %	2 (4,9%)	1 (6,7%)	-
Утрата сознания, %	25/40 (62,5%)	11/15 (73,3%)	p=0,33 (F)

Учитывая наличие в данной выборке различий как по полу, так и по возрасту, был проведен отдельный сравнительный анализ для женщин и мужчин в трех разных возрастных группах при тяжелой ЧМТ как наиболее многочисленной группе. В анализ были включены 327 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Результаты анализа представлены в таблице 4.7.

Длительность комы и бессознательного состояния в самой молодой возрастной группе среди женщин больше, чем среди мужчин ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Среди женщин этой возрастной группы также отмечены более длительные периоды нестабильной гемодинамики ($p=0,002$) и более высокие максимальные цифры ВЧД ($p=0,001$). В возрастной группе 30-44 лет различий между мужчинами и женщинами по исследованным показателям течения и исхода травмы выявлено не было. Длительность комы и бессознательного состояния в самой среди женщин старшей возрастной группы (45-60 лет) меньше, чем среди мужчин ($p=0,006$ и $p=0,04$ соответственно). Среди женщин этой возрастной группы по сравнению с мужчинами также отмечены меньшая длительность ИВЛ ($p=0,03$), пребывания в ОРИТ ($p=0,01$), продолжительность ВЧГ ($p=0,007$). Также среди женщин старшей возрастной группы отмечена тенденция к меньшей длительности периода нестабильной гемодинамики.

Таблица 4.7 - Характеристика групп и показатели течения и прогноза заболевания у мужчин и женщин с тяжелой ЧМТ в разных возрастных группах (медиана, 10 и 90-й перцентили) (*&# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	18-29 лет		30-44 лет		45-60 лет	
	муж N=117	жен N=49	муж N=89	жен N=22	муж N=36	жен N=13
ШКГ при поступлении	6 4-11	6 4-10	7 4-8	6 5-11	7 4-9	7 6-11
ШКГ минимальная	6 3-8	5 3-7	6 4-8	5 4-7	6 3-8	7 5-8
FOUR при поступлении	7 4-14	7 4-14	7 5-10	7 5-9	8 5-14	8 5-16
FOUR минимальная	7 3-8	6 4-8	7 4-8	6 3-7	7 4-9	8 5-13
Шкала Питтсбург	12 9-12	11 8-12	12 9-12	11 9-12	12 8-12	12 9-12
CRS-R 1 мес, баллы	19 6-23	18,5 3-23	19 4-23	18 4-23	14 3-22	20 0-22
CRS-R 3 мес, баллы	23 7-23	23 6-23	22 6-23	23 6-23	16 5-23	23 0-23
ШИГ 3 мес, баллы	3 2-4	3 2-4	3 2-4	3 2-4	3 2-4	3 1-5
ШИГ 6 мес, баллы	4 2-5	4 2-5	4 2-5	4 2-5	4 2-5	4 1-5
ШИГ 12 мес, баллы	4 2-5	4 2-5	4 2-5	4 3-5	4 3-5	4 1-5
Количество суток в ОРИТ	23 10-62	29 11-82	23 13-53	25 10-75	33* 20-94	20* 7-47
Длительность госпитализации, сутки	38 18-114	46 23-156	47 23-128	45 23-161	56 23-171	27 20-143
Длительность комы, сутки	8* 2-17	10* 3-20	9 3-15	10 2-20	11* 3-24	6* 0-10
Длительность БС, сутки	10* 3-70	21* 6-148	14 5-85	17 3-134	20* 7-130	8* 1-102
Длительность ИВЛ, сутки	16 6-43	21 10-53	17 8-39	22 6-60	26* 15-53	17* 0-37
Длительность ВЧГ, сутки	2 0-11	4 0-13	4 0-14	5 0-12	6* 0-15	1* 0-7
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	26* 14-40	30* 14-60	30 14-50	26 17-50	25 15-40	25 10-45
Длительность нестабильной ГД	4* 0-12	8* 0-19	6 0-18	8 2-20	6 2-20	3 0-17

У женщин молодой возрастной группы (18-44 лет) по сравнению с мужчинами чаще развивались продолжительные нарушения сознания (более 28 суток), особенно в более молодой подгруппе от 18 до 29 лет ($p=0,0009$). Женщинам в возрасте от 30 до 44 лет чаще требовались шунтирующие операции ($p=0,04$), тогда как среди пациентов старшей возрастной группы отмечалась противоположная тенденция (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 - Характеристика групп и показатели течения и прогноза заболевания у мужчин и женщин с тяжелой ЧМТ в разных возрастных группах (*&# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	18-29 лет		30-44 лет		45-60 лет	
	муж N=117	жен N=49	муж N=89	жен N=22	муж N=36	жен N=13
Нейрохирургическое лечение	60 51,2%	23 46,9%	55 61,8%	12 54,5%	28 77,8%	9 69,2
Вторичная ишемия	13 11,1%	8 16,3%	17 19,1%	4 18,2%	8 22,2%	3 23,1%
ВПШ	15 12,8%	8 16,3%	11* 12,4%	7* 31,8%	10 27,8%	2 15,4%
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес, 1-2 балла)	11/89 12,3%	7/44 15,9%	8/53 15,1%	2/18 11,1%	3/22 13,6%	3/10 30%
Летальный исход за 6 мес	5/89 5,6%	1/44 2,2%	2/53 3,8	1/18 5,6%	1/22 4,5%	2/10 20%
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес, 4-5 баллов)	58/89 65,2%	25/44 56,8%	33/53 62,3%	9/18 50%	12/22 54,5	5/10 50%
ПНС (более 28 суток)	21/114* 18,4%	20/43* 46,5%	24/85 28,2%	7/19 36,8%	3/35 8,5%	1/12 8,3%
ХНС (более 180 суток)	4/114 3,5%	4/43 9,3%	4/85 4,7%	0	0	0
Эпилепсия	36/76 47,4%	17/40 42,5%	12/50 24%	7/15 46,7%	17 47,2%	3 23,1%

4.3 Механизмы ЧМТ и прогноз ее течения и исхода

По механизму травмы пациенты были разделены на три группы: 1) ДТП; 2) нападение; 3) падения. Из анализа были исключены 14 пациентов, у которых механизм оказался неизвестен. Таким образом, в данный анализ вошли 325 пациентов с тяжелой ЧМТ (231-ДТП, 41-падения, 53-нападения), 59 пациентов со среднетяжелой ЧМТ (18-ДТП, 25-падения, 16-нападения) и 54 пациента с легкой ЧМТ (17-ДТП, 24-падения, 13-нападения).

В таблице 4.9 представлены результаты оценки прогностических факторов у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от механизма травмы. Среди пациентов с

травмой в результате ДТП было гораздо больше женщин, чем в результате падения ($p=0,005$) и получивших бытовую травму ($p=0,003$). Возраст пациентов, подвергшихся падениям, был значительно выше, чем у пациентов, попавших в ДТП ($p=0,006$).

Таблица 4.9 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от механизма травмы (медиана, 10 и 90-й перцентили) (*# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ДТП N=231	Падения N=53	Нападения N=41
Женщин (%)	82 (35,5%)*	6 (10,9%)*	2 (4,9%)*
Возраст, лет	25 [#] (17-44)	37 [#] (19-56)	32 (22-54)
ДАП (%)	180 (77,9%)* [#]	16 (30,2%)*	15 (36,6%)* [#]
ШКГ при поступлении	6 (4-8)	6 (4-11)	7 (4-15)
ШКГ минимальная	5 (4-7)	6 (4-8)	6 (3-7)
FOUR при поступлении	7 (5-10)	7 (4-14)	8 (5-16)
FOUR минимальная	6 (4-8)	7 (3-9)	6 (3-9)
Шкала Питтсбург	12 (9-12)	12 (7-12)	12 (8-12)
CRS-R 1 мес, баллы	18 (5-23)	19 (2-23)	15 (2-23)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (7-23)	22 (6-23)	22 (3-23)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (3-5)	5 (1-5)	5 (1-5)
Количество суток в ОРИТ	28 (12-63)	25 (10-74)	27 (14-116)
Длительность госпитализации, сутки	51 24-123	46 18-128	58,5 23-200
Длительность комы, сутки	10 (3-18)	10 (2-22)	9 (3-29)
Длительность БС, сутки	15,5 (4-87)	16 (5-157)	17 (4-85)
Длительность ИВЛ, сутки	21 (9-45)	19 (9-49)	16 (5-157)
Длительность ВЧГ, сутки	4 (0-13)	7 (0-14)	20 (10-47)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	26 15-45	27 10-60	28 14-40
Длительность нестабил. ГД, сутки	5 0-18	4 0-24	7 1-18
Нейрохирургическое лечение, %	108* 46,7%	41* 77,3%	35* 85,4%
Вторичная ишемия, %	29 (12,5%)* [#]	13 (24,5%)* [#]	11 (26,8%)*
ВПШ, %	32 (13,8%)*	8 (15,1%)*	11 (26,8%)*
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес = 1-2 балла), %	24/164 14,6%	4/35 11,4%	6/33 18,2%
Летальный исход за 6 мес, %	6/164 (3,7%)	3/35 (8,5%)	2/33 (6,1%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес = 4-5 балла), %	101/164 61,5%	20/35 57,1%	17/33 51,5%
ПНС (более 28 суток), %	67/217 (30,9%)	10/47 (21,3%)	10/38 (26,3%)
ХНС (более 180 суток), %	11/217 (5,1%)	1/47 (2,1%)	3/38 (7,9%)
Эпилепсия, %	62/153 (40,5%)	13/31 (41,9%)	13/27 (48,1%)

Между группами не было различий практически по всем показателям течения и исхода травмы. Однако, нейрохирургическому лечению в остром периоде чаще подвергались пациенты с механизмом травмы падения и нападения ($p=0,009$ и $p=0,003$), чем вследствие ДТП. В этих же группах чаще развивалась вторичная ишемия мозга ($p=0,02$ и $p=0,03$ при падениях и нападениях соответственно), чем при ДТП, поскольку у них чаще развивались оболочечные гематомы. ВПШ чаще проводилось у пациентов с механизмом травмы нападения, чем при ДАП ($p=0,04$). Признаки ДАП значительно чаще выявлялись у пациентов, попавших в ДТП, однако в 30-35% случаев могли отмечаться при падениях и нападениях.

В анализ прогностических факторов у пациентов со среднетяжелой ЧМТ были включены 59 пациентов, которые в зависимости от механизма травмы поделены на три группы: ДТП (18 пациентов), падения (25 пациентов) и нападения (16 пациентов). Между группами не было различий по всем показателям течения и исхода травмы. Однако возраст пациентов, получивших травму в результате падения, был значительно выше и составил по медиане и перцентилям 50 (23-68) лет по сравнению с возрастом пациентов, попавших в ДТП (29, 18-42 лет) ($p=0,048$) и получивших травму в результате нападений (28, 20-54 лет) ($p=0,007$). Доля ДАП в структуре механизмов травмы составила: 33,3% при ДТП, 20% при падениях и 0% при нападениях, что не выявило статистической значимости между группами, однако свидетельствовало о присутствии признаков ДАП при среднетяжелой ЧМТ не только у пациентов, попавших в ДТП, но и при падениях.

Характеристика групп и результаты оценки прогностических факторов у 54 пациентов с легкой ЧМТ в зависимости от механизма травмы мозга представлены в таблице 4.10. Пациенты, получившие травму в результате нападений, были более молодого возраста, чем пациенты, получившие травму в результате падений. При легкой ЧМТ выявлены были признаки ДАП в 33,3% и 16% при ДТП и падениях.

Таблица 4.10 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов с легкой ЧМТ в зависимости от механизма травмы (медиана, 10 и 90-й перцентили)

Показатели течения и исхода легкой ЧМТ	ДТП N=18	Падения N=25	Нападения N=16
Женщин (%)	6 (33,3%)	11 (44%)	1 (7,7%)
Возраст, лет	33 (22-49)	45* (26-71)	26* (18-37)
ДАП (%)	6 (33,3%)	4 (16%)	0
ШКГ при поступлении	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)
ШКГ минимальная	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)
Длительность госпитализации, сутки	5 0-15	6 0-12	8 3-11
Изменения на МРТ, %	6 (35,3%)	11 (44%)	5 (31,3%)
Перелом костей черепа, %	3 (17,6%)	5 (20%)	5 (31,3%)
САК, %	3 (17,6%)	5 (20%)	4 (25%)
Стволовая симптоматика, %	3 (17,6%)	5 (20%)	4 (25%)
Утрата сознания, %	11 (64,7%)	15 (60%)	10 (62,5%)

Учитывая, что в структуре тяжелой ЧМТ преобладающим механизмом были ДТП (231 пострадавших), которые включали в себя автомобильные аварии, мотоциклетные травмы, велосипедные травмы, наезды на пешеходов и травму на квадроцикле, возможным оказалось проанализировать отдельно наиболее крупные по численности категории.

В данный анализ были включены следующие категории: 1) автомобильные травмы, в которых пациент был водителем (38 пациентов), 2) автомобильные аварии, где пациент оказался пассажиром (49 пациентов), 3) мотоциклетная травма (38 человек), 4) травма в результате наезда на пешехода (42 пациентов). Также 8 пациентов получили травму на велосипеде, 8 – на квадроцикле, у остальных присутствовала автомобильная травма, но роли не были установлены. Результаты анализа представлены в таблице 4.11.

По возрасту пассажиры автомобилей были немного моложе, чем водители и пациенты, получившие травму в результате наезда ($p=0,06$). Женщин, получивших травму на мотоцикле, значительно меньше, чем при других типах ДТП. Наименьшая ШКГ при поступлении и за весь острый период отмечена среди пассажиров автомобилей по сравнению с водителями и пешеходами. Самая низкая оценка по шкале FOUR при поступлении также отмечена у пациентов – пассажиров автомобилей, но достоверно ниже только по сравнению с группой сбитых пешеходов.

Таблица 4.11 - Характеристика групп, течение и прогноз тяжелой ЧМТ при различных категориях пострадавших в результате ДТП (медиана, 10 и 90-й перцентили) (*#& - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Водитель авто N=38	Пассажир авто N=49	Мотоциклист N=38	Пешеход N=43
Возраст, лет	29 (21-41)	22 (15-33)	27 (17-44)	29 (17-58)
Женщин (%)	14(36,8%)&	24(48,9%)#	3 (7,9%)*#&	17 (39,5%)*
ШКТ при поступлении	7* (4-8)	5*# (4-7)	6 (4-8)	7# (4-11)
ШКТ минимальная	6* (4-7)	5* (4-7)	5 (3-7)	5 (3-7)
FOUR при поступлении	7 (4-10)	6* (4-8)	7 (5-9)	7* (5-14)
FOUR минимальная	7 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (3-8)
Шкала Питтсбург	11 (9-12)	11 (8-12)	12 (9-12)	11 (8-12)
CRS-R 1 мес, баллы	18 (4-23)	16 (5-23)	19 (5-23)	16 (3-23)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (7-23)	23 (7-23)	22 (6-23)	23 (6-23)
ШИГ 3 мес, баллы	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4 (3-5)	4 (2-5)	4 (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	4 (3-5)	5 (3-5)	5 (4-5)	4 (3-5)
Количество суток в ОРИТ	30 (11-81)	29 (11-57)	27 (14-42)	27 (16-69)
Длительность госпитализации, сутки	55 23-157	52 23-147	54 25-111	49 24-102
Длительность комы, сутки	9 (4-18)	10 (3-23)	10 (3-15)	11 (2-24)
Длительность БС, сутки	15 (4-130)	12 (3-125)	13 (6-85)	17 (2-155)
Длительность ИВЛ, сутки	26 (9-61)	19 (7-44)	22 (9-38)	23 (13-44)
Длительность ВЧГ, сутки	5,5 (0-13)	3 (0-12)	4 (0-11)	4 (0-17)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	26 15-45	23 13-45	27 10-50	25 14-45
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	5 0-18	5 0-14	5 0-19	5 0-15
Нейрохирургическое лечение, %	11*#& 28,9%	27* 55,1%	20# 52,6%	18& 41,8%
Вторичная ишемия, %	2 (5,3%)*	4 (8,2%)	8 (21,1%)*	6 (14%)
ВПШ, %	4 (10,5%)	5 (10,2%)	6 (15,8%)	4 (9,3%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес =1-2 балла), %	2/26 7,7%	6/40 15%	5/26 19,2%	5/31 16,1%
Летальный исход за 6 мес, %	1/26 (3,8%)	1/40 (2,5%)	0	2/31 (6,4%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5 балла), %	16/26 61,5%	24/40 60%	17/26 65,3%	19/31 61,3%
ПНС (более 28 суток), %	11/35 37,8%	18/46 34,5%	10/38 23,1%	12/39 26,7%
ХНС (более 180 суток), %	2/35 (2,7%)	4/46 (3,4%)	2/38 (3,8%)	3/39 (10%)
Эпилепсия, %	5/26* 19,2%	16/36* 44,4%	12/29 41,4%	8/25 32%

У водителей автомобилей значительно реже (на 13-26%) проводились нейрохирургические операции в остром периоде, чем у пациентов других групп. Всего были прооперированы 11 пациентов, 2 из них оперированы дважды - резекционная трепанация расширена до декомпрессивной. Следует отметить, что в группе водителей травма чаще носила характер изолированного ДАП (86%), только у четверых ДАП сочеталось со сдавлением (10,5%), у 1 – с очаговым ушибом. В остальных же группах довольно часто присутствовали сдавления мозга, которые требовали нейрохирургического лечения: у 36% пассажиров, 42% мотоциклистов и 34% пешеходов. Вероятно, это обусловлено тем, что водители чаще оказываются пристегнутыми ремнем безопасности.

В структуре нейрохирургических вмешательств у водителей чаще проводились трепанации черепа (10 из 11 пациентов, 90,9%): у 2-х пациентов - с двух сторон (1 бифронтотемпоральная и 1 двусторонняя декомпрессивная гемикраниэктомия), у 4-х – односторонняя декомпрессивная трепанация (36,4%), у 5 - резекционная трепанация (45,5%), у 1-го костно-пластическая трепанация (9,1%) и 1 наружный вентрикулярный дренаж (9,1%). Среди пассажиров трепанации черепа проведены 26 из 27 прооперированных (96,3%), всего 29 операций.

Нейрохирургическое пособие было представлено: резекционной трепанацией черепа с удалением гематомы (13 пациентов, 50% операций); бифронтальной декомпрессией (6 пациентов, 23,1%); двусторонней декомпрессией (3 пациента, 11,5%); односторонней декомпрессией (5 пациентов, 19,2%); костно-пластической трепанацией (2 пациента, 7,7%). Из них двое пациентов оперированы дважды: в одном случае односторонняя декомпрессия была дополнена двусторонней, в другом – резекционная трепанация была расширена до бифронтотемпоральной декомпрессии. При мотоциклетной травме трепанация черепа проведена 18 из 20 пациентов (90%): примерно в равной степени проведены резекционная трепанация с удалением гематом (4 пациента, 22,2% операций), односторонняя декомпрессия (6 пациентов, 33,3%), двусторонняя гемикраниэктомия (4 пациента, 22,2%), бифронтотемпоральная краниэктомия (4 пациента, 22,2%). В группе пешеходов трепанация черепа проведена 17 из 18 пациентов (94,4%): преобладали односторонняя декомпрессия (9 пациентов, 52,9% операций), также были выполнены двусторонние декомпрессивные трепанации (5 пациентов, 29,4%),

резекционные трепанации (3 пациента, 17,6%), бифронтотемпоральные декомпрессии (2 пациента, 11,8%) и костно-пластические трепанации (2 пациента, 11,8%).

Также среди водителей автомобилей отмечен самый низкий процент вторичной ишемии (5,3%), что достоверно ниже, чем при мотоциклетной травме (21%) ($p=0,04$) и самый низкий процент посттравматической эпилепсии (на 25% ниже по сравнению с пассажирами автомобиля, $p=0,03$).

4.4 Характер ЧМТ и прогноз ее течения и исхода

В анализ включены 334 пациента с тяжелой ЧМТ (247 мужчин, 87 женщин), 67 - со среднетяжелой ЧМТ (51 мужчина и 16 женщин), 59 - с легкой ЧМТ (38 мужчин и 21 женщина).

Пострадавшие с тяжелой ЧМТ были разделены на три группы в зависимости от характера травмы: закрытая (215 пациентов, 64,4%), открытая непроникающая (24 пациента, 7,2%) и открытая проникающая (95 пациентов, 28,4%). Характеристика и прогностические факторы каждой группы представлены в таблице 4.12.

Группы значимо не отличались между собой по полу и возрасту. ШКТГ при поступлении была значительно ниже у пациентов с закрытой тяжелой ЧМТ по сравнению с открытой проникающей ($p=0,048$) и непроникающей травмой ($p=0,008$). По другим шкалам, оценивающим тяжесть ЧМТ, группы не отличались между собой. При открытой проникающей травме значимо более длительными были бессознательные состояния по сравнению с закрытой ЧМТ ($p=0,01$). Причем, длительность комы не отличалась между группами, следовательно, более длительным был именно период посткоматозного восстановления сознания. Проведение нейрохирургических операций в остром периоде значительно чаще требовалось пациентам с открытой непроникающей травмой, чем при закрытой ($p=0,01$). При закрытой тяжелой ЧМТ только 72 (33,5%) из 215 пациентов имели сдавление мозга внутричерепными гематомами или отеком, более характерным механизмом травмы для них являлось ускорение-замедление, приводящее преимущественно к диффузному повреждению мозга. Открытая проникающая травма сопровождалась сдавлением мозга в 40% случаев, однако такой характер травмы чаще всего не требовал декомпрессии мозга ввиду наличия ликвореи,

компенсирующей повышенное ВЧД. Посттравматическая эпилепсия на 12% чаще развивалась у пациентов с открытой ЧМТ, чем с закрытой ($p=0,04$).

Таблица 4.12 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от характера травмы (медиана, 10 и 90-й перцентили) (*# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Закрытая ЧМТ N=215	Открытая непроникающая N=24	Открытая проникающая N=95
Женщин (%)	55 (25,6%)	3 (12,5%)	29 (30,2%)
Возраст, лет	28 (18-44)	33 (24-54)	29 (18-50)
ШКГ при поступлении	6*# (4-9)	7* (5-12)	7# (4-9)
ШКГ минимальная	5 (4-7)	6 (4-8)	6 (3-8)
FOUR при поступлении	7 (4-12)	8 (5-14)	7 (5-12)
FOUR минимальная	6 (4-8)	7 (3-8)	6 (3-9)
Шкала Питтсбург	12 (9-12)	12 (9-12)	12 (8-12)
CRS-R 1 мес, баллы	18 (5-23)	19 (4-23)	15 (2-21)
CRS-R 3 мес, баллы	23 (9-23)	22 (8-23)	18 (2-23)
ШИГ 3 мес, баллы	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (1-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (3-5)	5 (3-5)	4 (1-5)
Количество суток в ОРИТ	27 (11-62)	24 (10-48)	31 (14-96)
Длительность госпитализации, сутки	49 24-129	37 21-110	51 23-143
Длительность комы, сутки	9 (3-17)	8 (5-16)	10,5 (3-29)
Длительность БС, сутки	15* (4-90)	14 (9-68)	18* (5-150)
Длительность ИВЛ, сутки	20 (9-45)	21 (8-39)	21 (10-53)
Длительность ВЧГ, сутки	4 (0-13)	4 (0-9)	6 (0-14)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	30 (14-45)	23 (17-40)	25 (14-50)
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	5 0-18	3,5 0-15	7,5 1-29
Нейрохирургическое лечение, %	113* (52,6%)	19* (79,2%)	59 (62,1%)
Вторичная ишемия, %	37 (17,2%)	3 (12,5%)	14 (14,7%)
ВПС, %	31 (14,4%)	5 (20,8%)	15 (15,8%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес = 1-2 балла)	21/157 13,4%	3/24 12,5%	12/66 18,2%
Летальный исход за 6 мес, %	8/157 (5,1%)	0	4/66 (6,1%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес = 4-5 балла), %	91/157 58%	13/24 54,2%	43/66 65,2%
ПНС (более 28 суток), %	60/198 (30,3%)	5/24 (20,8%)	23/88 (26,1%)
ХНС (более 180 суток), %	8/198 (4%)	2/24 (8,3%)	5/88 (5,7%)
ПТЭ, %	50/139 (36%)	8/16 (50%)	31/64 (48,4%)

При среднетяжелой ЧМТ у 39 пациентов она носила закрытый характер, у 3 - открытый непроникающий, у 19 - открытый проникающий, поэтому последние две

группы были объединены в одну для проведения статистического анализа, результаты которого представлены в таблице 4.13.

Пациенты с закрытой среднетяжелой ЧМТ имели меньший балл по минимальной ШКГ. По остальным показателям группы не отличались между собой.

Таблица 4.13 - Характеристика групп и прогностические факторы у пациентов со среднетяжелой ЧМТ в зависимости от характера травмы

Показатели течения и исхода среднетяжелой ЧМТ (медиана, 10 и 90-й перцентили)	Закрытая ЧМТ N=39	Открытая ЧМТ N=22	p
Женщин (%)	8 (20,5%)	9 (40,9%)	0,21
Возраст, лет	31 (22-64)	35 (20-59)	0,78
ШКГ при поступлении	13 (9-15)	15 (9-15)	0,14
ШКГ минимальная	12* (9-15)	15* (9-15)	0,048
FOUR при поступлении	16 (12-16)	16 (15-16)	0,61
FOUR минимальная	16 (9-16)	16 (15-16)	0,49
ШИГ 3 мес, баллы	5 (4-5)	5 (5-5)	0,32
ШИГ 6 мес, баллы	5 (5-5)	5 (5-5)	-
ШИГ 12 мес, баллы	5 (5-5)	5 (5-5)	-
Количество суток в ОРИТ	3 (0-20)	0 (0-3)	0,09
Длительность госпитализации, сутки	17 (9-36)	14 (5-22)	0,49
Длительность ИВЛ, сутки	0 (0-12)	0	0,24
Нейрохирургическое лечение, %	7 (17,9%)	1 (4,5%)	0,31
Наилучший исход (ШИГ 6 мес 5 баллов), %	31/39 79,5%	22/22 100%	0,33
Стволовая симптоматика, %	15/39 (38,5%)	7/22 (31,8%)	0,72
Кратковременная утрата сознания (сек-мин), %	19/39 48,7%	10/22 45,5%	0,48
Длительная утрата сознания (часы)	15/39 (38,5%)	7/22 (31,8%)	1,0

* - значимые различия между группами по методу Манна-Уитни

Легкая ЧМТ была представлена преимущественно закрытой травмой (53 из 56 пациентов, 94,6%), у 1 пациента (1,8%) отмечен открытый непроникающий характер травмы, у 3-х пациентов – открытый проникающий (5,4%). Ввиду малой численности групп статистический анализ не проводился.

4.5 Влияние типа ЧМТ на прогноз ее течения и исхода

В анализ включены 334 пациента с тяжелой ЧМТ (247 мужчин, 87 женщин), 67 пациентов с среднетяжелой ЧМТ (51 мужчина и 16 женщин), 59 пациентов с

легкой ЧМТ (38 мужчин и 21 женщина). Пациенты разделены по группам в зависимости от типа травмы: изолированная или сочетанная.

При тяжелой ЧМТ изолированная травма отмечена у 128 пациента, сочетанная с челюстно-лицевой - у 54, сочетанная скелетная - у 76, паренхиматозная - у 13, множественная (два и более региона) сочетанная травма - у 63 пациентов. Таким образом, пациенты с тЧМТ были разделены на 4 группы по типу травмы: 1) изолированная (128 пациентов); 2) сочетанная челюстно-лицевая травма (54 пациента); 3) сочетанная скелетная или паренхиматозная травма (89 пациентов); 4) множественная сочетанная травма (63 пациента). Характеристика четырех групп представлена в таблице 4.14.

Таблица 4.14 - Характеристика групп пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от типа травмы (*# - значимые различия между группами)

Показатели тяжелой ЧМТ (медиана, 10 и 90-й перцентили)	Изолированная N=128	Сочетанная травма		
		челюстно-лицевая N=54	скелетная или паренхиматозная N=89	множественная N=63
Женщины, %	31 (24,2%)	18 (33,3%)	23 (25,8%)	21 (33,3%)
Возраст, лет	32* (19-54)	26 (18-37)	25* (18-44)	28 (18-55)
ШКГ при поступлении	6 4-10	7 4-12	6 4-9	7 5-8
ШКГ минимальная	5 (3-7)	6 (4-8)	6 (4-7)	5 (3-8)
FOUR при поступлении	7 5-13	7 4-14	7 5-11	7 5-10
FOUR минимальная	7 (3-8)	6 (3-8)	6 (4-8)	7 (4-9)
Шкала Питтсбург	12 (8-12)	12 (8-12)	11,5 (9-12)	12 (9-12)
Механизм ДТП	80* (62,5%)	37* (68,5%)	76* (85,4%)	52* (82,5%)
Механизм падения	28*# (21,9%)	3* (5,6%)	7# (7,9%)	7 (11,1%)
Механизм нападения	14 10,9%	12 22,2%	4 4,5%	2 3,2%

В данной выборке наиболее молодыми оказались пациенты с сочетанной скелетной/паренхиматозной травмой, которые значимо отличались по возрасту от пациентов с изолированной травмой ($p=0,002$). Среди пациентов с сочетанной скелетной/паренхиматозной и множественной травмой преимущественным механизмом были ДТП по сравнению с изолированной и сочетанной челюстно-лицевой ($p=0,0004$). Изолированная травма была получена в результате падений

значительно чаще, чем сочетанная ($p=0,02$). У пациентов с сочетанной челюстно-лицевой травмой чаще служил причиной бытовой травматизм (нападения), чем в других группах, особенно сочетанной скелетной/паренхиматозной ($p=0,004$) и множественной ($p=0,03$). При этом механизме травмы отмечалась преимущественно изолированная либо сочетанная с челюстно-лицевой травма ($p=0,001$).

Пациенты с изолированной и сочетанной челюстно-лицевой травмой меньше времени проводят в нейрохирургическом стационаре ($p=0,04$), чаще (на 28%) подвергаются нейрохирургическим операциям ($p<<0,05$), чем пациенты с сочетанной скелетной, паренхиматозной и множественной травмой. У пациентов с сочетанными множественными повреждениями отмечалась более длительная, но статистически незначимая, нестабильная гемодинамика. Пациенты с сочетанными скелетными/паренхиматозными повреждениями несколько медленнее восстанавливали сознание через 1 месяц после травмы по шкале CRS-R ($p=0,08$), чем пациенты с изолированной тяжелой ЧМТ, однако через 3 месяца различий между группами уже не отмечалось (Таблица 4.15). Пациенты с сочетанной челюстно-лицевой травмой имели больший процент благоприятных исходов, меньший процент неблагоприятных исходов, но достоверно только по сравнению с изолированной ЧМТ ($p=0,03$ и $p=0,04$). У них реже развивались ПНС, однако достоверно только по сравнению с группой с множественной сочетанной травмой ($p=0,04$). Изолированная ЧМТ характеризуется наибольшим процентом вторичной ишемии мозга (до 23%) по сравнению с сочетанной челюстно-лицевой (5,6%) ($p=0,003$) и множественной (12,7%) травмой ($p=0,048$).

Таблица 4.15 - Прогностические факторы у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от типа травмы (*# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	Изолированная N=128	Сочетанная травма		
		челюстно-лицевая N=54	скелетная или паренхиматозная N=89	Множественная N=63
CRS-R 1 мес, баллы	19 (2-23)	18 (8-12)	15 (4-23)	17 (5-23)
CRS-R 3 мес, баллы	22 (5-23)	23 (12-23)	22 (8-23)	23 (8-23)
ШИГ 3 мес, баллы	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (2-5)	5 (3-5)	4,5 (3-5)	4 (4-5)
Длительность в ОРИТ, сутки	25 10-61	25 11-82	30 17-66	27 12-51
Длительность госпитализации, сутки	43* 19-145	48# 26-163	61*# 26-130	51 23-89
Длительность комы, сутки	9 3-29	10 3-14	10 4-19	10 3-17
Длительность БС, сутки	14 3-170	15 4-125	17 6-80	16 4-65
Длительность ИВЛ, сутки	19 8-44	19 7-53	24 11-49	19 10-39
Длительность ВЧГ, сутки	6 0-13	4 0-11	4 0-13	6 0-13
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 15-45	25 15-50	27 10-45	28 12-45
Длительность нестабильной ГД, сутки	5 0-23	4 0-13	5 0-18	7 0-20
Нейрохирургическое лечение, %	91* 71,1%	36* 66,7%	36* 40,4%	28* 44,4%
Вторичная ишемия, %	30*# (23,4%)	3* (5,6%)	13 (14,6%)	8# (12,7%)
ВПС, %	26 (20,3%)*	8 (14,8%)	8 (9%)*	7 (11,1%)
Неблагоприятный исход ШИГ 6 мес 1-2 балла, %	17/89* 19,1%	2/41* 4,8%	9/64 14,2%	7/42 16,7%
Летальный исход за 6 мес, %	6/89 6,7%	0	4/64 6,3%	2/42 4,8%
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес=4-5 балла), %	52/89* 58,4%	31/41* 75,6%	33/64 51,6%	27/42 64,3%
ПНС (более 28 суток), %	31/115 27%	10/52* 19,2%	26/84 31%	21/59* 35,6%
ХНС (более 180 суток), %	8/115 7%	0	3/84 3,6%	4/59 6,8%
Эпилепсия, %	36/73(49,3%)	18/38(47,4%)	20/67 (29,8%)	15/41(36,6%)

При среднетяжелой ЧМТ изолированная травма отмечена у 41 пациента, сочетанная с челюстно-лицевой – у 5, сочетанная скелетная – у 10, паренхиматозная – у 1, множественная (два и более региона) сочетанная травма – у 5 пациентов (см. табл.7, глава 2). Таким образом, при среднетяжелой ЧМТ пациенты были разделены на две группы по типу травмы: 1) изолированная (41 пациент в возрасте 30 (22-64) лет; 9 женщин); 2) сочетанная (21 пациент в возрасте 33 (18-59) лет, 3 женщины). По полу и возрасту группы не отличались между собой. Группы отличались между собой только по длительности пребывания в ОРИТ: 0 (0-5) дней для изолированной и 3,5 (0-25) дней для сочетанной ($p=0,03$).

Легкая ЧМТ была представлена преимущественно изолированной травмой (47 из 56 пациентов, 83,9%), у 6 пациентов отмечена сочетанная челюстно-лицевая травма (10,7%) у 2-х – сочетанная скелетная (3,6%), у 1 – сочетанная паренхиматозная (1,8%). Ввиду малой численности сочетанной травмы статистический анализ различий между группами не проводился.

4.6 Тяжесть сочетанной травмы (ISS) и прогноз течения и исхода ЧМТ

В данном анализе участвовали пациенты с ЧМТ тяжелой и средней степени тяжести. Был проведен корреляционный анализ тяжести сочетанной травмы и показателей течения и исхода у 334 пациента с тЧМТ (247 мужчин, 87 женщин), 67 пациентов с сЧМТ (51 мужчина и 16 женщин).

Тяжесть сочетанной травмы, оцененная по шкале ISS и составившая от 25 до 45 баллов (в среднем $28,8 \pm 4,2$ балла) и от 1 до 32 баллов (в среднем $8,6 \pm 6,1$ балл) для тяжелой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ соответственно, не коррелировала с показателями течения и исхода травмы.

4.7 Влияние сроков перевода из первичного в специализированный стационар на прогноз течения и исхода ЧМТ

В данный анализ включены 243 пациента с тяжелой ЧМТ в возрасте от 18 до 71 года ($31,5 \pm 12,9$ лет), которые переводились из первичного в специализированный стационар (НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко) в течение первых трех суток от момента травмы. Среди них в день травмы (на 0 сутки, до первых суток) поступили 39 пациентов (20,5% женщин) в возрасте 26 (18-37)

лет, в течение первых суток – 85 (25,9% женщин) в возрасте 29 (18-51) лет, на вторые сутки – 78 (30,8% женщин) в возрасте 31 (20-62) лет, на третьи сутки – 40 пациентов (20% женщин) в возрасте 31 (19-46) лет.

Пациенты четырех выделенных групп не отличались между собой по половозрастному составу, тяжести травмы, оцененной по ШКТ, FOUR и шкале Питтсбург. Среди причин ЧМТ во всех группах преобладали ДТП. Открытая проникающая травма, как фактор риска развития внутричерепных инфекционных осложнений, также встречалась с примерно одинаковой частотой во всех группах и составила около 30%.

Пациенты четырех выделенных групп не отличались между собой при оценке по вероятностным прогностическим калькуляторам IMPACT и CRASH, что свидетельствовало о том, что согласно вероятностным оценкам исхода травмы без учета сроков поступления в специализированный стационар исходы должны были быть сопоставимы среди этих групп пациентов. Пациенты, поступившие в специализированный стационар на 3-и сутки от момента травмы значительно отличались от пациентов, поступивших до 1 суток, при оценке по CRS-R через 1 и 3 месяца, по ШИГ через 3 и 6 месяцев, длительности бессознательного состояния (в 2 раза длительнее), у них на 20% чаще развивалась гидроцефалия, требовавшая в дальнейшем ВПШ. Пациенты, поступившие в специализированный стационар на 2-е сутки от момента травмы, значительно отличались от пациентов 1-й группы при оценке по CRS-R через 1 месяц, по ШИГ через 3 месяца, длительности пребывания в ОРИТ (в 1,3 раза) и бессознательного состояния (в 1,5 раза длительнее). Пациенты, поступившие в специализированный стационар на 1-е сутки от момента травмы, значительно отличались от пациентов 1-й группы при оценке по CRS-R через 1 месяц и длительности бессознательного состояния (в 1,2 раза длительнее). У пациентов, поступивших позднее 2-х суток отмечалась меньшая частота (на 35%) благоприятных исходов ($p=0,01$). Частота инфекционных осложнений в виде менингоэнцефалита выше у пациентов, поступивших позднее 2-х суток, чем среди пациентов, поступивших в первые сутки ($p=0,04$) (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 - Прогностические факторы у пациентов с тяжелой ЧМТ в зависимости от сроков перевода в специализированный стационар (*#& - значимые различия между группами)

Показатели и сутки на момент поступления (Медиана, 10-90 перцентили)	До 1 суток ЧМТ N=39	1 сутки ЧМТ N=85	2 сутки ЧМТ N=78	3 сутки ЧМТ N=40
ИМПАКТ смерть, %	24 (11-50)	27 (10-61)	32 (9-71)	33 (14-64)
ИМПАКТ неблагоприятный исход, %	48 21-78	48 20-86	60 18-88	59 29-88
CRASH смерть, %	32,1 18,6-61,8	30 15,2-76,7	37,4 15,2-74,5	41 20,9-82,9
CRASH неблагоприятный исход, %	68 43,9-87,6	67,7 39,1-93	75,2 41,8-94,7	79,2 47,2-94,8
CRS-R 1 мес, баллы	21 ^{*#&} (4-23)	17 [*] (3-23)	15 [#] (3-23)	15 ^{&} (5-23)
CRS-R 3 мес, баллы	23 [*] (10-23)	22 (5-23)	22 (9-23)	21 [*] (8-23)
ШИГ 6 мес, баллы	4 [*] (2-5)	4 (2-5)	4 (3-4)	3 [*] (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (2-5)
Длительность в ОРИТ, сутки	23 [*] 10-63	27 12-74	31 [*] 13-57	33 12-119
Длительность госпитализации, сутки	48 24-147	58 24-130	51 21-123	64 26-201
Длительность комы, сутки	8 (3-15)	9 (3-29)	10 (3-20)	11 (4-17)
Длительность БС, сутки	11 ^{*#&} (5-115)	13 [*] (4-150)	17 [#] (4-60)	22 ^{&} (6-164)
Длительность ИВЛ, сутки	17 (6,5-52)	21 (10-50)	27 (7-39)	24 (10-61)
Длительность ВЧГ, сутки	7 (0-11)	4 (0-13)	7 (0-14)	7 (0-12)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	30 15-41	27 14-50	25 17-45	25 15-45
Длительность нестабил. гемодинамики, сутки	5 0-13	4 0-18	6 0-24	8 0-17
Вторичная ишемия, %	7 (17,9%)	14 (16,5%)	9 (11,5%)	6 (15%)
ВППШ, %	2 (5,1%)*	12(14,1%)	12 (15,4%)	8 (20%)*
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес 1-2 балла)	5/30 16,6%	13/61 21,3%	8/55 14,5%	7/40 17,5%
Летальный исход за 6 мес	1/30 (3,3%)	3/61 (4,9%)	6/55 10,9%	1/40 (2,5%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5 балла)	18/30 60%	38/61 62,3%	31/55 25%	10/40 25%
ПНС (более 28 суток)	9/38 23,7%	24/81 29,6%	19/75 25,3%	12/38 31,6%
ХНС (более 180 суток)	2/38 (5,3%)	8/81-13,1%	1/75 (1,3%)	1/38 (2,6%)
ПТЭ	12/30 (40%)	20/55 36,4%	15/50 (30%)	13/27 48,1%
Менингит / менингоэнцефалит	6/39* 15,4%	26/84 30,9%	16/78 20,5%	13/37* 35,1%

Таким образом, значимое негативное влияние на течение тяжелой ЧМТ оказывали сроки перевода в специализированный стационар: перевод на третьи

сутки и позднее сопровождался в среднем в 2 раза более длительным периодом БС ($p=0,001$), на 15% более частым развитием гидроцефалии ($p=0,04$) и на 20% более частыми инфекционными осложнениями ($p=0,04$).

4.8 Резюме по 4 главе

Возраст как независимый фактор оказывает существенное влияние на течение и прогноз при тяжелой ЧМТ. При тяжелой ЧМТ пациенты средней возрастной группы по ВОЗ (45-60 лет) по сравнению с пациентами молодого возраста характеризуются меньшей степенью восстановления сознания к 1 месяцу после травмы, более высокой частотой нейрохирургического лечения в остром периоде травмы (на 15-25%), большей частотой шунтирующих операций (на 12%). ЧМТ средней степени тяжести у пациентов молодого возраста характеризуются чаще (на 33%) кратковременной утратой сознания (длительностью до нескольких часов), у пациентов среднего возраста – длительной утратой сознания (до суток).

Пол играет важную роль в прогнозировании течения и исхода тяжелой ЧМТ. Популяция женщин в возрасте 18-29 лет по сравнению с мужчинами того же возраста характеризовалась более тяжелым течением: большей длительностью комы и бессознательного состояния, более длительными периодами нестабильной гемодинамики и более высокими максимальными цифрами ВЧД, более частым развитием продолжительных нарушений сознания (более 28 суток), более частой потребностью в проведении шунтирующих операций. Популяция женщин в возрасте 45-60 лет по сравнению с мужчинами того же возраста, наоборот, характеризовалась более легким течением травмы: меньшей продолжительностью комы и бессознательного состояния, меньшей длительностью ИВЛ, ВЧГ, меньшим временем пребывания в ОРИТ.

Механизм ЧМТ оказывает значимое влияние на необходимость проведения нейрохирургического лечения в остром периоде травмы (на 30 и 40% чаще при падениях и нападениях, чем при ДТП) и на развитие вторичной ишемии мозга (на 15% чаще при нападениях, чем при ДТП). Биомеханика травмы водителей автомобилей в отличие от других участников ДТП (пассажиров автомобилей, водителей мотоциклов, пешеходов) характеризуется меньшей частотой сдавлений мозга и большей частотой диффузных аксональных повреждений (до 85%), что обуславливает на 12-25% меньшую подверженность нейрохирургическим

операциям в остром периоде и на 15% менее частое развитие вторичной ишемии мозга, чем при мотоциклетной травме.

Характер травмы оказывает влияние на течение тяжелой ЧМТ. Пациенты с открытой проникающей травмой характеризуются в 1,2 раза большей длительностью посткоматозного бессознательного состояния по сравнению с закрытой ЧМТ. Пациенты с открытой непроникающей травмой на 27% чаще подвержены проведению нейрохирургических операций в остром периоде, чем пациенты с открытой проникающей и закрытой травмой.

Тип травмы оказывает значительное влияние на течение и исход тяжелой ЧМТ. Пациенты с изолированной и сочетанной челюстно-лицевой травмой меньше времени проводят в нейрохирургическом стационаре, чаще (на 22-31%) подвергаются нейрохирургическим операциям, чем пациенты с сочетанной скелетной или паренхиматозной травмой. Изолированная ЧМТ характеризуется наибольшим процентом вторичной ишемии мозга (до 23%). Сочетанная среднетяжелая ЧМТ характеризуется увеличением времени нахождения в ОРИТ в 3,5 раза.

Сроки перевода в специализированный стационар с отделениями нейротравмы и нейрореанимации оказывают значительное влияние на восстановление сознания после тяжелой ЧМТ: перевод пациентов на 2-3 сутки приводит к замедлению восстановления сознания по CRS-R (в среднем в 1,2-1,4 раза) и увеличению длительности посткоматозного бессознательного состояния (в 1,2-2 раза) по сравнению с переводом в 1-е сутки. Перевод на 2 или 3 сутки по сравнению с госпитализацией в день травмы приводит к худшему исходу по ШИГ через 6 месяцев (в 1,3 раза) и большей длительности пребывания в ОРИТ (в 1,3 и 1,4 раза). Перевод на 3-и сутки сопровождается также большей частотой развития гидроцефалии (на 15%), требующей проведения ликворошунтирующих операций, и менингита (на 20%).

ГЛАВА 5 СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ

5.1 Формы тяжелой ЧМТ в соотношении с факторами течения и исхода

Согласно классификации акад. А.Н. Коновалова (1992г), тяжелая ЧМТ может быть представлена тремя клиническими формами: очаговый ушиб, сдавление и ДАП. В настоящей выборке, состоящей из 247 пациентов с тяжелой ЧМТ, изолированно очаговый ушиб мозга (УМ) 3-4 степени отмечался у 11 (4,5%), сдавление мозга оболочечной гематомой (ОГ) (в том числе в сочетании с УМ 1-2 степени) – у 16 (6,4%), ДАП – у 104 (42,1%) (в том числе в сочетании с УМ 1-2 степени – у 17 пациентов). У остальных 116 (47%) пациентов травма носила смешанный характер, при котором преимущественную форму выделить было сложно: ДАП+ОГ+УМ 3-4 степени – 26 пациентов (10,5%), сдавление ОГ+УМ 3-4 степени – 43 пациента (17,4%), ДАП+УМ 3-4 степени – 30 пациентов (12,1%), ДАП+ОГ со сдавлением мозга – 17 пациентов (6,9%).

Ушиб мозга при тяжелой ЧМТ был представлен ушибами 3-4 степени по классификации В.Н. Корниенко и соавт. (1987г) – у 8 пациентов (3,2%), ушибами 3-4 степени с выраженным масс-эффектом, потребовавшим нейрохирургического лечения в виде декомпрессивной трепанации черепа, - у 3 пациентов (1,2%). Сдавление мозга оболочечной гематомой было представлено только гематомой у 6 пациентов (2,4%), оболочечной гематомой в сочетании с ушибом мозга 1-2 степени – у 10 пациентов (4%), в сочетании с ушибом мозга 3-4 степени – у 43 пациентов (17,4%). ДАП было представлено изолированным ДАП у 87 пациентов (35,2%), ДАП в сочетании с ушибом мозга 1-2 степени – у 17 пациентов (6,9%), ДАП в сочетании с ушибом мозга 3-4 степени без масс-эффекта – у 16 пациентов (6,5%), с масс-эффектом – у 14 пациентов (5,6%).

ЧМТ средней степени тяжести (67 пациентов) была представлена тремя формами: очаговый ушиб (48 пациент, 71,6%), ДАП (12 пациентов, 17,9%, в том числе ДАП+УМ 1 степени – 4 пациента) и сдавление (7 пациентов, 10,4%). У 1 пострадавшего отмечался посттравматический ишемический инсульт в бассейне правой задней мозговой артерии.

Клинические формы легкой, средней и тяжелой ЧМТ, выделенные в обследованной выборке пациентов, согласно данным методов нейровизуализации, представлены на рисунке 5.1.

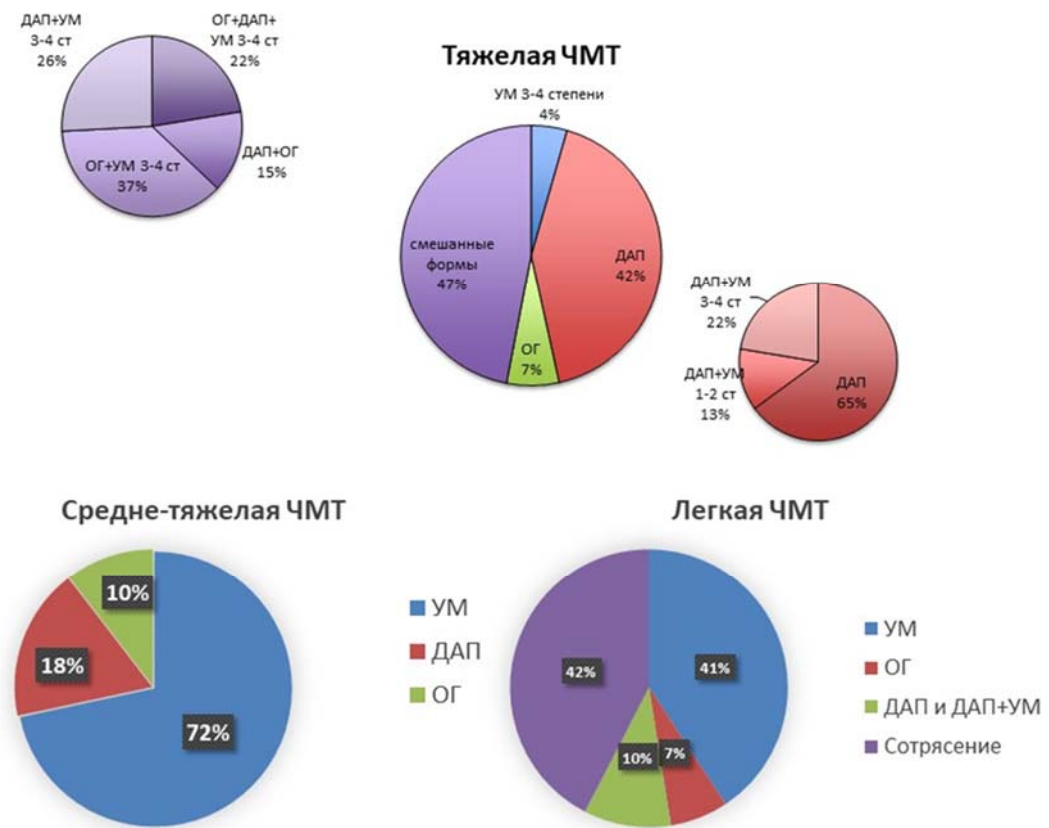


Рисунок 5.1 - Клинические формы легкой, средней и тяжелой ЧМТ, выделенные в обследованной выборке пациентов, согласно данным методов нейровизуализации

Признаки ДАП по данным МРТ в режиме SWAN у пациентов со среднетяжелой ЧМТ представлены на рисунке 5.2.

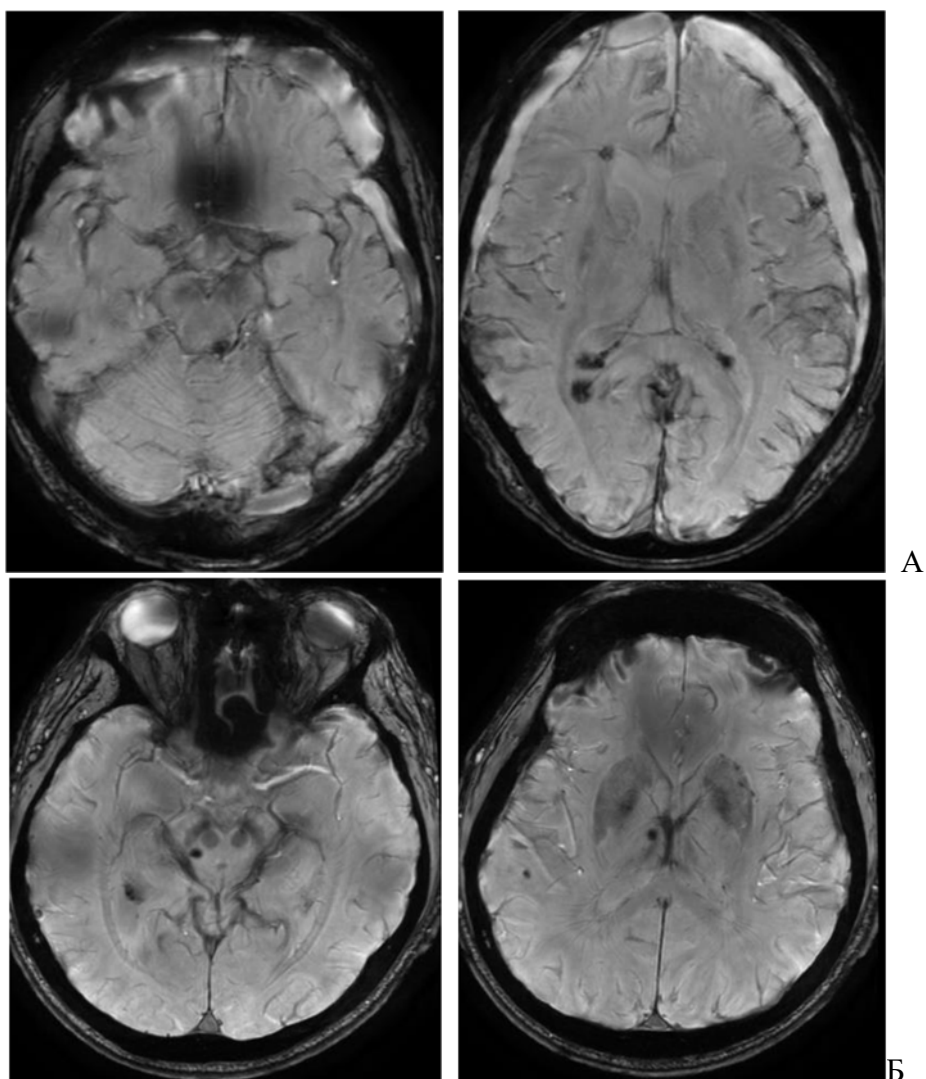


Рисунок 5.2 - Признаки ДАП по данным МРТ в режиме SWAN у пациентов со среднетяжелой ЧМТ: А – пациент К, 76 лет; Б – пациент М, 56 лет

Среди пострадавших со среднетяжелой ЧМТ в выборке присутствовали 12 пациентов с ДАП 18-76 лет, среди них 3 женщины и 9 мужчин. У 7 пациентов отмечалась потеря сознания на несколько часов, у 5 – на несколько минут. При поступлении у 7 пациентов отмечался сопор, у 1 – глубокое оглушение, у 3-х – умеренное оглушение, остальные поступили в ясном сознании. Механизм травмы был представлен ДТП у 6 пациентов, падениями – у 5 пациентов и бытовой травмой – у 1 пациента. У 3-х пациентов отмечалось психомоторное возбуждение.

Легкая ЧМТ (59 пациентов) была представлена УМ – у 24 пациентов (40,7,1%), сдавлением ОГ – у 3 пациентов (5,1%), плоскостная ОГ – 1 пациент (1,7%), ДАП – у 4 пациентов (6,8%), сочетанием ДАП и УМ – у 2 пациентов (3,4%). У оставшихся 25 (42,4%) пострадавших не было выявлено изменений при проведении нейровизуализации.

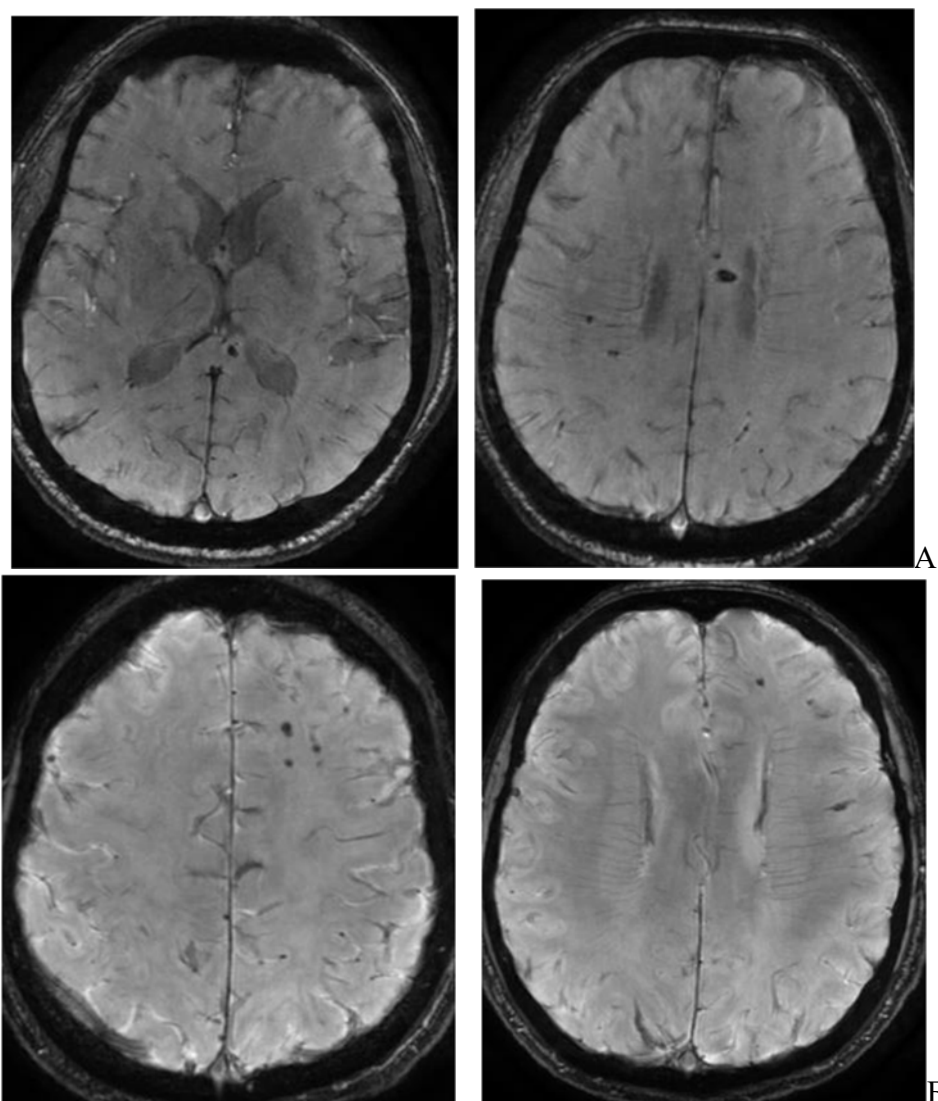


Рисунок 5.2 - Признаки ДАП на МР-изображениях головного мозга в режиме SWAN у пациентов с легкой ЧМТ: А – пациент К, 42 года, Б – пациент М, 63 года

Так, в настоящей выборке пациентов с легкой ЧМТ присутствовали шесть пациентов с ДАП, 5 мужчин и 1 женщина в возрасте 19-63 лет. Двое из них получили травму в результате ДТП на мотоцикле и автомобиле, четверо – в результате падения с высоты роста. У четырех пациентов изменения в головном мозгу, визуализированные при МРТ, соответствовали ДАП, у двух – сочетание ДАП+УМ легкой степени. При обычном неврологическом осмотре неврологическая симптоматика была выявлена у 4-х пациентов, представлена асимметрией или диссоциацией по оси сухожильных рефлексов, координаторными нарушениями, пирамидным тетрапарезом, легким гемипарезом, сенсо-моторной афазией. У пяти пациентов в момент травмы отмечалась утрата сознания на несколько минут.

Клинические формы при легкой, среднетяжелой и тяжелой ЧМТ представлены на рисунке 5.2.

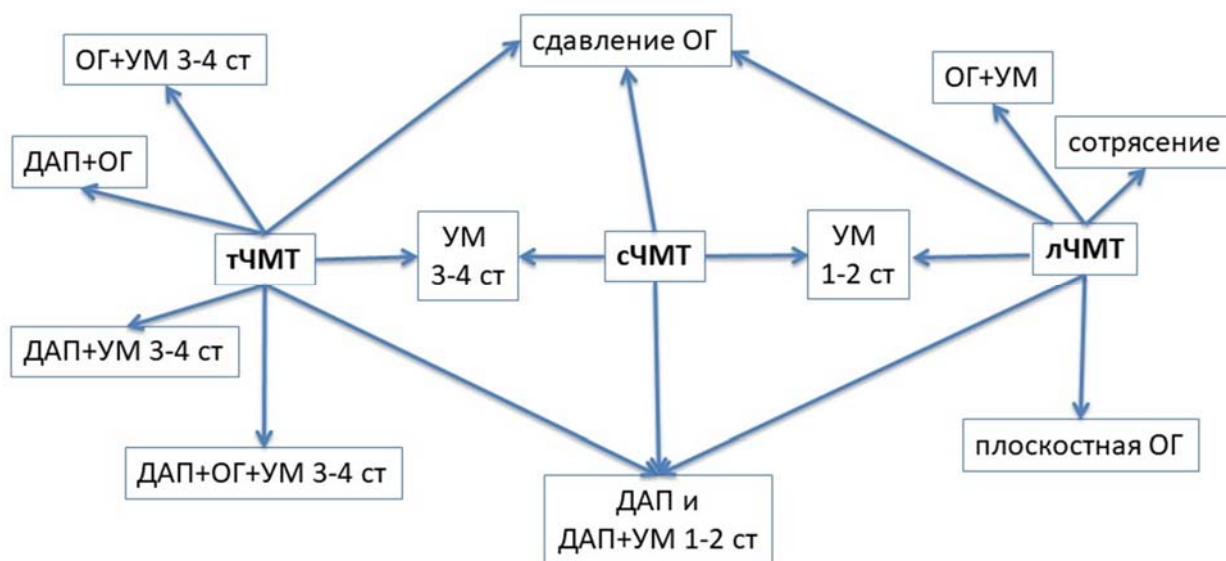


Рисунок 5.2 – Клинические формы, присутствовавшие в исследованной выборке легкой, среднетяжелой и тяжелой ЧМТ

Для проведения сравнительного анализа клинических форм тяжелой ЧМТ были выделены две категории пациентов в зависимости от результатов КТ и МРТ: 1) преимущественно изолированные клинические формы ЧМТ (УМ 3-4 степени, сдавление мозга ОГ или ДАП) – 149 пациентов; 2) смешанные клинические формы ЧМТ (сочетание двух или всех трех форм примерно в равной степени) – 95 пациентов.

5.2.1 Преимущественно изолированные клинические формы ЧМТ

Пациенты с преимущественно изолированными клиническими формами ЧМТ без признаков ДАП (ОГ (Рисунок 5.3Б), УМ 3-4 степени (Рисунок 5.3А) и сочетания ОГ с УМ 1-2 степени (Рисунок 5.3В)) были объединены в одну (первую) группу (N=27). Вторая группа была представлена пациентами с ДАП и сочетанием ДАП с УМ 1-2 степени (Рисунок 5.3Г) (N=104).

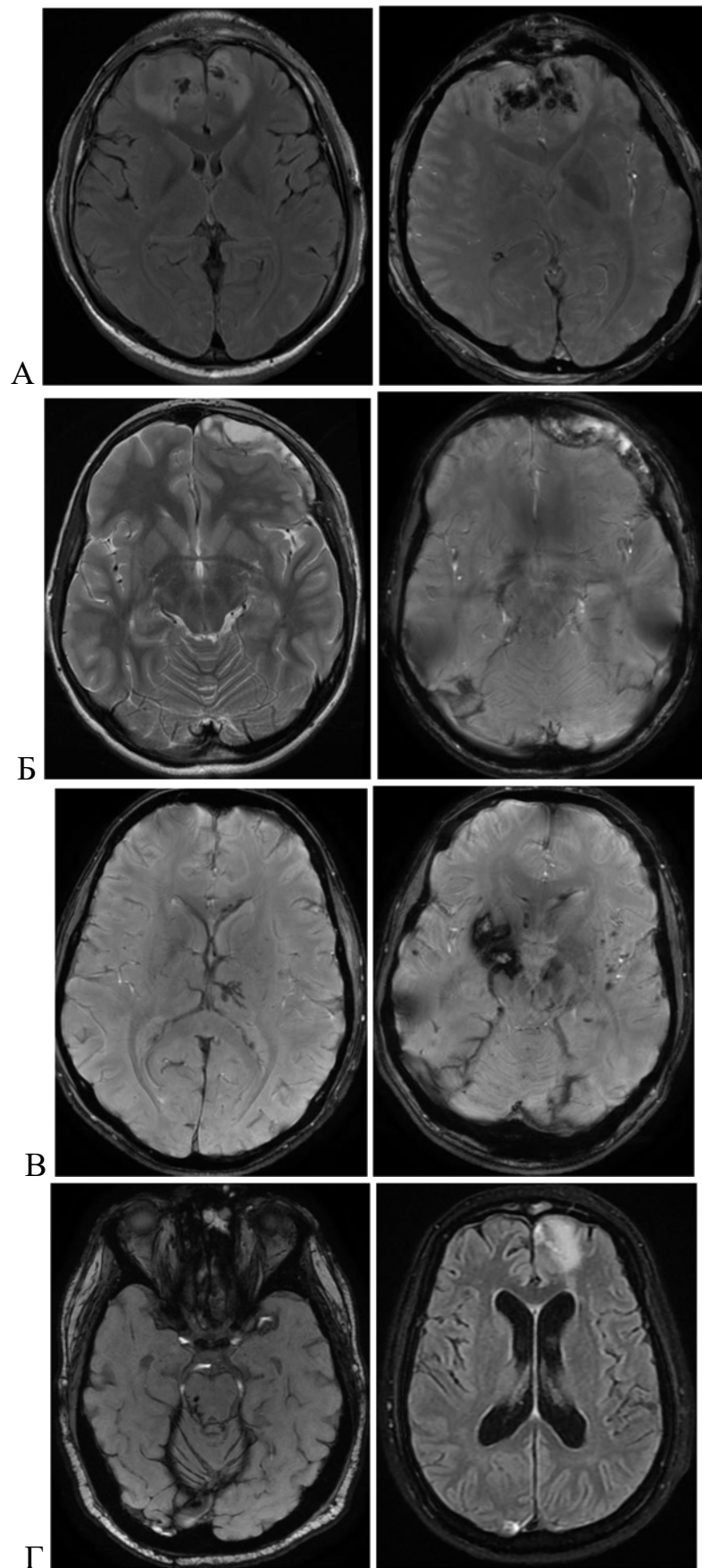


Рисунок 5.3 – МР-изображения головного мозга при относительно изолированных клинических формах тяжелой ЧМТ: А – ушиб мозга 3-4 степени; Б – сдавление оболочечной гематомой; В – изолированное ДАП; Г - ДАП+ушиб мозга 1-2 степени

Характеристики данных групп представлены в таблице 5.1. Пациенты с относительно изолированным ДАП имели самый молодой возраст ($p=0,001$). Наименьшее значение по ШКГ и FOUR при поступлении отмечалось у пациентов с изолированным ДАП и ДАП с УМ 1-2 степени ($p=0,007$ и $0,01$ соответственно). По шкале Питтсбург группы не отличались между собой.

Таблица 5.1 - Характеристика групп пациентов с тяжелой ЧМТ, представленной относительно изолированным ДАП и другими изолированными клиническими формами (без признаков ДАП) (Медиана, 10-90 перцентили)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ОГ, УМ ₃₋₄ , ОГ+УМ ₁₋₂ N=27	ДАП, ДАП+УМ ₁₋₂ N=104	p
Женщины, %	7 (25,9%)	33 (31,7%)	>0,05
Возраст, лет	33* (19-68)	24* (18-37)	0,001
ШКГ при поступлении, баллы	7* (5-15)	6,5* (4-8)	0,007
ШКГ минимальная, баллы	6 (4-8)	6 (4-7)	0,24
FOUR при поступлении, баллы	8* (6-16)	7* (5-10)	0,01
FOUR минимальная, баллы	7 (4-9)	7 (4-8)	0,41
Шкала Питтсбург, баллы	12 (10-12)	12 (9-12)	0,75
Механизм (ДТП)	8* (29,6%)	94* (90,4%)	<<0,05
Механизм (падения)	12* (44,4%)	8* (7,7%)	<<0,05
Механизм (нападения)	7 (25,9%)	3 (2,9%)	0,59

* - значимые различия между группами.

По структуре механизмов травмы у пациентов с ДАП и сочетанием ДАП с УМ 1-2 степени преобладающим механизмом было ДТП (на 60% чаще, чем в 1-й группе) ($p<<0,05$). Среди пациентов с другими клиническими формами преобладали падения (на 36% чаще, чем при ДАП) ($p<<0,05$).

Результаты сравнительного анализа течения и исходов травматической болезни в двух группах с относительно изолированными клиническими формами: 1) УМ 3-4 степени, сдавление мозга ОГ и 2) изолированный ДАП и ДАП+УМ 1-2 степени представлены в таблице 5.2. Пациенты с ДАП, в том числе ДАП в сочетании с УМ 1-2 степени, имели большую вероятностную частоту неблагоприятных ($p=0,002$) и летальных ($p=0,0007$) исходов по оценке

калькулятора CRASH, чем пациенты с изолированными клиническими формами без ДАП.

Таблица 5.2 - Относительно изолированные формы тяжелой ЧМТ и показатели течения и исходов травматической болезни мозга

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)	ОГ, УМ ₃₋₄ , ОГ+УМ ₁₋₂ N=27	ДАП, ДАП+УМ ₁₋₂ N=104	p
IMPACT смерть, %	18 (7-48)	17 (7-39)	0,48
IMPACT, % неблагоприятный исход	31 (11-77)	36 (13-71)	0,94
CRASH смерть, %	33,6* (18,8-66,8)	20,8* (12,3-43,9)	0,0007
CRASH неблагоприятный исход, %	70,3* (47,2-88,9)	52,8* (34,9-81,5)	0,002
CRS-R 1 мес, баллы	20,5 (9-23)	20 (7-23)	0,39
CRS-R 3 мес, баллы	23 (14-23)	23 (15-23)	0,71
Длительность комы, сутки	7 (3-18)	9 (2-16)	0,97
Длительность БС, сутки	10 (3-20)	10 (1-50)	0,72
Длительность ИВЛ, сутки	17 (4-30)	18 (8-43)	0,29
Длительность ВЧГ, сутки	2 (0-16)	3 (0-12)	0,75
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 (10-40)	26 (10-45)	0,68
Длительность нестабильной ГД, сутки	7 9-53	4 0-17	0,29
Количество суток в ОРИТ	23 (9-53)	25 (11-51)	0,35
Длительность госпитализации, сутки	29 (16-75)	39 (22-106)	0,14
ШИГ 3 мес, баллы	3 (2-4)	3 (3-4)	0,97
ШИГ 6 мес, баллы	4 (3-5)	4 (3-5)	0,97
ШИГ 12 мес, баллы	5 (4-5)	5 (3-5)	0,41
Нейрохирургическое лечение, %	18* (66,7%)	8* (7,7%)	<<0,05
Вторичная ишемия, %	4 (14,8%)	6 (5,8%)	0,21
ВПШ, %	4 (14,8%)	4 (3,8%)	0,05
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес 1-2), %	1/17 5,9%	2/71 2,8%	0,48
Летальный исход за 6 мес, %	0	1/71 (1,4%)	1,0
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес 4-5), %	11/17* 64,7%	23/71* 32,4%	0,02
ПНС (более 28 суток), %	2/24 (8,3%)	22/99 (19,7%)	0,15
ХНС (более 180 суток), %	1/24 (4,2%)	0	0,19
Психомоторное возбуждение, %	7/24 (29,2%)	25/96 (26%)	0,79
Вегетативные пароксизмы, %	2/24 (8,3%)	19/96 (19,8%)	0,24
Посттравматическая эпилепсия, %	7/24* (29,2%)	6/70* (8,5%)	0,03

* - значимые различия между группами

При относительно изолированном ДАП отмечалась самая низкая частота нейрохирургических операций в остром периоде травмы (7,7%) в отличие от

пациентов с другими клиническими формами (66,7%) ($p < 0,05$), несколько реже (на 11%) им требовалось ВПШ ($p = 0,05$). Частота благоприятных исходов через 6 месяцев была ниже среди пациентов с относительно изолированным ДАП на 32,4%, ПТЭ среди них отмечалась реже на 20% ($p = 0,03$).

5.2.2 Смешанные клинические формы ЧМТ

К этой категории отнесены пациенты со смешанными клиническими формами (116 человек с тяжелой ЧМТ): 1) ДАП+УМ 3-4 степени (N=30) (Рисунок 5.6А), 2) ОГ+УМ 3-4 степени (N=43) (Рисунок 5.6Б), 3) ДАП+ОГ (N=17) (Рисунок 5.6В), 4) ДАП+ОГ+УМ 3-4 степени (N=26) (Рисунок 5.6Г).

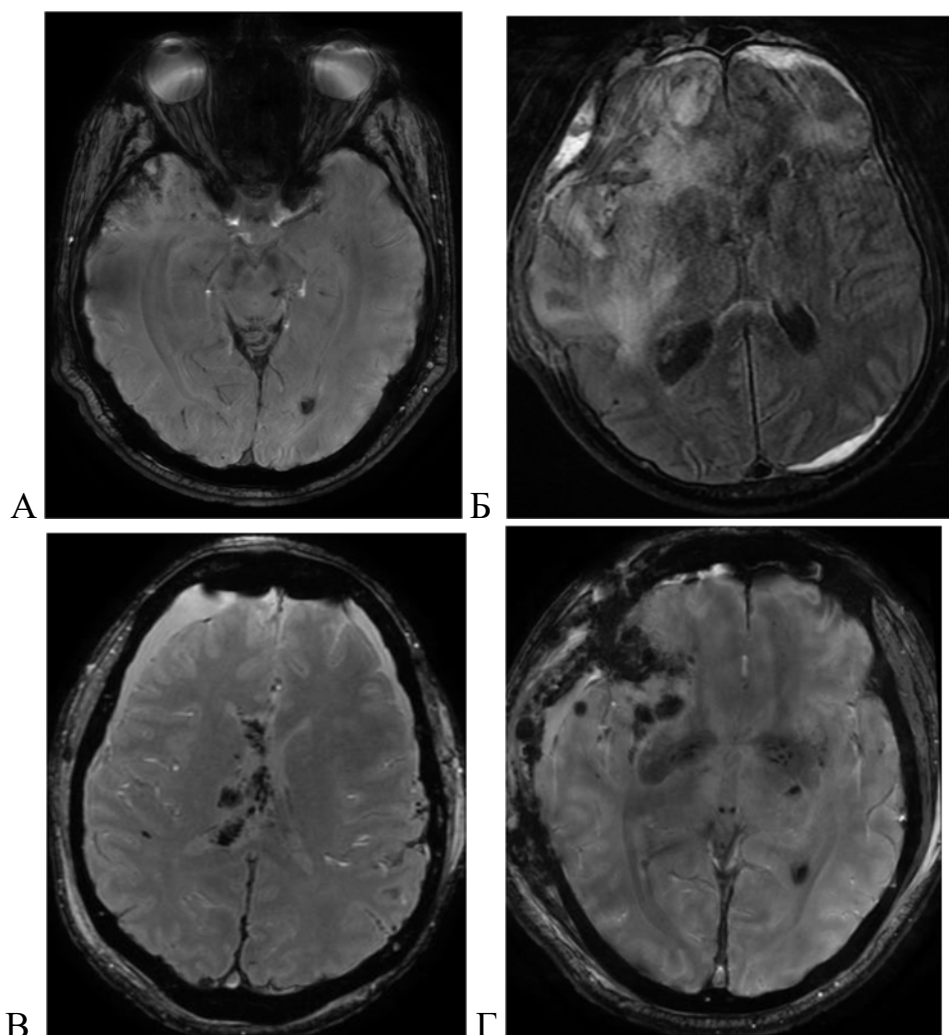


Рисунок 5.6 – МР-изображения головного мозга при смешанных клинических формах травмы: А - ДАП+ушиб мозга 3-4 степени; Б – оболочечная гематома+ушиб мозга 3-4 степени; В - ДАП+оболочечная гематома; Г – оболочечная гематома+ДАП+ушиб мозга 3-4 степени после декомпрессивной трепанации и частичного удаления субдуральной гематомы

Характеристики данных групп представлены в таблице 5.3. У наиболее старшей возрастной группы (медиана 41 лет) выявлено сочетание трех клинических форм - ДАП+ОГ+УМ 3-4 степени, эта группа пациентов была значимо старше, чем 3-я (сочетание ДАП и ОГ) ($p=0,04$). Группа пациентов с сочетанием трех клинических форм (ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени) характеризовалась наиболее тяжелой травмой, что было представлено более низким баллом по ШКГ при поступлении (значимо по сравнению со 2 группой, $p=0,04$), FOUR при поступлении (значимо по сравнению со 2 группой, $p=0,04$). Пациенты с сочетанием ДАП+ОГ также характеризовались большей тяжестью травмы по сравнению с 1 группой (ДАП+УМ 3-4 степени) по минимальной FOUR ($p=0,03$) и по сравнению со 2 группой (ОГ+УМ 3-4 степени) ($p=0,02$). Пациенты 1-й и 3-й групп, клиническая форма которых была представлена в том числе и ДАП, получили травму преимущественно в результате ДТП по сравнению с пациентами 2-й ($p=0,002$ и $0,02$ соответственно) и 4-й ($p=0,02$) групп (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Характеристика групп пациентов со смешанными клиническими формами тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ДАП+УМ ₃₋₄ N=30	ОГ+УМ ₃₋₄ N=43	ДАП+ОГ N=17	ОГ+ДАП+ УМ ₃₋₄ (N=26)
Женщины, %	10 (30%)	8 (18,6%)	4 (23,5%)	8 (30,8%)
Возраст	32 (18-43)	33 (21-54)	22* (17-44)	41* (18-57)
ШКГ при поступлении	7 (5-9)	7* (4-12)	6 (3-15)	6* (3-8)
ШКГ минимальная	5,5* (4-7)	5 (3-8)	4* (3-6)	4 (3-7)
FOUR при поступлении	7 (5-10)	8* (5-14)	6 (4-16)	6* (3-10)
FOUR минимальная	6,5 [#] (4-8)	7* (4-9)	5* [#] (3-7)	5 (3-8)
Шкала Питтсбург	12 (8-12)	11,5 (8-12)	11 (8-12)	10 (7-12)
Механизм (ДТП)	27* [#] (90%)	24* ^{&} (55,8%)	15 ^{&} (88,2%)	16 [#] (61,5%)
Механизм (падения)	0	8 (18,6%)	3 (17,6%)	5 (19,2%)
Механизм (нападение)	3 (10%)	8 (18,6%)	1 (5,9%)	3 (11,5%)

*#& - значимые различия между группами

Результаты сравнительного анализа течения и исходов травматической болезни при смешанных клинических формах тяжелой ЧМТ представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Смешанные клинические формы тяжелой ЧМТ и показатели течения и исходов травматической болезни мозга (Медиана, 10-90 перцентили) *#&^ - значимые различия между группами

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ДАП+УМ ³⁻⁴ N=30	ОГ+УМ ³⁻⁴ N=43	ДАП+ОГ N=17	ОГ+ДАП+УМ ³⁻⁴ N=26
ИМПАКТ смерть, %	27* 13-60,5	31 20-69	31 [#] 10-54	52,5* [#] 25-83
ИМПАКТ, % неблагоприятный исход,	50* 27-83	61 26-88	60 16-81	76* 43-93
CRASH смерть, %	29,9* [#] 18,2-70,8	51,2 19,8-82,9	54,6 [#] 32,9-88,6	63,2* 32,1-88,6
CRASHнеблагоприятный исход, %	65,3* [#] 46,1-92,4	81,1 46,6-94,8	84,9* 71,3-97,3	87,7 [#] 67,5-97,7
CRS-R 1 мес, баллы	15 (3-23)	19* (6-23)	16 (4-23)	8* (1-20)
CRS-R 3 мес, баллы	22 (6-23)	23* (8-23)	21 (9-23)	12,5* (2-23)
Длительность комы, сутки	10 4-15	10,5 4-19	13 6-18	14 6-37
Длительность БС, сутки	11* (5-58)	17 (7-72)	21 (10-99)	24* (11-204)
Длительность ИВЛ, сутки	23 8-45	20 9-39	32 12-63	25 13-67
Длительность ВЧГ, сутки	3 (0-17)	7,5 (0-14)	2 (0-8)	5 (0-14)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 17-45	30 18-50	22 15-45	25 14-45
Длительность нестабильной ГД, сутки	5 0-28	6 1-18	5 0-17	5 0-24
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	28 11-71	28 17-60	30 12-102	36 16-139
Длительность госпитализации, сутки	47 22-112	49 26-128	72 47-217	83 24-206
ШИГ 3 мес, баллы	3 (2-4)	3* (2-4)	3 (2-4)	3* (2-4)
ШИГ 6 мес, баллы	4 (2-5)	4* (2-5)	3 (3-4)	3* (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	4 (3-5)	4* (3-5)	4 (3-5)	2* (1-5)
Нейрохирургическое лечение, %	14* ^{#&} 46,7%	43* 100%	17 [#] 100%	26 ^{&} 100%
Вторичная ишемия, %	3* (10%)	11 (26,2%)	1 (5,9%)	9* (34,6%)
ВППШ, %	5 (16,7%)	9 (20,9%)	1* (5,9%)	10* (38,4%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес=1-2), %	3/18 ^{&} 16,7%	4/33 [#] 12,1%	1/17* 5,9%	9/19* ^{#&} 47,4%
Летальный исход за 6 мес, %	1/18 (5,6%)	0	0	1/19 (5,3%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5), %	11/18 61,1%	22/33* 66,7%	7/17 41,2%	6/19* 31,6%
ПНС (более 28 суток), %	10/30 30%	14/40 35%	6/17 35,3%	13/26 50%
ХНС (более 180 суток), %	1/30 [#] 3,3%	3/40 ^{&} 7,5%	0*	8/26* ^{#&} 30,8%
Психомоторное возбуждение, %	10/28* 35,7%	13/36 [#] 36,1%	5/16 31,3%	2/23* [#] 8,7%
Вегетативные пароксизмы, %	1/28 ^{&} 3,6%	2/36* 5,6%	3/16 18,8%	6/23* ^{&} 26,1%
Посттравматическая эпилепсия, %	6/18 33,3%	11/33 33,3%	5/13 38,5%	9/19 47,4%

Пациенты с сочетанием трех клинических форм ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени характеризовались наиболее неблагоприятным течением и плохим прогнозом, а пациенты с сочетанием ДАП+УМ 3-4 степени – наоборот показали наиболее благоприятное развитие по сравнению с другими сочетанными формами тяжелой травмы. У первых отмечены наиболее высокие вероятностные показатели смертности по IMPACT по сравнению с ДАП+УМ 3-4 степени (на 25,5%, $p=0,005$) и с ДАП+ОГ (на 21,5%, $p=0,04$). Пациенты этой группы также имели наибольший вероятностный процент летальности по CRASH по сравнению с ДАП+УМ 3-4 степени (на 33,3%, $p=0,001$). У них также отмечены наиболее высокие вероятностные показатели неблагоприятного исхода по IMPACT по сравнению с ДАП+УМ 3-4 степени (на 26%, $p=0,02$). Пациенты этой группы имели наибольший вероятностный процент неблагоприятных исходов по CRASH, однако значимый только по сравнению с группой ДАП+УМ 3-4 степени (на 22,4%, $p=0,0006$).

Пациенты с сочетанием ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени имели самые низкие баллы по CRS-R через 1 и 3 месяцев, однако значимо (в 2,4 раза и 1,8 раза соответственно) различались только по сравнению с группой ОГ+УМ 3-4 степени ($p=0,002$ и $0,01$). Длительность БС у пациентов с сочетанием трех форм была выше и достигала степени статистической значимости с группой ДАП+УМ 3-4 степени (в 2 раза, $p=0,04$). Исход по ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев после травмы у пациентов данной группы также был хуже, но различия достигали статистической значимости только при сравнении с группой ОГ+УМ 3-4 степени ($p=0,02$, $p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно).

Нейрохирургическое лечение в остром периоде травмы значительно чаще проводилось пациентам с сочетанием клинических форм ОГ+УМ 3-4 степени ($p<<0,05$), ОГ+ДАП ($p=0,0001$), ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени ($p<<0,05$), чем пациентам с сочетанием ДАП и УМ 3-4 степени. Наибольший процент вторичной ишемии отмечался у пациентов с сочетанием трех форм ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени (до 35%), наименьший – у пациентов с сочетанием ДАП+ОГ (6%) и ДАП+УМ 3-4 степени (10%), группы ДАП+ОГ и ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени значимо отличались между собой ($p=0,02$). ВПШ в отдаленном периоде травмы чаще проводилось пациентам с сочетанием трех форм ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени (около 38%), реже – пациентам с ДАП+ОГ (6%) и ДАП+УМ 3-4 степени (17%); группы ДАП+ОГ и

ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени значимо отличались между собой ($p=0,03$). Наибольшая частота неблагоприятных исходов также отмечена у пациентов с сочетанием трех форм (около 47%) по сравнению с группой ДАП+УМ 3-4 степени (около 17%) ($p=0,049$), ОГ+УМ 3-4 степени (около 12%) ($p=0,008$), ДАП+ОГ (около 6%) ($p=0,008$). Наименьшая частота благоприятных исходов отмечена у пациентов с сочетанием трех форм (около 32%), наибольшая – при сочетании ОГ+УМ 3-4 степени (около 67%), достоверные различия выявлены только между этими группами ($p=0,02$). ХНС отмечались преимущественно среди пациентов с сочетанием трех форм (около 30%), что на 27% чаще, чем при сочетании ДАП+УМ 3-4 степени ($p=0,009$), на 23% чаще, чем при ОГ+УМ 3-4 степени ($p=0,02$) и на 31% чаще, чем при ДАП+ОГ ($p=0,01$). Психомоторное возбуждение реже отмечалось среди пациентов с сочетанием трех клинических форм, чем у пациентов с ДАП+УМ 3-4 степени (на 27%, $p=0,04$) и у пациентов с ОГ+УМ 3-4 степени (на 27%, $p=0,03$). Вегетативные пароксизмы чаще присутствовали в остром периоде у пациентов с сочетанием трех форм (около 26%), что на 23% чаще, чем при сочетании ДАП+УМ 3-4 степени ($p=0,04$) и на 21% чаще, чем при ОГ+УМ 3-4 степени ($p=0,04$).

5.2.3 Течение и исходы тяжелой ЧМТ при относительно изолированных и смешанных клинических формах

Также был проведен сравнительный анализ течения и исходов травматической болезни между относительно изолированными и смешанными клиническими формами тяжелой ЧМТ, результаты которого представлены в таблицах 5.5.

Пациенты с изолированными клиническими формами тяжелой ЧМТ были моложе, чем пациенты с сочетанием двух (в 1,3 раза, $p=0,02$) и трех (в 1,6 раза, $p=0,005$) разных клинических форм. Пациенты с сочетанием трех форм имели наиболее низкие баллы по ШКГ и FOUR при поступлении по сравнению с пациентами с изолированными формами ($p=0,01$ и $p=0,008$ соответственно) и сочетанием двух форм ($p=0,048$ для всех). Наименее глубокая кома за острый период (согласно минимальной ШКГ и FOUR) отмечалась среди пациентов с изолированными формами в отличие от пациентов с сочетанием двух ($p=0,04$ только для ШКГ) и трех ($p=0,0007$ и $p=0,001$) форм. Стволовая симптоматика

(согласно шкале Питтсбург) была более выраженной среди пациентов с сочетанием трех ($p=0,002$) форм по сравнению с изолированными формами. По механизмам травмы группы не отличались между собой.

Таблица 5.5 – Сравнительная характеристика групп пациентов с изолированными и смешанными клиническими формами тяжелой ЧМТ (Медиана, 10-90 перцентили) (*# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Изолированные формы N=131	Сочетание двух форм N=90	Сочетание трех форм N=26
Женщины, %	40 (30,5%)	22 (24,4%)	8 (30,8%)
Возраст	25 ^{*#} (18-47)	32 [*] (18-46)	41 [#] (18-57)
ШКГ при поступлении	7 [*] (4-9)	7 [#] (4-10)	6 ^{*#} (3-8)
ШКГ минимальная	6 ^{*#} (4-7)	5 [*] (3-7)	4 [#] (3-7)
FOUR при поступлении	7 [*] (6-12)	7 [#] (5-14)	6 ^{*#} (3-10)
FOUR минимальная	7 [*] (4-8)	6 (4-8)	5 [*] (3-8)
Шкала Питтсбург	12 [*] (9-12)	12 (8-12)	10 [*] (7-12)
Механизм (ДТП)	103 (78,6%)	64 (71,1%)	16 (61,5%)
Механизм (падения)	20 (19,4%)	12 (13,3%)	5 (19,2%)
Механизм (нападение)	9 (8,7%)	11 (12,2%)	3 (11,5%)

Пациенты с сочетанием трех клинических форм (ОГ+ДАП+УМ_{3-4ст}) имели наиболее высокие прогностические риски летального и неблагоприятного исходов при оценке по калькуляторам IMPACT и CRASH по сравнению с пациентами с изолированными формами и сочетанием двух форм ($p<<0,05$). Пациенты с сочетанием трех форм имели значительно более низкие баллы по CRS-R через 1 месяц (в 1,3 раза ниже, чем при сочетании двух, $p=0,003$ и в 2,5 раза меньше, чем при изолированных формах, $p<<0,05$). Пациенты с сочетанием трех форм имели значительно более низкие баллы по CRS-R через 3 месяца (в 1,8 раза ниже, чем при сочетании двух, $p=0,007$ и в 1,8 раза меньше, чем при изолированных формах, $p<<0,05$). У пациентов с изолированными клиническими формами длительность комы в 1,4 раза меньше ($p=0,009$), чем у пациентов с сочетанием двух форм и в 1,8 раза ($p=0,0004$) меньше, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Длительность БС у них в 2 ($p=0,0009$) и в 7 ($p=0,0004$) раз меньше, чем у пациентов с сочетанием двух и трех форм соответственно (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Относительно изолированные и смешанные клинические формы тяжелой ЧМТ и показатели течения и исходов травматической болезни мозга (Медиана, 10-90 перцентили) (*# - значимые различия между группами)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Изолированные формы N=131	Сочетание двух форм N=90	Сочетание трех форм N=26
IMPACT смерть, %	17* (7-44)	33* (14-65)	52,5* (25-83)
IMPACT неблагоприятный исход, %	35* 13-71	56* 26-87	76* 43-93
CRASH смерть, %	23,2*# (14,7-45,3)	43,3* (18,6-82,9)	63,2# (32,1-88,6)
CRASH неблагоприятный исход, %	57,3* 36,7-83,3	78,3* 46,2-94,8	87,7* 67,5-97,7
CRS-R 1 мес, баллы	20* (7-23)	16,5* (3-23)	8* (1-20)
CRS-R 3 мес, баллы	23* (14-23)	22* (6-23)	12,5* (2-23)
Длительность комы, сутки	8*# (2-17)	11* (4-18)	14# (6-37)
Длительность БС, сутки	10*# (3-50)	15* (6-72)	24# (11-204)
Длительность ИВЛ, сутки	17*# (7-42)	22* (10-47)	25# (13-67)
Длительность ВЧД, сутки	3 (0-12)	6 (0-13)	5 (0-14)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	25 10-43	26,5 15-50	25 14-45
Длительность нестабильной ГД, сутки	5 0-17	5 0-18	5 0-24
Количество суток в ОРИТ	24* (11-51)	29 (13-81)	36* (16-139)
Длительность госпитализации, сутки	38*# 19-105	53* 25-138	83# 24-206
ШИГ 6 мес, баллы	4# (3-5)	4* (2-5)	3*# (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5* (3-5)	4* (3-5)	2* (1-5)
Нейрохирургическое лечение, %	26* 19,8%	74* 82,2%	26* 100%
Вторичная ишемия, %	10* (7,6%)	15* (16,7%)	9* (34,6%)
ВПШ, %	8 (6,1%)*	15 (16,7%)*	10 (38,4%)*
Неблагоприятный исход, % (ШИГ 6 мес =1-2)	3/88* 3,4%	8/63* 12,7%	9/19* 47,4%
Летальный исход за 6 мес, %	1/88 (1,1%)	1/63 (1,6%)	1/19 (5,3%)
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5), %	62/88# 70,5%	38/63* 60,3%	6/19*# 31,6%
ПНС (более 28 суток), %	25/125# (20%)	31/87* (35,6%)	13/26*# (50%)
ХНС (более 180 суток), %	1/125* (0,8%)	3/87# (3,4%)	8/26*# (30,8%)
Психомоторное возбуждение, %	31/118* 26,3%	28/80# 35%	2/23*# 8,7%
Вегетативные пароксизмы, %	21/118 (17,8%)	6/80* (7,5%)	6/23* (26,1%)
Посттравматическая эпилепсия, %	11/91* 12,1%	22/64 34,4%	7/14* 50%

Продолжительность ИВЛ - в 1,3 и 1,5 раза ($p=0,02$ и $0,01$) меньше, длительность госпитализации - в 1,4 ($p=0,002$) и 2,2 раза ($p=0,0004$) меньше, чем у

пациентов с сочетанием двух и трех форм соответственно, продолжительность нахождения в ОРИТ - в 1,5 раза ($p=0,02$) меньше, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Исходы по ШИГ через 6 месяцев у пациентов с сочетанием трех клинических форм были значительно (в 1,3 раза) хуже ($p=0,04$), чем у пациентов с сочетанием двух форм и в 1,3 раза хуже ($p=0,0005$), чем при изолированных формах тяжелой ЧМТ. Исходы по ШИГ через 12 месяцев у пациентов с сочетанием трех клинических форм были значительно (в 2 раза) хуже ($p=0,04$), чем у пациентов с сочетанием двух форм и в 2,5 раза хуже ($p=0,0005$), чем при изолированных формах тяжелой ЧМТ.

Пациенты с сочетанием трех форм чаще подвергались нейрохирургическому лечению в остром периоде травмы: на 18% ($p=0,02$) по сравнению с пациентами с сочетанием двух форм, а последние – на 62% чаще, чем пациенты с изолированными формами ($p<<0,05$). Также им чаще проводились ликворошунтирующие операции в отдаленном периоде: на 31% ($p=0,03$) по сравнению с пациентами с сочетанием двух форм и на 44% чаще, чем пациенты с изолированными формами ($p=0,0001$). Пациенты с сочетанием трех форм чаще страдали от вторичной ишемии мозга: на 18% по сравнению с группой с сочетанием двух форм ($p=0,04$) и на 27% по сравнению с изолированными формами ($p=0,007$). Неблагоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев на 35% чаще выявлялся при сочетании трех, чем при сочетании двух форм ($p=0,003$), и на 44% чаще, чем при изолированных формах ($p<<0,05$). Благоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев на 29% реже выявлялся при сочетании трех, чем при сочетании двух форм ($p=0,03$), и на 39% реже, чем при изолированных формах ($p=0,0002$). ПНС на 14% чаще выявлялись при сочетании трех, чем при сочетании двух форм ($p=0,001$), и на 30% чаще, чем при изолированных формах ($p=0,0005$). ХНС на 27% чаще выявлялись при сочетании трех, чем при сочетании двух форм ($p=0,0003$), и на 30% чаще, чем при изолированных формах ($p<<0,05$). ПМВ чаще развивалось у пациентов с менее тяжелой травмой (при изолированных формах и сочетании двух форм) и достигало 26-35%, тогда как при сочетании трех форм – не более 9%, что на 18% ($p=0,0048$) и 26% ($p=0,02$) реже, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Вегетативные пароксизмы на 19% чаще развивались при сочетании трех форм, чем при сочетании

двух ($p=0,02$). ПТЭ на 38% чаще развивалась при сочетании трех форм, чем при изолированных формах ($p=0,002$).

5.3 Влияние локализации очаговых повреждений при ДАП на течение и исход ЧМТ

В данный анализ были включены 141 пациент с относительно изолированным ДАП и ДАП в сочетании с ушибами мозга легкой и средней степени тяжести, но без латерального смещения более 5 мм, и не подвергавшиеся односторонней декомпрессией с удалением внутричерепных гематом. Из них 119 пациентов имели изолированное ДАП, 22 пациента сочетание - ДАП с УМ и/или гематомами без масс-эффекта. Большинство пациентов (91,5%) составили пострадавшие с тяжелой ЧМТ (108 человек), 11 пациентов – со среднетяжелой ЧМТ и 5 пациентов – с легкой ЧМТ. Проведен анализ распространенности повреждения различных анатомических структур мозга (включая полушарные, подкорковые структуры, отделы и подразделы ствола мозга) на течение (длительность комы, БС, нестабильной ГД, ВЧГ, пребывания в ОРИТ, развитие ПМВ, ВП, диффузного отека мозга, потребовавшего нейрохирургического лечения) и исход травматической болезни мозга (по ШИГ, развитие посттравматической эпилепсии, нейрохирургически значимой гидроцефалии, вторичной ишемии).

Проводился анализ наличия и частоты встречаемости повреждений отдельных крупных структур мозга и областей ствола мозга, где находятся проекции ядер ретикулярной формации, ответственной за поддержание уровня сознания (Рисунок 5.7).

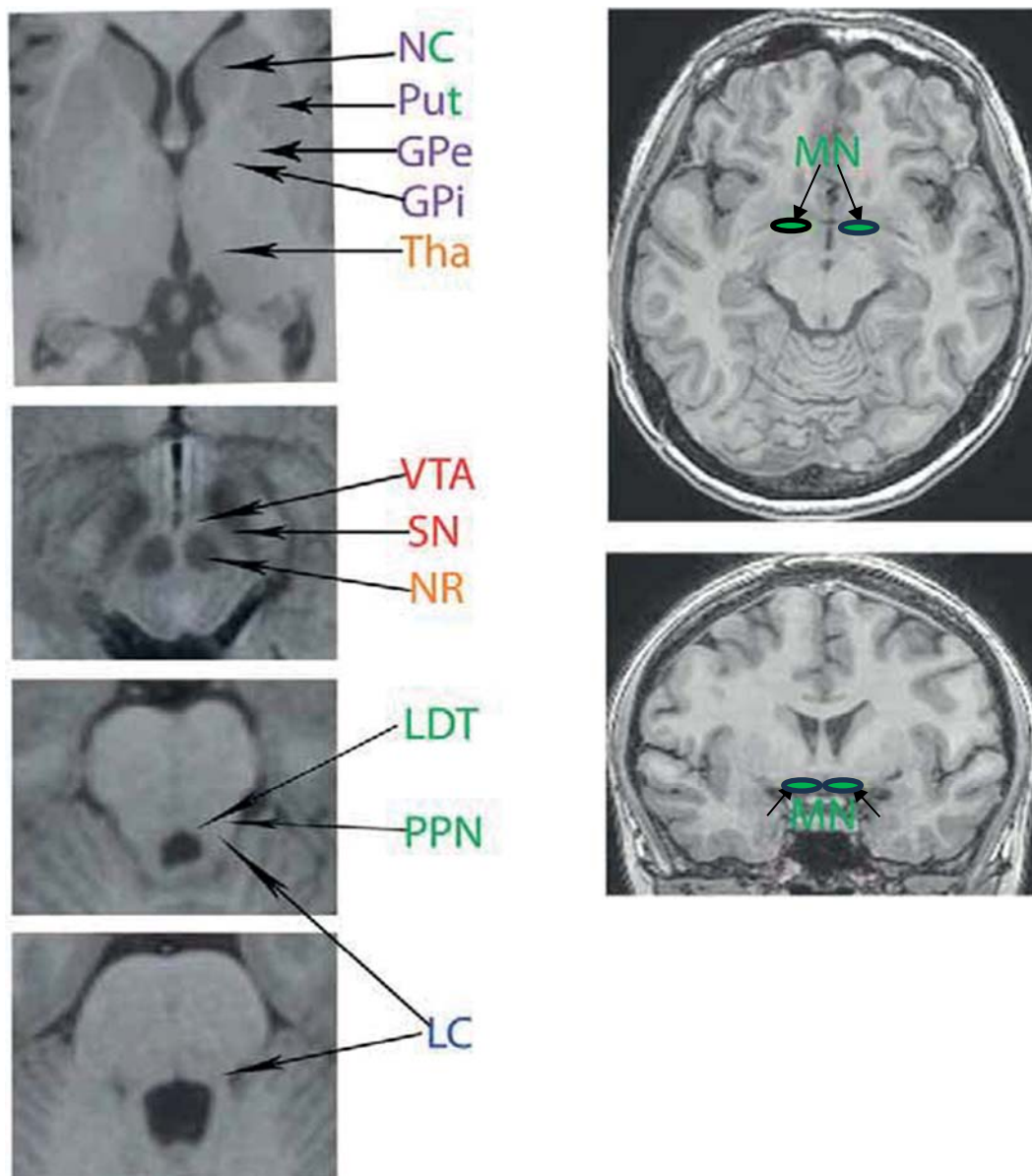


Рисунок 5.7 - Локализация структур мозга, включенных в анализ. NC — хвостатое ядро, Put — скорлупа, GPi — внутренний сегмент бледного шара, GPe — наружный сегмент бледного шара, Tha — таламус, SN — черная субстанция, VTA — вентральная покрышечная область, MN — ядро Мейнерта, LDT — латеродорзальное ядро покрышки, PPN — педункулопонтинное ядро, NR — красной ядро, LC — голубое пятно. Дофаминергические, норадренергические, холинергические, глутаматергические и ГАМКергические структуры мозга показаны красным, синим, зеленым, оранжевым и фиолетовым соответственно

5.3.1 Длительность комы и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП

Все пострадавшие были разделены на три группы в зависимости от длительности комы: 1) до 1 суток (22 пациента); 2) от 2 до 13 суток (92 пациента) и 3) более 13 суток (27 пациентов), что считается длительной комой. Среди пациентов с длительностью комы до суток у 3-х - длительность ее составила 1 сутки, у 11 - несколько часов, у 8 - отмечалась потеря сознания на несколько секунд-минут.

Характеристика групп представлена в таблице 5.7. Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Тяжесть травмы, оцененная по шкалам ШКГ и FOUR, значительно нарастала от группы к группе ($p < 0,05$). У пациентов с длительной комой глубина повреждения мозга, оцененная по шкалам Р.Фиршинга и Н.Е. Захаровой, была выраженнее, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$ для 2-й и 3-й групп, $p = 0,0004$ для 1-й и 3-й групп). Количество ушибов мозга было выше среди пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой ($p = 0,02$ и $0,03$ соответственно). Степень смещения срединных структур мозга была незначительной и не различалась между группами, что указывает на преимущественно диффузный характер травмы. САК отмечались значительно реже среди пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($p = 0,0025$) и 3-й ($p = 0,04$).

Таблица 5.7 - Характеристика пациентов с ДАП при наличии длительной и недлительной комы (Медиана, 10-90 перцентили) (* - значимые различия между группами)

Характеристика пациентов с ДАП	кома 0-1 суток N=22	кома < 14 суток N=92	кома ≥ 14 суток N=27
Возраст, лет	24 (18-68)	27 (18-43)	24 (18-41)
Пол (ж)	4 (21,1%)	25 (31,3%)	6 (37,5%)
ШКГ минимальная	9 (7-14)*	6 (4-7)*	4 (3-6)*
FOUR минимальная	12 (8-16)*	7 (5-8)*	5 (3-7)*
Шкала Питтсбург	12 (12-12)	12 (9-12)	11,5 (9-12)
МРТ-классификация по Р. Фиршингу	2 (1-4) [#]	3 (1-4)*	4 (3-4) ^{##}
МРТ-классификация по Н.Е. Захаровой	5 (2-7) [#]	5 (3-7)*	7 (5-7) ^{##}
Количество ушибов, %	0 (0-1)*	1 (0-2)*	1 (0-3)
Смещение срединных структур, мм	0 (0-0)	0 (0-3)	0 (0-3)
Нейрохирургическое лечение, %	0	14 (15,2%)	8 (29,6%)
ВПШ, %	0	7 (7,6%)	3 (11,1%)
САК, %	11 (50%) ^{##}	76 (82,6%)*	21 (77,8%) [#]
ВЖК, %	5 (22,7%)	44 (47,8%)	10 (37%)
Вторичная ишемия, %	1 (4,5%)	3 (3,2%)	3 (11,1%)

Частота повреждения полушарных структур головного мозга представлена в таблице 5.8. Среди полушарных повреждений только частота повреждения височных долей коррелировала с длительностью комы: была значительно выше среди пациентов 3-й группы по сравнению со 2-й ($p=0,04$) и 1-й ($p=0,002$). Несколько чаще при длительной коме отмечались повреждения базальных структур и области гиппокампов. Частота повреждения конвекситальных отделов лобных долей также была выше среди пациентов с длительной комой (примерно на 30%), чем у пациентов с коматозным периодом средней продолжительности.

Таблица 5.8 - Нейроанатомия повреждений полушарных структур мозга при различной длительности комы у пациентов с ДАП

Поврежденные структуры мозга	кома 0-1 суток N=22	кома < 14 суток N=92	кома ≥ 14 суток N=27
ЛОБНЫЕ ДОЛИ	9 (40,9%)	51 (55,4%)	18 (66,7%)
Базальные отделы лобных долей (%):	6 (66,7%)	32 (62,7%)	10 (55,6%)
Двустороннее повреждение	1 (16,7%)	17 (53,1%)	8 (80%)
Полюс лобных долей (%):	5 (55,5%)	23 (45,1%)	12 (66,7%)
Двустороннее повреждение	1 (20%)	9 (39,1%)	7 (58,3%)
Конвекситальные отделы (%):	2 (22,2%)	19 (37,2%)*	12 (66,7%)*
Двустороннее повреждение	1 (50%)	3 (15,8%)	4 (33,3%)
ВИСОЧНЫЕ ДОЛИ	6 (27,3%)	49 (53,3%)*	20 (74,1%)*
Базальные отделы (%):	3 (50%)	19 (38,8%)	11 (55%)
Двустороннее повреждение	0	3 (15,8%)	3 (27,3%)
Полюс височных долей (%):	4 (66,7%)	38 (77,5%)	14 (70%)
Двустороннее повреждение	1 (16,7%)	8 (21,1%)	6 (42,9%)
Конвекситальные отделы (%):	3 (50%)	18 (36,7%)	10 (50%)
Двустороннее повреждение	0	3 (16,7%)	3 (30%)
Гиппокамп:	1 (16,7%)	17 (34,7%)	11 (55%)
Двустороннее повреждение	0	6 (35,3%)	5 (45,5%)
ТЕМЕННЫЕ ДОЛИ (конвекситально)	1 (4,3%)	12 (13%)	4 (14,8%)
Двустороннее повреждение	0	3 (25%)	1 (25%)
ЗАТЫЛОЧНЫЕ ДОЛИ:	0	1 (1,1%)	5 (18,5%)
Двустороннее повреждение	0	0	1 (20%)

* - значимые различия между группами

Частота повреждения различных областей ствола мозга, ассоциированных с расположением ядер нейромедиаторных систем, а также отдельных подкорковых структур у пациентов с различной длительностью комы представлена в таблице 5.9. Пациенты с длительной комой (не менее 14 суток) отличались большей частотой

повреждения таламуса (в среднем на 25%, $p=0,03$), базальных ядер (на 20%, $p=0,048$) (главным образом, наружного сегмента бледного шара, на 30%, $p=0,007$) и моста по сравнению с пациентами со средней длительностью комы (2-13 суток) (Таблица 5.9).

Пациенты со средней длительностью комы (2-13 суток) отличались от пациентов с кратковременной комой большей частотой повреждения базальных ядер (в среднем на 20%, $p=0,047$), среднего мозга (на 35%, $p=0,0007$). Поскольку частота повреждения ствола коррелирует с длительностью комы, частота повреждения отдельных областей ствола рассчитывалась по отношению к частоте всех стволовых повреждений. Процент вовлечения отдельных областей мозга, таких как VTA, СТА, ОВСВ, MN, SN, медиальные отделы таламуса, возрастает с длительностью комы, хотя данные отличия не достигают степени статистической значимости. У пациентов с длительной комой (3-я группа) чаще обнаруживаются повреждения области VTA (на 25%, $p=0,03$), двустороннее повреждение черной субстанции (в среднем на 30%, $p=0,009$), повреждения в области LDT (на 20%, $p=0,048$), медиальных отделов таламуса (на 25%, $p=0,049$). Количество поврежденных глубинных нейромедиаторных структур у пациентов с длительной комой было в 2 раза больше, чем у пациентов с комой в пределах 2 недель ($p=0,02$), а у последних – в 2 раза больше, чем у пациентов с кратковременным коматозным состоянием ($p=0,01$).

Таблица 5.9 - Нейроанатомия повреждений глубинных структур мозга при различной длительности комы у пациентов с ДАП (* - значимые различия между группами)

Поврежденные глубинные структуры мозга	кома ≤1 суток N=22	кома <14 суток N=92	кома ≥14 суток N=27
Ствол: Двустороннее повреждение	11 (50%)* 5 (45,5%)	78 (84,8%)* 47 (60,3%)	25 (92,6%) 19 (76%)
Голубоватое место (LC): Двустороннее повреждение	3 (27,3%) 1 (33,3%)	19 (24,3%) 5 (26,3%)	6 (24%) 2 (33,3%)
Вентральная покрышечная область (VTA): Двустороннее повреждение	3 (27,3%) 0	27 (34,6%)* 14 (51,8%)	15 (60%)* 11 (73,3%)
Черная субстанция (SN): Двустороннее повреждение	1 (9,1%) 0	37 (47,4%) 2 (5,4%)*	13 (52%) 5 (38,5%)*
Латеродорсальная покрышечная область (LDT): Двустороннее повреждение	2 (18,2%) 1 (50%)	14 (17,9%) 4 (28,6%)	9 (36%) 4 (44,4%)
Педункуло-понтинно-покрышечная область (PPT): Двустороннее повреждение	2 (18,2%) 1 (50%)	17 (21,8%) 2 (11,8%)	5 (20%) 1 (20%)
Ядро Мейнерта (MN): Двустороннее повреждение	2 (8,7%) 0	25 (32%) 3 (12%)	11 (44%) 3 (27,3%)
Красное ядро (NR): Двустороннее повреждение	2 (18,2%) 0	18 (23,1%) 1 (5,6%)	11 (44%) 4 (36,4%)
Центральная покрышка (СТА): Двустороннее повреждение	6 (54,5%) 3 (50%)	51 (65,4%) 26 (51%)	17 (68%) 12 (70,6%)
Околотоводопроводное серое вещество (ОВСВ): Двустороннее повреждение	3 (27,3%) 2 (66,7%)	26 (33,3%) 13 (50%)	12 (48%) 6 (50%)
Таламус: Двустороннее повреждение	5 (21,7%) 0	41 (44,6%)* 15 (36,6%)	19 (70,4%)* 11 (57,9)
Медиальный таламус: Двустороннее повреждение	1 (4,3%) 0	11 (26,8%)* 2 (18,2%)	10 (52,6%)* 2 (20%)
Центральный таламус: Двустороннее повреждение	1 (4,3%) 0	25 (61%) 6 (24%)	10 (52,6%) 2 (20%)
Латеральный таламус: Двустороннее повреждение	2 (10,5%) 0	17 (41,5%) 3 (17,6%)	7 (36,8%) 2 (28,6%)
Базальные ядра: Двустороннее повреждение	7 (31,8%)* 3 (42,8%)	50 (54,3%)* 13 (26%)	20 (74,1%)* 11 (55%)
Бледный шар, внутренний сегмент: Двустороннее повреждение	4 (21,1%) 3 (75%)	8 (8,7%) 2 (25%)	3 (11,1%) 0
Бледный шар, наружный сегмент: Двустороннее повреждение	7 (36,8%) 5 (71,4%)	33 (35,9%)* 6 (18,2%)	18 (66,7%)* 6 (33,3%)
Скорлупа: Двустороннее повреждение	4 (21,1%) 1 (25%)	38 (41,3%) 7 (18,4%)	14 (51,9%) 4 (28,6%)
Хвостатое ядро: Двустороннее повреждение	1 (5,3%) 1 (100%)	10 (10,9%) 1 (10%)	4 (14,8%) 1 (25%)
Средний мозг: Двустороннее повреждение	10 (45,4%)* 5 (50%)	76 (82,6%)* 45 (59,2%)	25 (92,6%) 19 (76%)
Мост: Двустороннее повреждение	3 (13,6%)* 1 (33,3%)	34 (37%)* 17 (50%)	16 (59,3%)* 10 (66,7%)
Продолговатый мозг: Двустороннее повреждение	0	2 (2,2%) 0	2 (7,4%) 1 (50%)
Количество поврежденных глубинных структур на МРТ	0 (0-4)*	2 (0-8)*#	4 (0-11)#

5.3.2 Регрессионный анализ влияния локализации очаговых повреждений при ДАП на исходы тяжелой и среднетяжелой ЧМТ

В анализ были включены 266 пациентов с ДАП: 221 пациент с тяжелой ЧМТ и 45 - со среднетяжелой ЧМТ. Отдельно оценивалось влияние повреждения подкорковых структур и определенных областей ствола мозга на вероятность развития длительного коматозного периода, продолжительного бессознательного состояния и плохого исхода по ШИГ через 3 месяца после ЧМТ.

Для оценки вероятности развития длительной комы по данным МРТ пациенты были поделены на 2 группы: у первой период комы длился не более 14 суток (N=216), у второй (N=41) – 15 и более суток.

Согласно данным регрессионного анализа локализации очагов ДАП в подкорковых структурах мозга достоверно повышало риск развития длительной комы повреждение области локализации ядра Мейнерта с одной (ОШ=1,2; $p=0,024$) или двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,009$), двустороннее повреждение хвостатого ядра (ОШ=1,4; $p=0,0047$), таламуса (ОШ=1,4; $p<0,001$), наружного сегмента бледного шара (ОШ=1,3; $p=0,008$) (Рисунок 5.8).

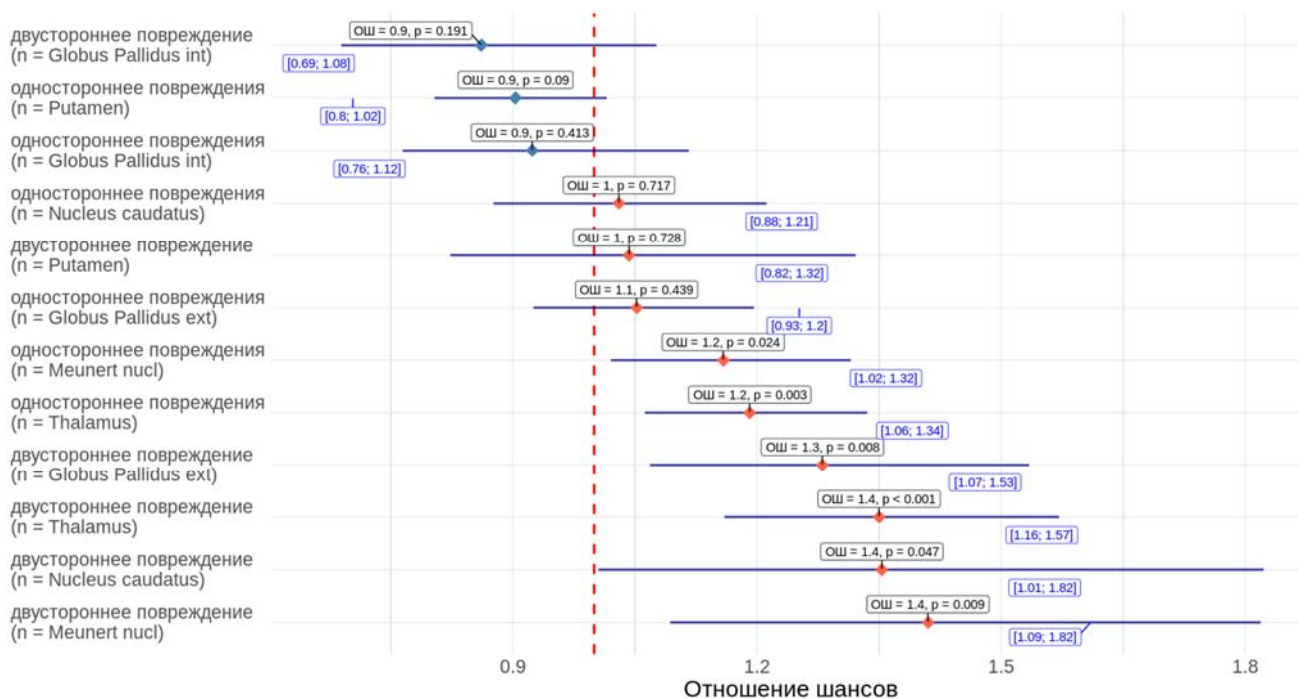


Рисунок 5.8 – Ассоциация повреждения подкорковых структур с длительной комой по данным логистического регрессионного анализа

Согласно данным регрессионного анализа локализации очагов ДАП в стволовых структурах мозга достоверно повышало риск развития длительной комы (более 14 суток) повреждение области локализации латеродорзального покрышечного ядра моста с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,04$), черной субстанции с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,003$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,002$), вентральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,2; $p=0,0048$) (Рисунок 5.9).

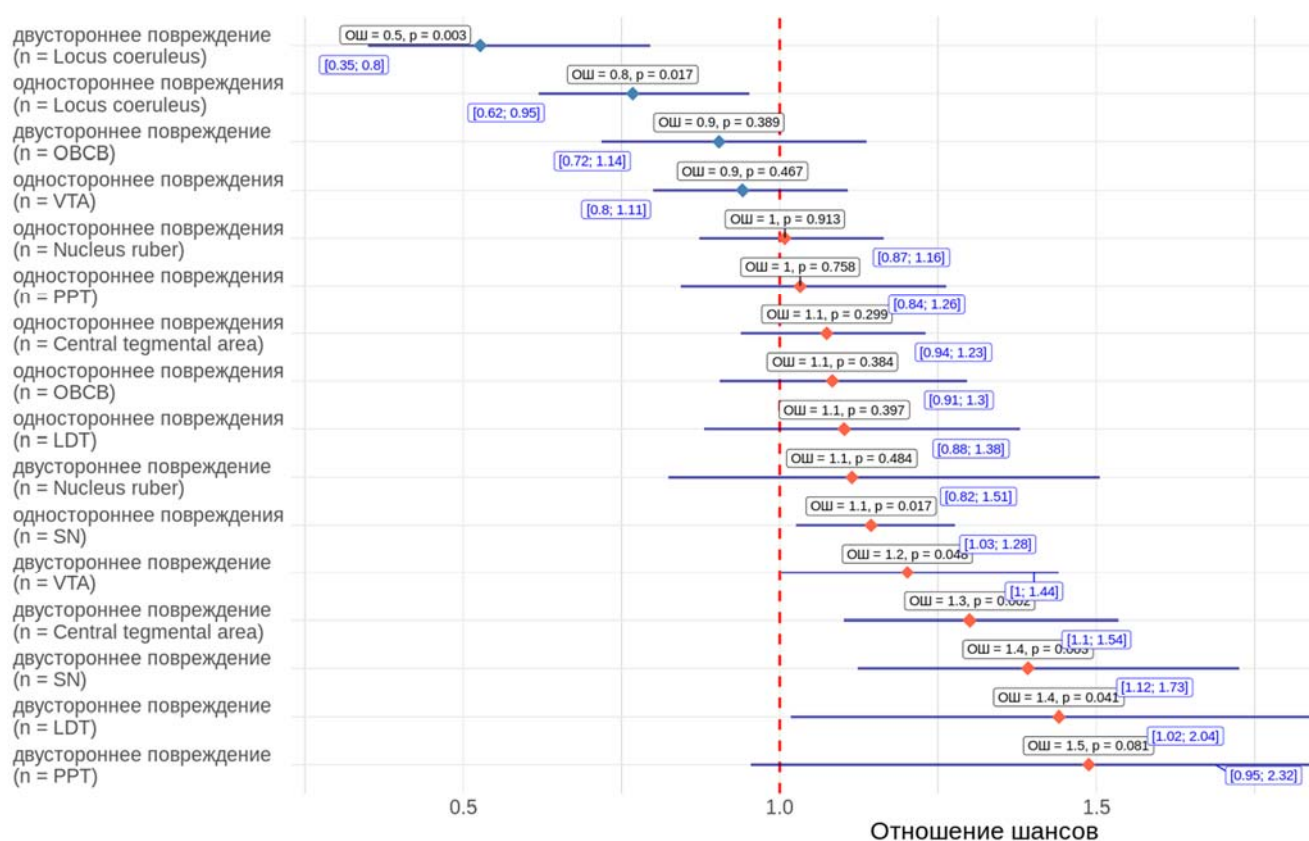


Рисунок 5.9 – Ассоциация повреждения областей ствола, где локализованы основные нейромедиаторные ядра, с длительной комой по данным логистического регрессионного анализа

Для оценки вероятности развития продолжительного бессознательного состояния по данным МРТ головного мозга все пациенты были поделены на 2 группы: у первой период БС длился не более 28 суток (N=197), у второй (N=59) – 29 и более суток.

Согласно данным регрессионного анализа локализации очагов ДАП в подкорковых структурах мозга достоверно повышало риск продолжительного

выхода из бессознательного состояния двустороннее повреждение хвостатого ядра (ОШ=1,5; $p=0,01$), ядра Мейнерта (ОШ=1,4; $p=0,025$), таламуса (ОШ=1,2; $p=0,01$) и одностороннее повреждение ядра Мейнерта (ОШ=1,3; $p<0,001$) и таламуса (ОШ=1,2; $p=0,0018$) (Рисунок 5.10).

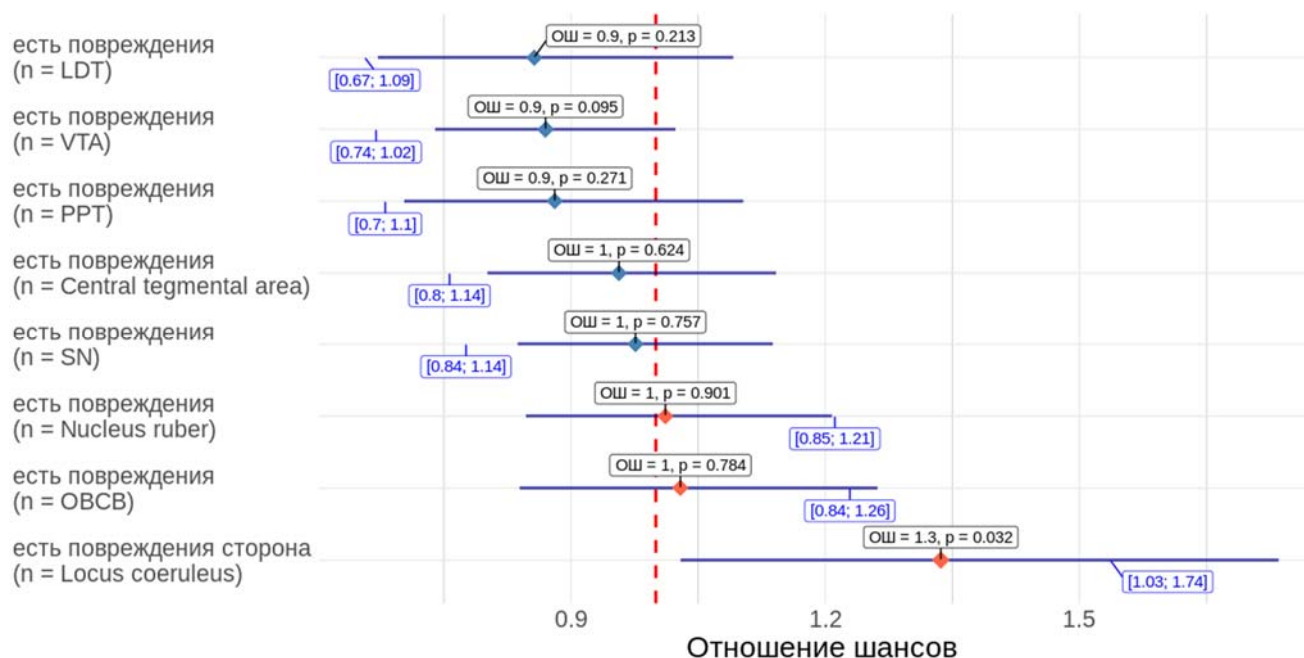


Рисунок 5.10 – Ассоциация повреждения областей подкорковых структур мозга с вероятностью развития продолжительного бессознательного состояния согласно данным логистического регрессионного анализа

Согласно данным регрессионного анализа локализации очагов ДАП в стволовых структурах мозга достоверно повышало риск продолжительного выхода из бессознательного состояния повреждение области локализации педункулопонтинного покрывающего ядра моста с двух сторон (холинергические ядра) (ОШ=1,3; $p=0,03$), центральной покрывающей области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$) или одной стороны (ОШ=1,3; $p=0,03$), вентральной покрывающей области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$) (Рисунок 5.11).

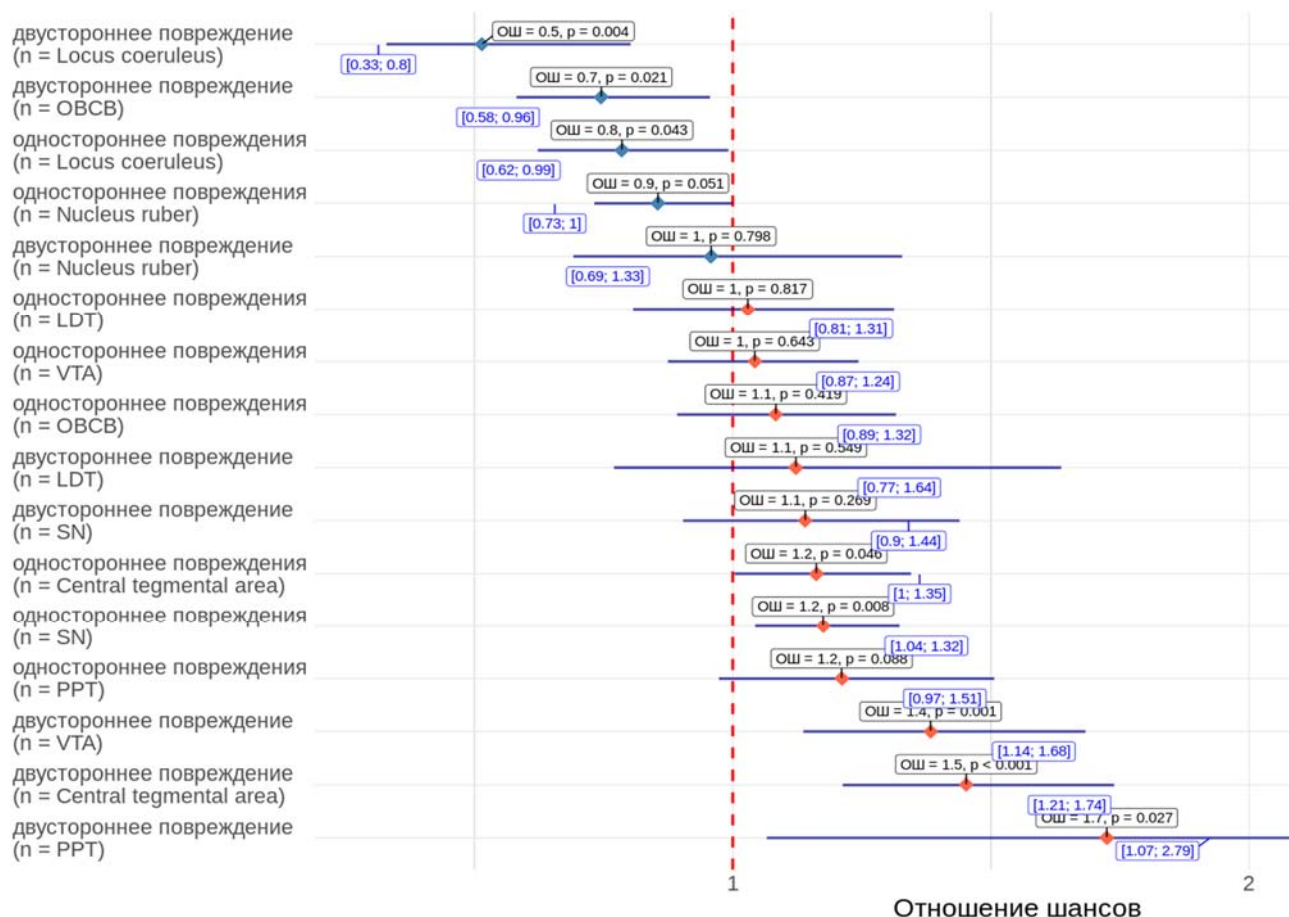


Рисунок 5.11 – Ассоциация повреждения областей ствола, где локализованы основные нейромедиаторные ядра, с вероятностью развития продолжительного бессознательного состояния согласно данным логистического регрессионного анализа

Для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода по данным МРТ головного мозга все пациенты были поделены на 2 группы: у первой оценка по шкале ШИГ через 3 месяца составила 1-3 баллов (что соответствовало неблагоприятному исходу) (N=141), у второй (N=122) – 4-5 баллов (благоприятный исход).

Согласно данным регрессионного анализа среди повреждений подкорковых структур достоверно повышало риск неблагоприятных исходов повреждение таламуса с двух и с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,001$) (Рисунок 5.12).

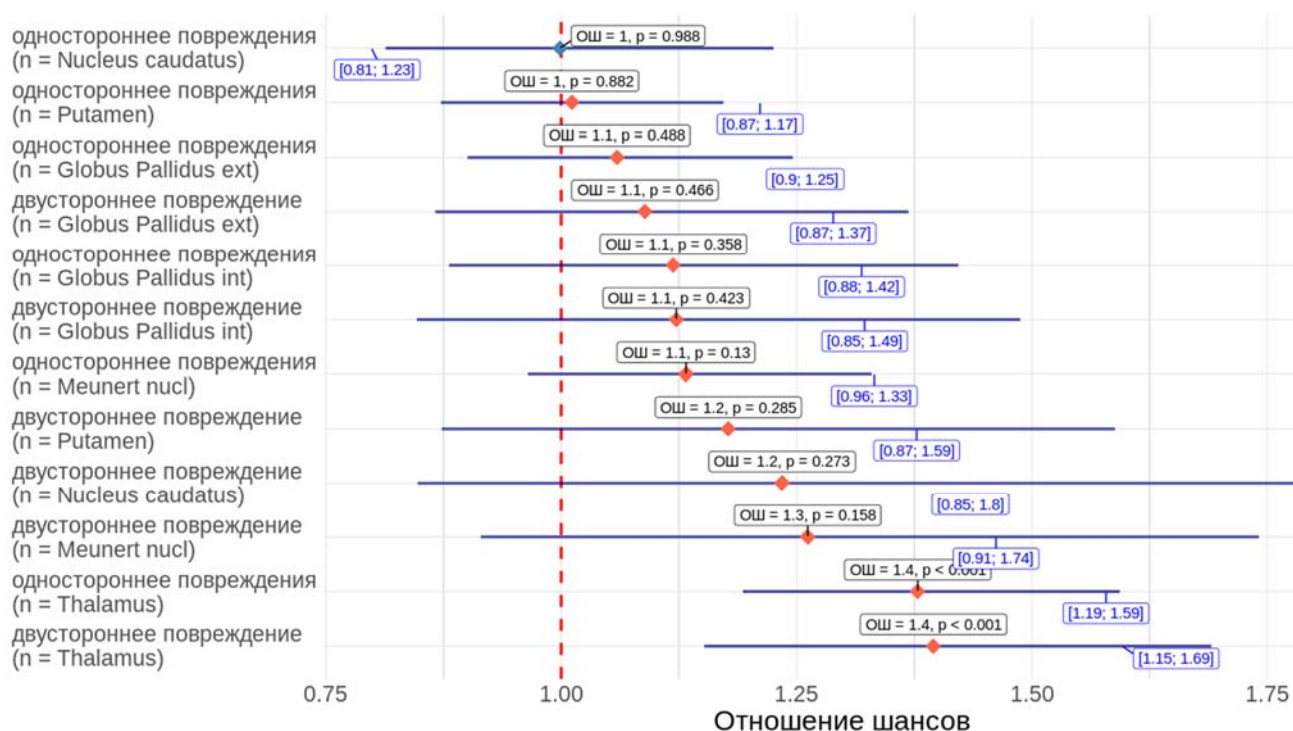


Рисунок 5.12 – Ассоциация повреждения подкорковых структур с исходом по ШИГ через 3 месяца по данным логистического регрессионного анализа

Согласно данным регрессионного анализа среди повреждений стволовых структур повреждение области локализации педункулопонтинного покрышечного ядра моста с двух сторон (ОШ=1,8; $p=0,003$) или с одной стороны (ОШ=1,5; $p=0,002$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,5; $p<0,001$) или с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,001$), черной субстанции с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,001$) достоверно повышало риск развития неблагоприятного исхода по ШИГ через 3 месяца (Рисунок 5.13).

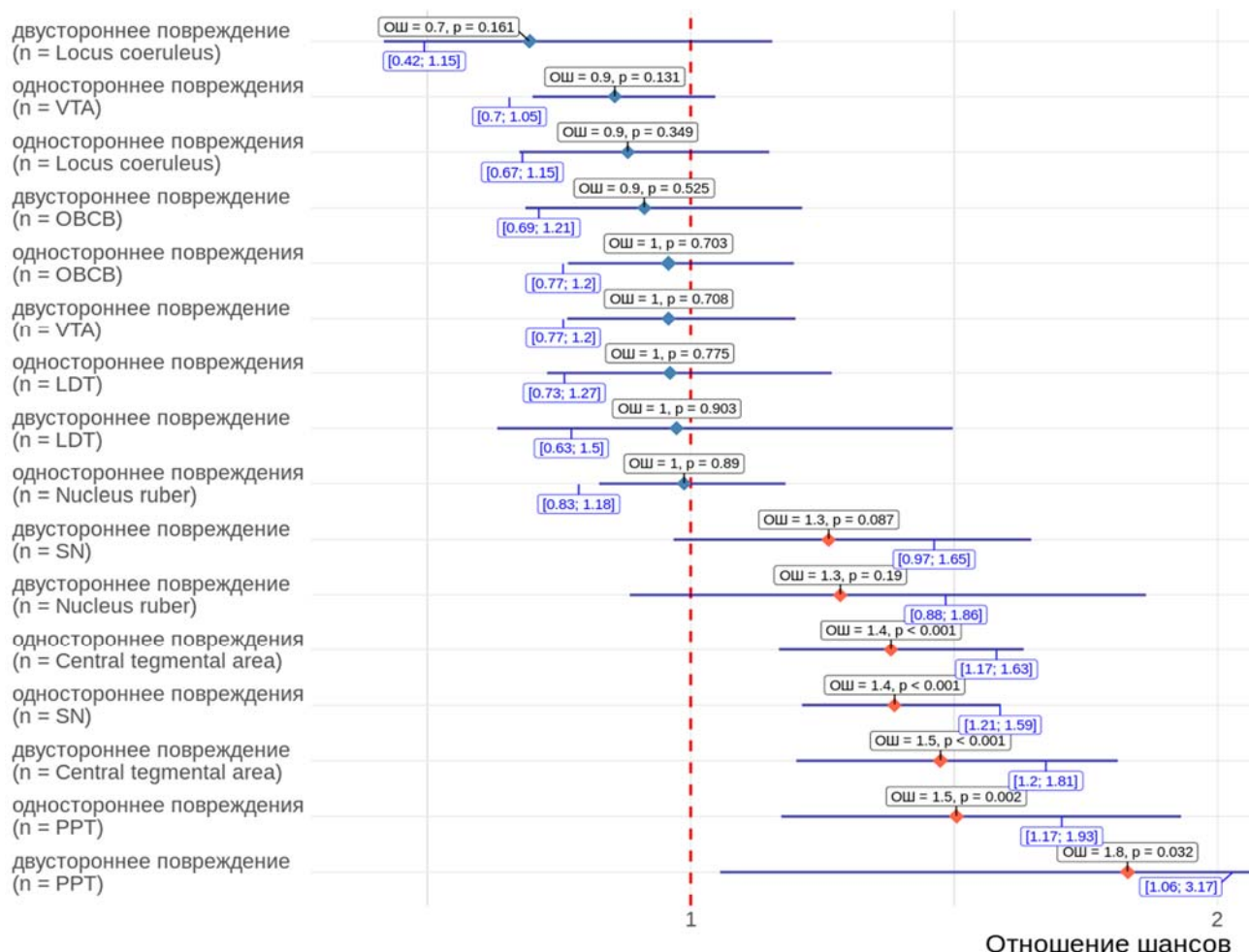


Рисунок 5.13 – Ассоциация повреждения областей ствола, где локализованы основные нейромедиаторные ядра, с исходом по ШИГ через 3 месяца по данным логистического регрессионного анализа

5.3.3 Глубина комы и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП

В анализ включены 100 пациентов с ДАП, которые были разделены на две группы в зависимости от глубины комы по ШКГ (минимальной за весь острый период): 1) глубокая и терминальная кома (ШКГ 3-5 баллов, медиана и перцентили 4 (4-5)) - 45 человек; 2) умеренная кома (ШКГ 6-7 баллов, медиана и перцентили 7 (6-7)) - 55 человек. Проводился анализ наличия и частоты встречаемости повреждений отдельных крупных структур мозга (долей, подкорковых структур и отделов ствола) и областей ствола мозга, где находятся проекции ядер ретикулярной формации.

Характеристика двух исследуемых групп представлена в таблице 5.10. Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Пациенты с глубокой и

терминальной комой травма была более тяжелой, отмечались более низкие баллы по ШКГ, FOUR ($p < 0,05$) и шкале Питтсбург ($p = 0,007$). У таких пациентов глубина повреждения мозга, оцененная по шкалам Р.Фиршинга и Н.Е. Захаровой, была выраженнее, чем в группе пациентов с умеренной комой ($p = 0,01$).

Таблица 5.10 - Характеристика пациентов с различной глубиной комы при ДАП

Характеризующие показатели пациентов с ДАП	ШКГ 3-5 баллов N=45	ШКГ 6-7 баллов N=55
Возраст, лет	24 (18-43)	29 (18-44)
Пол (ж)	17 (37,8%)	15 (27,3%)
ШКГ при поступлении	5 (4-7)*	7 (6-9)*
FOUR при поступлении	6 (4-8)*	8 (7-10)*
FOUR минимальная	6 (4-7)*	7 (6-8)*
Шкала Питтсбург	11 (9-12)*	12 (10-12)*
МРТ-классификация повреждений мозга по Р. Фиршину (2001)	3 (2-4)*	2 (1-4)*
МРТ-классификация повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (2013, 2014)	6 (5-7)*	5 (3-7)*
Количество ушибов, %	1 (0-2)	1 (0-2)
Смещение срединных структур, мм	0 (0-5)	0 (0-0)
Нейрохирургическое лечение, %	6 (13,3%)	4 (7,3%)
ВППШ, %	3 (6,7%)	2 (3,6%)
САК, %	37 (82,2%)	47 (85,5%)
ВЖК, %	25 (55,5%)	23 (41,8%)
Вторичная ишемия, %	3 (6,7%)	2 (3,6%)

* - значимые различия между группами

Частота повреждения различных отделов головного мозга у пациентов с умеренной (ШКГ 6-7 баллов) и глубокой (ШКГ 3-5 баллов) комой представлена в таблице 5.11. Группы отличались между собой только по частоте повреждения среднего мозга.

Таблица 5.11 - Нейроанатомия повреждений мозга при различной глубине комы у пациентов с ДАП

Структуры мозга	ШКГ 3-5 баллов N=45	ШКГ 6-7 баллов N=55
Лобные доли	22 (48,9%)	33 (60%)
Базальные отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	13 (59,1%) 8 (61,5%)	22 (66,7%) 13 (59,1%)
Полюс лобных долей: Двустороннее повреждение	14 (63,6%) 6 (42,9%)	17 (51,5%) 6 (35,3%)
Конвекситальные отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	8 (36,4%) 2 (25%)	12 (36,4%) 1 (8,3%)
ВИСОЧНЫЕ ДОЛИ	27 (60%)	24 (43,6%)
Базальные отделы височных долей: Двустороннее повреждение	13 (48,1%) 1 (7,7%)	9 (16,4%) 1 (11,1%)
Полюс височных долей: Двустороннее повреждение	19 (70,4%) 6 (31,6%)	19 (79,2%) 4 (21,1%)
Конвекситальные отделы височных долей: Двустороннее повреждение	8 (29,6%) 0	11 (45,8%) 0
Гиппокамп: Двустороннее повреждение	10 (37%) 4 (40%)	7 (29,2%) 0
Теменные доли (конвекситально)	5 (11,1%)	4 (7,3%)
Затылочные доли	3 (6,7%)	1 (1,8%)
Таламус: Двустороннее повреждение	27 (60%) 15 (55,6%)	23 (41,8%) 8 (34,8%)
Базальные ядра: Двустороннее повреждение	28 (62,2%) 11 (39,3%)	26 (47,2%) 9 (34,6%)
Средний мозг: Двустороннее повреждение	41 (91,1%)* 27 (65,8%)	41 (74,5%)* 23 (56,1%)
Мост: Двустороннее повреждение	22 (48,9%) 15 (68,2%)	25 (45,5%) 12 (48%)
Продолговатый мозг:	3 (6,7%)	0

Поскольку частота повреждения ствола коррелирует с глубиной комы, частота повреждения отдельных областей ствола рассчитывалась по отношению к частоте всех ствольных повреждений. Пациенты с глубокой и терминальной комой (ШКГ 3-4 балла) отличались несколько более частым повреждением ствола, на 25% более частым повреждением среднего мозга ($p=0,04$), особенно наличием двусторонних очагов в центральной покрывочной области - СТА (на 35%, $p=0,03$) (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 - Нейроанатомия повреждений мозга при различной глубине комы у пациентов с ДАП в различных областях ствола и подкорковых структур мозга

Области ствола и подкорковых структур головного мозга	ШКГ 3-5 баллов N=45	ШКГ 6-7 баллов N=55
Повреждение ствола	41 (91,1%)	43 (78,2%)
Голубоватое место - LC:	11 (26,8%)	13 (30,2%)
Двустороннее повреждение	3 (27,3%)	4 (30,8%)
Вентральная покрывка - VTA:	21 (51,2%)	14 (32,6%)
Двустороннее повреждение	12 (57%)	6 (42,9%)
Черная субстанция - SN:	19 (46,3%)	22 (51,2%)
Двустороннее повреждение	4 (21,1%)	2 (9,1%)
Латеродорзальная покрывка - LDT:	11 (26,8%)	11 (25,6%)
Двустороннее повреждение	3 (27,3%)	5 (45,5%)
Педункуло-понтитная область - PPT:	8 (19,5%)	12 (27,9%)
Двустороннее повреждение	1 (12,5%)	2 (16,7%)
Ядро Мейнерта - MN:	12 (26,7%)	12 (21,8%)
Двустороннее повреждение	3 (25%)	2 (16,7%)
Красное ядро - NR:	15 (36,6%)	10 (23,3%)
Двустороннее повреждение	4 (26,7%)	1 (10%)
Центральная покрывка - СТА:	27 (65,8%)	27 (62,8%)
Двустороннее повреждение	17 (63%)*	7 (25,9%)*
Околотоводопроводное серое вещество:	15 (36,6%)	12 (27,9%)
Двустороннее повреждение	6 (40%)	4 (33,3%)
Медиальный таламус (%):	17/27 (63%)	9/23 (39,1%)
Двустороннее повреждение	5 (29,4%)	2 (22,2%)
Центральный таламус (%):	14 (51,9%)	11 (47,8%)
Двустороннее повреждение	2 (14,3%)	4 (36,4%)
Латеральный таламус (%):	13 (48,1%)	10 (43,5%)
Двустороннее повреждение	1 (7,7%)	1 (10%)
Бледный шар, внутренний сегмент:	7 (15,9%)	4 (7,3%)
Двустороннее повреждение	3 (42,9%)	1 (25%)
Бледный шар, наружный сегмент:	22 (48,9%)	18 (32,7%)
Двустороннее повреждение	8 (36,4%)	5 (27,8%)
Скорлупа:	23 (51,1%)	14 (25,5%)
Двустороннее повреждение	4 (17,4%)	4 (28,6%)
Хвостатое ядро:	6 (13,3%)	2 (3,6%)

* - значимые различия между группами

5.3.4 Длительность бессознательного состояния и локализация очагов повреждения мозга при ДАП

В анализ включены 118 пациентов с ДАП, которые были разделены на три группы в зависимости от длительности бессознательного состояния (БС): 1) отсутствие БС (53 пациента, 2) от 1 до 28 суток включительно (48 пациентов); 2)

более 28 суток (17 пациентов), что соответствует ПНС. ХНС длительностью 290 дней и более семи лет отмечалось только у двух пациентов с ДАП, что может свидетельствовать о том, что ХНС не характерны для пациентов с относительно изолированным ДАП мозга.

Характеристика групп представлена в таблице 5.13.

Таблица 5.13 - Характеристика групп пациентов с ДАП с различной длительностью бессознательного состояния (Медиана, 10-90 перцентили)

Характеристика пациентов с ДАП	Нет БС N=53	БС ≤ 28 суток N=48	БС >28 суток N=17
Возраст, лет	24 (18-52)	31 (19-47)	25 (18-39)
Пол (ж)	10 (18,9%)	17 (35,4%)	9 (52,9%)
ШКГ минимальная	7 (4-12)*	6 (4-7)*	4 (4-6)*
FOUR минимальная	8 (5-14)*	7 (4-8)*	6 (4-7)*
Шкала Питтсбург	12 (10-12)	12 (10-12)	11,5 (9-12)
МРТ-классификация повреждений мозга по Р. Фиршингу (2001)	2 (1-3)*	2 (1-4)*	4 (1-4)*
МРТ-классификация повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (2013, 2014)	2 (1-4)*	5 (4-7)*	7 (5-7)*
Смещение срединных структур, мм	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-4)
Количество ушибов мозга	5 (3-7)*	0 (0-3)*	0 (0-2)
Нейрохирургическое лечение, %	5 (9,4%)	4 (8,3%)	1 (5,9%)
ВПС, %	2 (3,8%)	3 (6,3%)	0
САК, %	36 (67,9%)*	42 (87,5%)*	14 (82,4%)
ВЖК, %	20 (37,7%)	27 (56,3%)	7 (41,2%)
Вторичная ишемия, %	1 (1,9%)	4 (8,3%)	1 (5,9%)

* - значимые различия между группами

Группы не отличались между собой по возрасту. В третьей группе (с ПНС) преобладали женщины репродуктивного возраста. Тяжесть травмы, оцененная по шкалам ШКГ и FOUR, нарастала от 1-й к 3-й группе. Так, у пациентов с ПНС оценка по ШКГ была в 1,3 раза, а по FOUR – в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с кратковременным БС ($p=0,04$ и $0,006$), а у последних оценка по ШКГ – в 1,2 раза ($p=0,0002$) и по FOUR – в 1,1 ниже ($p<<0,05$), чем у пациентов, вышедших после комы сразу в сознание (1-я группа). У пациентов с ПНС глубина повреждения мозга, оцененная по шкале Р.Фиршинга была в 1,6 раза больше, чем у пациентов 2-й группы ($p=0,007$), а у последних – значимо больше, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,001$). Глубина повреждения мозга, оцененная по шкале Н.Е. Захаровой, у

пациентов с ПНС была в 1,4 раза выраженнее, чем во 2-й группе ($p=0,007$), а в последней - в 2,5 раза больше, чем в 1-й ($p<<0,05$) (Таблица 5.12). Степень смещения срединных структур мозга была незначительной и не различалась между группами, что указывает на преимущественно диффузный характер травмы. По количеству ушибов мозга лидировали пациенты, которых миновал период БС ($p<<0,05$). Частота САК была выше у пациентов с БС по сравнению с 1-й группой ($p=0,03$). По частоте нейрохирургических операций острого периода, ВПШ, ВЖК группы не различались между собой.

Подавляющее большинство пациентов с ДАП, у которых развилось ПНС после выхода из комы, имели балл по шкале FOUR (при минимальной оценке за весь период коматозного состояния) меньше 6, а по МРТ-классификации Н.Е. Захаровой – больше 6 (Рисунок 5.14).

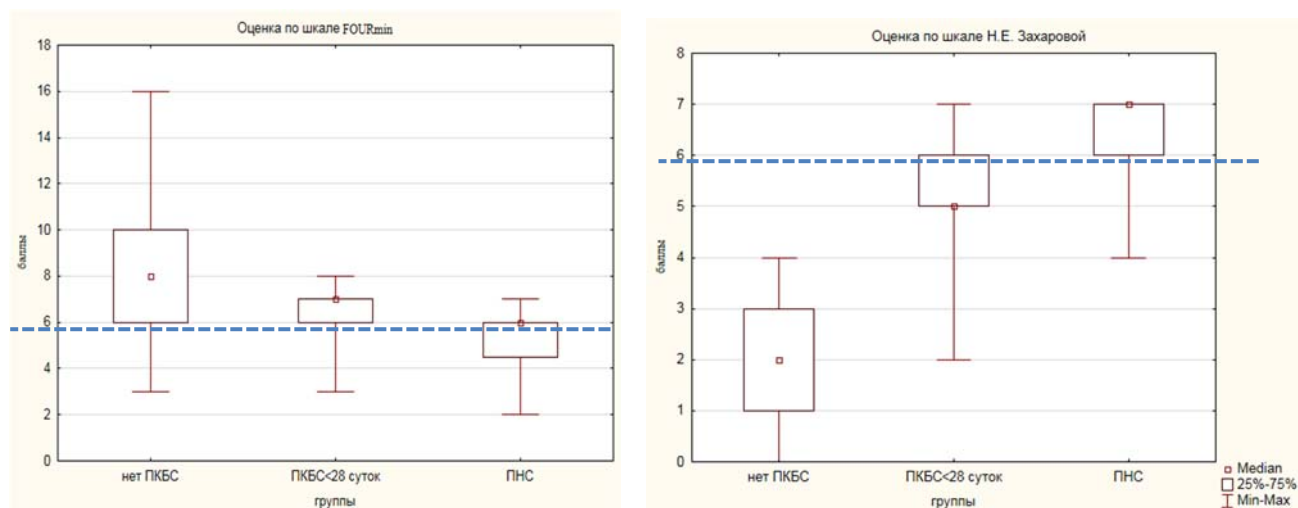


Рисунок 5.14 - Отличительные особенности пациентов с продленными нарушениями сознания в оценке по шкалам FOUR и МРТ-классификации Н.Е. Захаровой

Частота повреждения различных отделов головного мозга у пациентов с различной длительностью БС представлена в таблице 5.14. Среди полушарных повреждений только повреждения лобных долей встречались значительно реже среди пациентов с отсутствием посткоматозных бессознательных состояний по сравнению со 2-й ($p=0,04$) группой. Также среди них реже встречались повреждения таламуса (на 20%, $p=0,04$) и среднего мозга (на 20%, $p=0,003$). Пациенты с ПНС (3-я группа) отличалась от второй большей частотой повреждения таламуса (на 30%, $p=0,04$).

Таблица 5.14 - Нейроанатомия повреждений мозга при различной длительности бессознательного состояния

Структуры головного мозга	Нет БС N=53	БС ≤ 28 суток N=48	БС >28 суток N=17
Лобные доли	19 (35,8%)*	28 (58,3%)*	10 (58,8%)
Базальные отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	13 (68,4%) 10 (76,9%)	17 (60,7%) 9 (52,9%)	6 (60%) 3 (50%)
Полюс лобных долей: Двустороннее повреждение	11 (57,9%) 5 (45,5%)	15 (53,6%) 3 (20%)	7 (70%) 4 (57,1%)
Конвекс. отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	5 (26,3%) 0	12 (42,9%) 2 16,7%	3 (30%) 1 (33,3%)
Височные доли	20 (37,7%)	25 (52,1%)	10 (58,8%)
Базал. отделы височных долей: Двустороннее повреждение	6 (30%) 2 (33,3%)	11 (44%) 0	7 (70%) 0
Полюс височных долей: Двустороннее повреждение	15 (75%) 4 (26,7%)	18 (72%) 4 (22,2%)	7 (70%) 3 (42,9%)
Конвекс. отделы височных долей: Двустороннее повреждение	5 (25%) 0	11 (44%) 0	4 (40%) 0
Гиппокамп: Двустороннее повреждение	6 (30%) 0	8 (32%) 2 (25%)	4 (40%) 2 (50%)
Теменные доли (конвексита́льно)	3 (5,7%)	5 (10,4%)	1 (5,9%)
Затылочные доли	1 (1,9%)	1 (2,1%)	2 (11,8%)
Таламус: Двустороннее повреждение	17 (32,1%)* 4 (23,5%)	25 (52,1%)* 10 (40%)	14 (82,4%)* 9 (62,3%)
Базальные ядра: Двустороннее повреждение	24 (45,3%) 10 (41,7%)	26 (54,2%) 9 (34,6%)	12 (70,6%) 5 (41,7%)
Средний мозг: Двустороннее повреждение	35 (66%)* 25 (71,4%)	41 (85,4%)* 20 (48,8%)	16 (94,1%) 12 (75%)
Мост: Двустороннее повреждение	19 (35,8%) 12 (63,4%)	21 (43,8%) 8 (38,1%)	10 (58,8%) 8 (80%)
Продолговатый мозг: Двустороннее повреждение	3 (5,7%) 1 (33,4%)	1 (2,1%) 0	1 (5,9%) 0

* - значимые различия между группами

Частота повреждения различных областей ствола мозга, ассоциированных с расположением ядер нейромедиаторных систем, а также отдельных подкорковых структур у пациентов с различной длительностью БС представлена в таблице 5.15.

Таблица 5.15 - Нейроанатомия повреждений ядер глубинных структур мозга при различной длительности посткоматозного бессознательного состояния (БС)

Повреждения глубинных структур мозга	Нет БС N=53	БС ≤ 28 суток N=48	БС >28 суток N=17
Ствол головного мозга	37 (69,8%)*	42 (87,5%)*	16 (94,1%)
Голубоватое место – LC: Двустороннее повреждение	13 (35,1%) 6 (46,1%)	10 (23,8%) 1 (10%)	4 (23,5%) 1 (25%)
Вентральная покрывка - VTA: Двустороннее повреждение	13 (35,1%) 8 (61,5%)	17 (40,5%) 7 (41,2%)	9 (56,3%) 5 (55,6%)
Черная субстанция - SN: Двустороннее повреждение	14 (37,8%) 2 (14,3%)	24 (57,1%) 4 (16,7%)	5 (31,3%) 0
Латеро-дорсальная покрывочная область - LDT: Двустороннее повреждение	12 (32,4%) 6 (50%)	7 (16,7%) 2 (28,6%)	4 (25%) 1 (25%)
Педункуло-понтинно-покрывочная область - PPT: Двустороннее повреждение	8 (21,6%) 2 (25%)	8 (19%) 1 (12,5%)	6 (37,5%) 1 (16,6%)
Красное ядро - NR: Двустороннее повреждение	13 (35,1%) 2 (15,4%)	11 (26,2%) 2 (18,2%)	5 (31,3%) 2 (40%)
Центральная покрывка - CTA: Двустороннее повреждение	26 (70,3%) 13 (50%)	24 (57,1%) 7 (29,2%)	10 (62,5%) 7 (70%)
Околосредовое серое вещество: Двустороннее повреждение	12 (32,4%) 5 (41,7%)	9 (21,4%) 2 (22,2%)	7 (43,7%) 3 (42,9%)
ПОДКОРКОВЫЕ СТРУКТУРЫ			
Ядро Мейнерта - MN (%): Двустороннее повреждение	6 (16,2%) 0	16 (38,1%) 3 (18,7%)	4 (25%) 2 (50%)
Медиальный таламус (%): Двустороннее повреждение	8 (15,1%) 0	13 (27,1%)* 2 (15,4%)	9 (52,9%)* 5 (55,6%)
Центральный таламус (%): Двустороннее повреждение	9 (17%) 1 (11,1%)	14 (29,2%) 3 (21,4%)	7 (41,2%) 3 (42,9%)
Латеральный таламус (%): Двустороннее повреждение	8 (15,1%) 0	10 (20,8%)* 1 (10%)	8 (47,1%)* 1 (12,5%)
Бледный шар, внутр. сегмент (%): Двустороннее повреждение	8 (15,1%) 5 (62,5%)	6 (12,5%) 2 (33,3%)	1 (5,9%) 0
Бледный шар, наружный сегмент (%): Двустороннее повреждение	17 (32,1%) 10 (58,8%)	20 (41,7%) 6 (30%)	11 (64,7%) 2 (18,2%)
Скорлупа (%): Двустороннее повреждение	16 (30,2%) 3 (18,8%)	17 (35,4%) 3 (17,6%)	9 (52,9%) 3 (33,3%)
Хвостатое ядро (%): Двустороннее повреждение	2 (3,8%) 1 (50%)	5 (10,4%) 0	2 (11,8%) 0
Неостриатум+палеостриатум+таламус	6 (11,3%)	11 (22,9%)	8 (47,1%)

* - значимые различия между группами

Пациенты, вышедшие из комы сразу на тот или иной уровень сознания (угнетенное, спутанное или ясное), отличались от других групп менее частым повреждением ствола ($p=0,047$). Поскольку частота повреждения ствола коррелирует с тяжестью травмы, частота повреждения отдельных областей ствола рассчитывалась по отношению к частоте всех стволовых повреждений. Процент вовлечения медиальных и латеральных отделов таламуса возрастал с длительностью ПКБС. У пациентов с ПНС (3-я группа) значительно чаще, чем при кратковременном ПКБС, обнаруживались повреждения в области медиальных отделов таламуса (на 25%, $p=0,046$) и латеральных отделов таламуса (на 25%, $p=0,04$). Развитие посткоматозных бессознательных состояний любой длительности ассоциировано с наличием повреждения стволовых структур (RR 2,006, CI: 1,059-3,798, Se=89,2%, Sp=30,2%). Развитие длительных посткоматозных бессознательных состояний (более 28 суток) ассоциировано с повреждением таламуса (RR 5,167, CI: 1,566-17,042, Se=82,4%, Sp=58,4%), главным образом, медиального (RR 5,100, CI: 1,856-14,015, Se=64,3%, Sp=79,2%).

5.3.5 ШИГ и локализация очагов повреждения мозга при ДАП

В анализ включены 129 пациента с изолированным ДАП и ДАП+УМ 1-2 степени, которые были разделены на три группы в зависимости от степени восстановления по ШИГ через 3 месяца после травмы: 1) хорошее или полное восстановление (4-5 баллов) (44 пациента, 34,1%), 2) тяжелая инвалидизация (3 балла) (65 человек, 50,4%); 3) вегетативное состояние или смерть (1-2 балла) (20 человека, 15,5%). Через 6 месяцев оценка по ШИГ была проведена у 84 пациентов: плохое восстановление отмечено у 6 из 84 пациентов (7,1%), тяжелая инвалидизация – у 22 пациентов (26,2%). Через 12 месяцев оценка по ШИГ была проведена у 78 пациентов: плохое восстановление отмечено у 2-х из 78 пациентов (2,5%), тяжелая инвалидизация – у 10 пациентов (12,8%).

Характеристика групп представлена в таблице 5.16. Группы не отличались между собой по полу. По возрасту пациенты 2-й группы были несколько старше, чем 1-й ($p=0,04$). Тяжесть травмы, оцененная по шкале ШКГ, была ниже в 3-й группе, чем в 1-й ($p<<0,05$). Тяжесть травмы, оцененная по шкале FOUR была значительно выраженнее среди пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й

группой ($p < 0,05$ и $0,004$ соответственно). У пациентов 2-й и 3-й групп глубина повреждения мозга, оцененная по шкалам Р.Фиршинга и Н.Е. Захаровой, была выраженнее, чем в 1-й группе ($p = 0,003$ и $0,01$ для 2-й и 3-й групп при оценке по Фиршингу, $p = 0,003$ и $0,01$ для 2-й и 3-й групп при оценке по Захаровой). Количество ушибов мозга было выше среди пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й группой ($p = 0,005$). Степень смещения срединных структур мозга была незначительной, однако значимо выше в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,001$).

Таблица 5.16 - Характеристика пациентов с ДАП, достигших разной степени восстановления по ШИГ через 3 месяца (Медиана, 10-90 перцентили)

Параметры	ШИГ 4-5 N=44	ШИГ 3 N=65	ШИГ 1-2 N=20
Возраст, лет	24 (18-42)*	29 (19-44)*	28 (18-65)
Пол (ж)	18 (34%)	15 (26,8%)	3 (37,5%)
ШКТГ минимальная	7 (4-12)*	5 (4-7)*	5 (3-6)
FOUR минимальная	8 (6-14)*#	6 (4-8)#	5 (2-7)*
Шкала Питтсбург	12 (10-12)	12 (9-12)	11 (9-12)
МРТ-классификация повреждений мозга по Р. Фиршингу (2001)	2 (1-3)*#	3 (2-4)#	4 (2-4)*
МРТ-классификация повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (2016)	5 (2-6)*#	6 (5-7)#	7 (5-7)*
Количество ушибов, %	0 (0-2)*	0,5 (0-2)	1,5 (0-3)*
Смещение срединных структур, мм	0 (0-0)*	0 (0-3)	0 (0-4)*
Нейрохирургическое лечение, %	7 (15,9%)	10 (15,3%)	5 (25%)
ВПШ, %	1 (2,3%)	5 (7,7%)	3 (15%)
САК, %	31 (70,5%)	51 (78,5%)	15 (75%)
ВЖК, %	19 (43,2%)	30 (46,2%)	12 (60%)
Вторичная ишемия, %	3 (6,8%)	3 (4,6%)	2 (10%)

*# - значимые различия между группами

Частота повреждения различных отделов головного мозга у пациентов с различными исходами по ШИГ представлена в таблице 5.17. Пациенты с плохим исходом (3-я группа) отличались от 1-й и 2-й групп наличием на МРТ более частых повреждений височных долей мозга: на 45% по сравнению с группой с хорошим исходом ($p = 0,02$) и на 40% по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией ($p = 0,049$). Пациенты с благоприятным исходом (1-я группа) отличались от 2-й и 3-й групп менее частыми повреждениями таламуса (на 40% по сравнению с группой с плохим исходом ($p = 0,0009$) и на 20% по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией ($p = 0,002$)), базальных ядер (на 45% по сравнению с группой с

плохим исходом ($p=0,01$) и на 20% по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией (тенденция, $p=0,55$)), среднего мозга (на 35% по сравнению с группой с плохим исходом ($p=0,003$) и на 30% по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией ($p=0,048$)) и моста (на 30% по сравнению с группой с плохим исходом ($p=0,01$) и на 25% по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией ($p=0,04$)).

Таблица 5.17 - Нейроанатомия повреждений мозга при различном исходе по ШИГ через 3 месяца (* - значимые различия между группами)

Структуры мозга	ШИГ 4-5 N=44	ШИГ 3 N=65	ШИГ 1-2 N=20
Лобные доли	20 (45,5%)	37 (56,9%)	14 (70%)
Базальные отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	11 (57,1%) 7 (63,6%)	26 (70,3%) 15 (57,7%)	8 (57%) 4 (50%)
Полюс лобных долей: Двустороннее повреждение	11 (57,1%) 5 (45,5%)	20 (54,1%) 5 (25%)	7 (50%) 6 (85,7%)
Конвекситальные отделы лобных долей: Двустороннее повреждение	8 (40%) 0	10 (27%) 2 (20%)	9 (64,3%) 5 (55,6%)
Височные доли	16 (36,3%)*	32(49,2%)#	16 (80%)*#
Базальные отделы височных долей: Двустороннее повреждение	7 (45%) 1 (14,3%)	11 (34,3%) 1 (9,1%)	10 (50%) 2 (20%)
Полюс височных долей: Двустороннее повреждение	12 (75%) 3 (25%)	25 (78,1%) 7 (28%)	9 (45%) 4 (44,4%)
Конвекс. отделы височных долей: Двустороннее повреждение	7 (43,7%) 1 (14,3%)	7 (21,8%) 1 (14,2%)	11 (55%) 3 (27,3%)
Гиппокамп: Двустороннее повреждение	6 (37,5%) 1 (16,7%)	9 (28,1%) 1 (11,1%)	6 (30%) 2 (33,3%)
Теменные доли (конвекситально)	2 (4,5%)	7 (10,7%)	7 (35%)
Затылочные доли	1 (2,3%)	2 (3,1%)	3 (15%)
Таламус: двустороннее повреждение	12 (27,3%)*# 3 (25%)	38(58,5%)* 17 (44,7%)	14 (70%)# 10 (71,4%)
Базальные ядра: Двустороннее повреждение	16 (36,4%)*# 5 (31,3%)	41(63,1%)* 17 (41,5%)	16 (80%)# 7 (43,8%)
Средний мозг: Двустороннее повреждение	28 (63,6%)*# 16 (57,1%)	58(89,2%)* 35 (60,3%)	20 (100%)# 15 (75%)
Мост: Двустороннее повреждение	12 (27,3%)*# 4 (33,3%)	34(52,3%)* 21 (61,7%)	11 (55%)# 6 (54,5%)
Продолговатый мозг: Двустороннее повреждение	1 (2,3%) 1 (100%)	3 (4,6%) 0	2 (10%) 1 (50%)

Частота повреждения различных областей ствола мозга, ассоциированных с расположением ядер нейромедиаторных систем, а также отдельных подкорковых

структур у пациентов с различным исходом по ШИГ через 3 месяца после травмы представлена в таблице 5.18.

Таблица 5.18 - Нейроанатомия повреждений ядер глубинных структур мозга по данным МРТ при различных исходах по ШИГ через 3 месяца после тяжелой ЧМТ

Повреждение глубинных структур мозга	ШИГ 4-5 N=44	ШИГ 3 N=65	ШИГ 1-2 N=20
Ствол головного мозга	30 (68,1%)*#	58 (89,2%)*	20 (100%)#
Голубоватое место - LC:	7 (23,3%)	19 (32,8%)	3 (15%)
Двустороннее повреждение	2 (28,6%)	6 (31,6%)	2 (66,7%)
Вентральная покрывка - VTA:	12 (40%)*	21 (36,2%)	13 (65%)*
Двустороннее повреждение	4 (33,3%)	11 (52,4%)	9 (69,2%)
Черная субстанция - SN:	10 (33,3%)	29 (50%)	10 (50%)
Двустороннее повреждение	2 (20%)	5 (17,2%)	2 (20%)
Латеродорсальная покрывка LDT:	5 (16,7%)	15 (25,9%)	4 (20%)
Двустороннее повреждение	2 (40%)	6 (40%)	2 (50%)
Педункуло-понтинная покрывочная область РРТ:	3 (10%)	19 (32,8%)	3 (15%)
Двустороннее повреждение	1 (33,3%)	2 (10,5%)	1 (33,3%)
Красное ядро NR:	7 (23,3%)	20 (34%)	9 (45%)
Двустороннее повреждение	0	6 (30%)	3 (33,3%)
Центральная покрывка СТА:	17 (56,7%)	39 (67,2%)	12 (60%)
Двустороннее повреждение	5 (29,4%)	18 (46,2%)	9 (75%)
Околотоводопроводное серое вещество:	7 (23,3%)	17 (29,3%)	7 (35%)
Двустороннее повреждение	3 (42,8%)	5 (29,4%)	3 (42,8%)
ПОДКОРКОВЫЕ СТРУКТУРЫ			
Ядро Мейнерта MN:	7 (23,3%)	20 (34,5%)	7 (35%)
Двустороннее повреждение	1 (14,3%)	5 (25%)	2 (28,6%)
Медиальный таламус:	5 (11,3%)*#	22 (34,2%)*	8 (40%)#
Двустороннее повреждение	4 (80%)	13 (59,1%)	2 (25%)
Центральный таламус:	7 (15,9%)*	20 (30,8%)	13 (65%)*
Двустороннее повреждение	2 (28,6%)	3 (15%)	5 (38,4%)
Латеральный таламус:	5 (11,3%)	17 (26,2%)	13 (65%)
Двустороннее повреждение	1 (20%)	2 (11,7%)	3 (23,1%)
Бледный шар, внутр. сегмент:	5 (11,3%)	9 (13,8%)	2 (10%)
Двустороннее повреждение	3 (60%)	3 (33,3%)	0
Бледный шар, наружный сегмент:	13 (29,5%)	30 (46,1%)	12 (60%)
Двустороннее повреждение	6 (46,2%)	12 (40%)	2 (16,7%)
Скорлупа:	9 (20,5%)	30 (46,1%)	12 (60%)
Двустороннее повреждение	1 (11,1%)	8 (26,7%)	3 (25%)
Хвостатое ядро:	2 (4,5%)	7 (10,7%)	5 (25%)
Двустороннее повреждение	1 (50%)	1 (14,2%)	1 (20%)
Неостриатум+палеостриатум+таламус	5 (11,3%)*#	17 (26,1%)*	9 (45%)#

* - значимые различия между группами

Частота повреждения ствола значительно увеличивалась с ухудшением исхода по ШИГ. Пациенты с удовлетворительным исходом отличались от группы с хорошим исходом более частым повреждением дорзолатеральных отделов моста в области РРТ (на 25%, $p=0,009$), медиального таламуса (в среднем на 20%, $p=0,004$). Пациенты с плохим исходом отличались от 1-й группы более частым повреждением вентральной покрывочной области VTA (на 25%, $p=0,006$), медиального таламуса (на 50%, $p=0,003$), центрального таламуса (на 50%, $p=0,0003$). Повреждение трех подкорковых структур (палеостриатума, неостриатума и таламуса) отмечалось значительно чаще у пациентов с плохим (в среднем на 30%) и удовлетворительным исходом (в среднем на 15%), чем у пациентов с хорошим исходом.

5.3.6 Пароксизмальная симптоматика в остром периоде травмы и локализация повреждений мозга при ДАП

В анализ включены 113 пациентов с изолированным ДАП и ДАП+УМ 1-2 степени, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия в остром периоде симптомов раздражения - вегетативных пароксизмов (ВП) и психомоторного возбуждения (ПМВ): 1) группа без симптомов раздражения (59 пациента, 52,7%), 2) группа с вегетативными пароксизмами (20 пациентов, 17,8%), 3) группа с психомоторным возбуждением (34 пациента, 29,5%).

Характеристика групп представлена в таблице 5.19. Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Пациенты с ВП в остром периоде травмы имели самые низкие баллы по ШКГ и FOUR по сравнению с пациентами с ПМВ ($p=0,0002$ и $0,01$ соответственно) и без симптомов раздражения ($p=0,04$ и $0,04$ соответственно). Среди всех пациентов с ДАП не отмечалось выраженной латеральной дислокации (до 5 мм), все эти пациенты вошли в группу с наличием ВП ($p=0,03$ и $0,009$ по сравнению с группами 1 и 3 соответственно). Пациенты с ПМВ имели наиболее низкие баллы по МРТ-градациям повреждений Р.Фиршинга и Н.Е. Захаровой по сравнению с пациентами 1-й ($p=0,04$ и $0,005$ соответственно) и 2-й групп ($p=0,04$ и $0,01$ соответственно), что характеризуется более ограниченным повреждением мозга.

Таблица 5.19 - Характеристика пациентов с наличием и отсутствием симптомов раздражения в остром периоде ДАП

Характеризующие показатели пациентов с ДАП	нет ВП и ПМВ (N=59)	ВП N=20	ПМВ N=34
Возраст, лет	29 (18-52)	22 (18-33)	26 (18-63)
Пол (ж)	22 (37,3%)	6 (30%)	7 (20,6%)
ШКТГ минимальная	6 (4-9)*	4 (4-6)*	7 (5-9)*
FOUR минимальная	7 (4-14)*	6 (3-7)*#	7 (6-11)#
Шкала Питтсбург	12 (9-12)	11 (8,5-12)	12 (10-12)
МРТ-классификация по Р. Фиршингу	3 (1-4)#	3 (2-4)*	2 (1-3)*#
МРТ-классификация по Н.Е. Захаровой	6 (3-7)*	6 (5-7)#	5 (3-6)*#
Количество ушибов, %	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Смещение срединных структур, мм	0 (0-0)*	0 (0-5)*#	0 (0-0)#
Нейрохирургическое лечение, %	5 (8,5%)	3 (15%)	2 (5,9%)
ВПШ, %	4 (6,8%)	1 (5%)	0
САК, %	42 (71,2%)	16 (80%)	30 (88,2%)
ВЖК, %	26 (44,1%)	10 (50%)	16 (47,1%)
Вторичная ишемия, %	3 (5,1%)	1 (5%)	2 (5,9%)

*# - значимые различия между группами

Частота повреждения различных отделов головного мозга у пациентов с различными проявлениями симптомов раздражения и без них представлена в таблице 5.20.

Пациенты с ВП отличались от пациентов с ПМВ и 1-й группы более частым повреждением таламуса (на 60%, $p < 0,05$ и на 40%, $p = 0,004$), особенно с двух сторон ($p = 0,01$) и базальных ядер (на 30%, $p = 0,04$ и на 25%, $p = 0,048$). Пациенты с ВП отличались от пациентов с ПМВ более частым повреждением среднего мозга (на 25%, $p = 0,03$), а от пациентов 1-й группы – более частым повреждением базальных отделов височных долей (на 30%, $p = 0,04$).

Таблица 5.20 - Нейроанатомия повреждений мозга у пациентов с наличием и отсутствием симптомов раздражения в остром периоде ДАП

Структуры мозга	нет ВП и ПМВ (N=59)	ВП N=20	ПМВ N=34
Лобные доли	24 (40,7%)	12 (60%)	19 (55,9%)
Базальные отделы лобных долей (%): Двустороннее повреждение	16 (66,7%) 10 (62,5%)	7 (58,3%) 4 (57,1%)	12 (35,3%) 6 (50%)
Полюс лобных долей (%): Двустороннее повреждение	11 (45,8%) 5 (45,5%)	7 (58,3%) 2 (28,6%)	9 (47,4%) 1 (11,1%)
Конвекс. отделы лобных долей (%): Двустороннее повреждение	9 (37,5%) 3 (33,3%)	3 (25%) 0	8 (42,1%) 0
Височные доли	28 (47,5%)	12 (60%)	16 (47,1%)
Базал. отделы височных долей (%): Двустороннее повреждение	10 (35,7%)* 1 (10%)	8 (66,7%)* 0	7 (43,7%) 1 (14,3%)
Полюс височных долей (%): Двустороннее повреждение	20 (71,4%) 7 (35%)	7 (58,3%) 1 (14,3%)	13 (81,3%) 3 (23,1%)
Конвекс. отделы височных долей (%):	7 (25%)	5 (41,7%)	9 (56,3%)
Гиппокамп: Двустороннее повреждение	10 (35,7%) 3 (30%)	3 (25%) 0	5 (31,3%) 1 (20%)
Теменные доли (конвексимально)	5 (8,5%)	2 (10%)	2 (5,9%)
Затылочные доли	3 (5,1%)	1 (5%)	0
Таламус: Двустороннее повреждение	28 (47,5%)* 9 (32,1%)*	17 (85%)*# 12 (70,6%)*#	8 (23,5%)*# 1 (12,5%)*#
Базальные ядра: Двустороннее повреждение	30 (50,8%)* 12 (40%)	15 (75%)*# 7 (46,7%)	15 (44,1%)*# 4 (26,7%)
Средний мозг: Двустороннее повреждение	46 (78%) 30 (65,5%)	19 (95%)* 13 (68,4%)	24 (70,6%)* 11 (45,8%)
Мост: Двустороннее повреждение	26 (44,1%) 17 (65,4%)	8 (40%) 6 (75%)	12 (35,3%) 3 (25%)
Продолговатый мозг	3 (5,1%)	2 (10%)	0

* - значимые различия между группами

Частота повреждения различных областей ствола мозга, ассоциированных с расположением ядер нейромедиаторных систем, а также отдельных подкорковых структур у пациентов с наличием и отсутствием симптомов раздражения в остром периоде ДАП представлена в таблице 5.21.

Таблица 5.21 - Нейроанатомия повреждений глубинных структур мозга у пациентов с наличием и отсутствием симптомов раздражения в остром периоде ДАП

Ядра глубинных структур мозга	нет ВП и ПМВ (N=59)	ВП N=20	ПМВ N=34
ПОВРЕЖДЕНИЕ СТВОЛА	49 (83,1%)	19 (95%)*	24 (70,6%)*
Голубоватое место LC (% от повреждений ствола):	12 (24,5%)	6 (30%)	8 (33,3%)
Двустороннее повреждение	5 (41,7%)	2 (33,3%)	1 (12,5%)
Вентральная покрывка VTA (%):	20 (40,8%)	9 (47,4%)	8 (33,3%)
Двустороннее повреждение	13 (65%)	3 (33,3%)	2 (25%)
Черная субстанция SN (%):	21 (42,8%)	8 (42,1%)	12 (50%)
Одностороннее повреждение	19 (90,5%)	5 (62,5%)	11 (91,7%)
Двустороннее повреждение	2 (9,5%)	3 (37,5%)	1 (8,3%)
Латеродорсальная покрывка LDT (%):	13 (26,5%)	4 (21,1%)	4 (16,7%)
Двустороннее повреждение	6 (46,2%)	2 (50%)	1 (25%)
Педункулопонтинная покрывочная область PPT (%):	12 (24,5%)	3 (15,9%)	5 (20,8%)
Двустороннее повреждение	2 (16,7%)	2 (66,7%)	0
Ядро Мейнерта MN (%):	13 (26,5%)	8 (41,1%)	5 (20,8%)
Двустороннее повреждение	2 (15,4%)	2 (25%)	1 (20%)
Красное ядро NR (%):	16 (32,6%)	6 (31,6%)	7 (29,2%)
Двустороннее повреждение	4 (25%)	1 (16,7%)	0
Центральная покрывка СТА (%):	29 (59,2%)	14 (73,6%)*	15 (62,5%)*
Двустороннее повреждение	14 (48,3%)	7 (50%)	2 (13,3%)
Околоводопроводное серое вещество ОВСВ (%):	15 (30,6%)	7 (36,8%)	5 (20,8%)
Двустороннее повреждение	5 (33,3%)	3 (42,9%)	2 (40%)
Медиальный таламус (%):	15 (25,4%)*	10 (50%)*#	2 (5,9%)*
Двустороннее повреждение	3 (20%)	4 (40%)	0
Центральный таламус (%):	16 (27,1%)	9 (45%)*	4 (11,7%)*
Двустороннее повреждение	3 (18,7%)	2 (22,2%)	1 (25%)
Латеральный таламус (%):	10 (16,9%)*	9 (45%)*#	5 (14,7%)*
Двустороннее повреждение	0	2 (22,2%)	0
Бледный шар, внутр. сегмент (%):	6 (10,1%)	2 (10%)	5 (14,7%)
Двустороннее повреждение	2 (33,3%)	0	4 (80%)
Бледный шар, наружный сегмент (%):	21 (35,6%)	12 (60%)	13 (38,2%)
Двустороннее повреждение	10 (47,6%)	3 (25%)	4 (30,8%)
Скорлупа (%):	18 (30,5%)*	15 (75%)*#	9 (26,5%)*
Двустороннее повреждение	2 (11,1%)	6 (40%)	1 (11,1%)
Хвостатое ядро (%):	3 (5,1%)*	6 (30%)*#	0#
Двустороннее повреждение	1 (33,3%)	0	0
Три структуры: неостриатум+палеостриатум+таламус	9 (15,2%)*	12 (60%)*#	4 (11,7%)*

* - значимые различия между группами

У пациентов с наличием ВП в остром периоде травмы отмечалось более частое, чем у пациентов с ПМВ и 1-й группы повреждение медиального таламуса (на 45%, $p=0,04$ и на 25%, $p=0,005$ соответственно), латерального таламуса (на 30%, $p=0,02$ для обеих групп), скорлупы (на 50%, $p=0,0007$ и на 45%, $p=0,0007$ соответственно), хвостатого ядра (на 30%, $p=0,0015$ и на 25%, $p=0,007$ соответственно) и одновременно трех подкорковых структур - неостриатума, палеостриатума и таламуса (на 50%, $p=0,0002$ и на 45%, $p=0,0004$ соответственно). Пациенты с ВП в остром периоде травмы также имели более высокую частоту повреждения ствола (на 15%, $p=0,04$), СТА (на 10%, $p=0,04$) и центрального таламуса (примерно на 30%, $p=0,009$) по сравнению с пациентами с ПМВ.

Развитие вегетативных пароксизмов ассоциировано с повреждением базальных отделов височных долей (RR 2,44, CI: 0,876-6,819, Se=66,7%, Sp=64,3%), базальных ядер (RR 1,568, CI: 0,652-3,771, Se=75%, Sp=38,3%), таламуса (RR 4,281, CI: 1,364-13,437, Se=85%, Sp=61%), главным образом, медиального таламуса (RR 2,160, CI: 0,652-3,771, Se=50%, Sp=74,6%), центрального (RR 1,767, CI: 0,841-3,713, Se=45%, Sp=72,9%) и латерального таламуса (RR 2,584, CI: 1,265-5,277, Se=45%, Sp=83,1%), скорлупы (RR 4,182, CI: 1,687-10,368, Se=75%, Sp=69,5%), СТА среднего мозга (RR 1,953 CI: 0,837-4,560, Se=70%, Sp=50,8%), сочетанным повреждением трех структур (неостриатума, палеостриатума и таламуса) (RR 4,143, CI: 1,972-8,704, Se=60%, Sp=86%).

5.3.7 Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем и локализация очаговых повреждений мозга при ДАП

В анализ включены 79 пациентов с ДАП, которые были разделены на три группы в зависимости от выявленного в остром периоде травмы синдрома дисфункции нейромедиаторных систем: 1) СХН (18 пациентов); 2) СГН (44 пациента) и 3) СГИ (17 пациентов). Проводился анализ наличия и частоты встречаемости повреждений отдельных крупных структур мозга (долей, подкорковых структур и отделов ствола) и областей ствола мозга, где находятся проекции ядер ретикулярной формации.

Характеристика групп представлена в таблице 5.22. Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Тяжесть травмы, оцененная по шкалам ШКГ и

FOUR, глубина повреждения мозга, оцененная по шкалам Р.Фиршинга и Н.Е. Захаровой, количество ушибов мозга, степень смещения срединных структур мозга, частота САК не различались в группах с разными синдромами нейромедиаторной дисфункции.

Таблица 5.22 - Характеристика пациентов с ДАП при основных синдромах дисфункции нейромедиаторных систем

Характеризующие показатели	СХН N=18	СГН N=44	СГИ N=17
Возраст, лет	32 (19-63)	24 (18-40)	25 (18-31)
Пол (ж)	6 (33,3%)	13 (29,5%)	6 (35,3%)
ШКГ минимальная	6 (4-7)	5 (4-7)	5 (4-8)
FOUR минимальная	7 (3-8)	6,5 (4-8)	6 (5-9)
Шкала Питтсбург	12 (10-12)	12 (9-12)	12 (9-12)
МРТ-оценка по Р. Фиршингу (2001)	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)
МРТ-классификация повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (2013, 2014)	5 (4-7)	6 (4-7)	6 (4-7)
Количество ушибов, %	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Смещение срединных структур, мм	0 (0-5)	0 (0-0)	0 (0-0)
Нейрохирургическое лечение, %	1 (5,6%)	4 (9,1%)	2 (11,7%)
ВПШ, %	1 (5,6%)	1 (2,3%)	1 (5,9%)
САК, %	16 (88,9%)	37 (84,1%)	12 (70,6%)
ВЖК, %	10 (55,6%)	21 (47,7%)	9 (52,9%)
Вторичная ишемия, %	1 (5,6%)	1 (2,3%)	1 (5,9%)

* - значимые различия между группами

Частота повреждения различных отделов головного мозга представлена в таблице 5.23. При СГН на 30% реже выявлялось повреждение черной субстанции, чем при СХН ($p=0,04$) и СГИ (не значимо). При СГИ на 30% чаще отмечалось повреждение центрального таламуса, чем при СГН ($p=0,03$), двустороннее повреждение внутреннего сегмента бледного шара по сравнению с СХН ($p=0,03$). Таким образом, пациенты с различными синдромами имеют мало различий в нейроанатомической локализации очагов повреждения при ДАП, что свидетельствует о их функциональном характере.

Таблица 5.23 - Нейроанатомия повреждений мозга пациентов с ДАП при основных синдромах дисфункции нейромедиаторных систем

Структуры мозга	СХН N=18	СГН N=44	СГИ N=17
Лобные доли	11 (61,1%)	21 (47,7%)	8 (47,1%)
Базальные отделы лобных долей	4 (22,2%)	15 (34,1%)	4 (23,5%)
Полюс лобных долей	7 (38,9%)	10 (22,7%)	6 (35,3%)
Конвекс. отделы лобных долей	4 (22,2%)	8 (18,2%)	2 (11,8%)
Височные доли	10 (55,5%)	22 (50%)	7 (41,2%)
Базал. отделы височных долей	5 (27,8%)	10 (22,7%)	4 (23,5%)
Полюс височных долей	6 (33,3%)	17 (38,6%)	5 (29,4%)
Конвекс. отделы височных долей	5 (27,8%)	5 (11,4%)	4 (23,5%)
Гиппокамп:	3 (16,7%)	7 (15,9%)	4 (23,5%)
Теменные доли (конвекситаально)	3 (16,7%)	4 (9,1%)	1 (5,9%)
Затылочные доли	1 (5,6%)	2 (4,5%)	0
Таламус	10 (55,6%)	24 (54,5%)	6 (35,3%)
Базальные ядра	11 (61,1%)	23 (52,3%)	9 (52,9%)
Средний мозг	15 (83,3%)	36 (81,8%)	13 (76,5%)
Мост	8 (44,4%)	17 (38,6%)	9 (52,9%)
Продолговатый мозг	2 (11,1%)	2 (4,5%)	1 (5,9%)
ПОВРЕЖДЕНИЕ СТВОЛА	15 (83,3%)	37 (84,1%)	13 (76,5%)
Голубоватое место LC	6 (40%)	8 (21,6%)	6 (46,2%)
Вентральная покрывка VTA:	6 (40%)	15 (40,5%)	7 (53,8%)
Двустороннее повреждение	5 (83,3%)	7 (46,7%)	2 (28,6%)
Черная субстанция SN	10 (66,7%)*	12 (32,4%)*	8 (61,5%)
Латеродорсальная покрывка LDT	5 (33,3%)	8 (21,6%)	4 (30,8%)
Педункулопонтитная область PPT	4 (26,7%)	11 (29,7%)	4 (30,8%)
Ядро Мейнерта MN	4 (26,7%)	11 (29,7%)	4 (30,8%)
Красное ядро NR	4 (26,7%)	12 (32,4%)	2 (15,4%)
Центральная покрывка СТА (%):	11 (73,3%)	23 (62,2%)	9 (69,2%)
Двустороннее повреждение	5 (45,5%)	11 (47,8%)	8 (88,9%)
ОВСВ	5 (33,3%)	13 (35,1%)	5 (38,4%)
Медиальный таламус	4 (22,2%)	15 (34,1%)	3 (17,6%)
Центральный таламус	5 (27,8%)	15 (34,1%)*	1 (5,9%)*
Латеральный таламус	5 (27,8%)	10 (22,7%)	3 (17,6%)
Бледный шар, внутр. сегмент (%):	8 (44,4%)	21 (47,7%)	5 (29,4%)
Двустороннее повреждение	1 (12,5%)*	7 (33,3%)	4 (80%)*
Бледный шар, наружный сегмент	1 (5,6%)	4 (9,1%)	3 (17,6%)
Скорлупа	8 (44,4%)	16 (36,4%)	6 (35,3%)

* - значимые различия между группами

5.4 Факторы течения и исхода тяжелой ЧМТ при структурном повреждении ствола на трех основных уровнях

В анализ было включено 224 пациента с тяжелой ЧМТ, которые были

разделены по результатам МРТ на группы: 1) с интактным стволом (57 пациентов), 2) с повреждением среднего мозга (90 пациентов), 3) с повреждением моста (65 пациентов), 4) с повреждением продолговатого мозга (12 пациентов). У пациентов с интактным стволом по данным МРТ в половине случаев отмечаются неврологические симптомы недостаточности функции моста, а у 66% - симптомы недостаточности функции среднего мозга. У пациентов с повреждением среднего мозга и моста неврологические симптомы недостаточности функции моста и среднего мозга составляют уже около 70% случаев. При повреждении продолговатого мозга – до 90% симптомы недостаточности моста, и у всех – угнетение функций среднего мозга. Угнетение рефлексов продолговатого мозга чаще отмечалось при его структурном повреждении, однако достигало всего 16%. По тяжести травмы, оцененной по ШКГ и FOUR, группы с повреждением среднего мозга, моста и продолговатого мозга значительно отличались от пациентов с интактным стволом.

Сознание по шкале CRS-R через 3 месяца несколько хуже восстанавливалось у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга, моста и до уровня продолговатого мозга - в 1,3 раза ($p < 0,05$). Восстановление по ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев после травмы было хуже у пациентов с анатомическим повреждением до уровня среднего мозга в 1,25 раза, моста ($p < 0,05$) в 1,25 раза ($p < 0,05$) и до уровня продолговатого мозга - в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с интактным стволом. Длительность пребывания в ОРИТ была выше у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга в 1,3 раза ($p = 0,007$), у пациентов с повреждением до уровня моста - в 1,6 раза ($p = 0,0008$), и у пациентов с повреждением до уровня продолговатого мозга - в 2 раза ($p = 0,0009$) по сравнению с пациентами с интактным стволом. Длительность госпитализации была выше у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга в 1,6 раза ($p = 0,002$), у пациентов с повреждением до уровня моста - в 1,6 раза ($p = 0,002$), и у пациентов с повреждением до уровня продолговатого мозга - в 2 раза ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами с интактным стволом. Длительность комы были выше у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга в 1,3 раза ($p = 0,045$), у пациентов с повреждением до уровня моста - в 1,4 раза ($p = 0,047$), и у пациентов с повреждением до уровня продолговатого мозга - в 2 раза ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами с

интактным стволом. Длительность БС была выше у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга в 1,4 раза ($p=0,008$), у пациентов с повреждением до уровня моста - в 2 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами с интактным стволом. Длительность ИВЛ была выше у пациентов с повреждением ствола до уровня среднего мозга в 1,3 раза ($p=0,006$), у пациентов с повреждением до уровня моста - в 1,6 раза ($p=0,0005$), и у пациентов с повреждением до уровня продолговатого мозга - в 2 раза ($p=0,0008$) по сравнению с пациентами с интактным стволом. Максимальное ВЧД отмечалось у пациентов с интактным стволом, примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов с повреждением среднего мозга, моста и продолговатого мозга (Таблица 5.24).

Вторичная ишемия чаще отмечалась у пациентов с повреждением ствола, главным образом, за счет формирования ишемических очагов в стволе, которые тоже учитывались при анализе его анатомического повреждения. ВПШ в дальнейшем чаще требовалось преимущественно пациентам с повреждением ствола, главным образом, продолговатого (на 23%, $p=0,005$) и среднего мозга (на 18%, $p=0,0008$), в меньшей степени моста (на 8%, $p=0,005$). Неблагоприятные исходы через 6 месяцев по ШИГ (1-2 балла) не отмечены среди пациентов с интактным стволом, количество их значительно превышало и составило 14% при повреждении среднего мозга и моста ($p=0,003$ и $0,005$) и 50% при повреждении продолговатого мозга ($p=0,0001$). Благоприятные исходы чаще отмечены у пациентов с интактным стволом и составили около 90%, на 30% реже при повреждении среднего мозга ($p=0,0004$), на 40% - при повреждении моста ($p=0,0001$) и на 65% - при повреждении продолговатого мозга ($p=0,0003$). ПНС редко развивались при интактном стволе, значительно чаще при повреждении среднего и продолговатого мозга (на 25%, $p=0,0007$ и $0,02$ соответственно) и моста (на 35%, $p<0,05$). Вегетативные пароксизмы чаще отмечались при наличии повреждения ствола головного мозга на 10-20%, значимо чаще при повреждении среднего мозга (на 20%, $p=0,003$). ПМВ отмечалось на 30% чаще у пациентов с интактным стволом мозга по сравнению с пациентами с повреждением ствола до уровней среднего мозга ($p=0,001$), моста ($p=0,001$), продолговатого мозга (на 50%, $p=0,0007$).

Таблица 5.24 - Показатели исхода и течения тяжелой ЧМТ в группах с разным уровнем клинического повреждения ствола мозга (Медиана, 10-90 перцентили)

Оцениваемые показатели у пациентов с тяжелой ЧМТ	Интактный ствол (N=57)	Повреждение среднего мозга (N=90)	Повреждение моста (N=65)	Повреждение продолговатого мозга (N=12)
Угнетение рефлексов среднего мозга	33/50 66%	64/88 72,3%	44/60 73,3%	12/12 100%
Угнетение рефлексов моста	25/50 (50%)	62/88 (70,5%)	41/60 (68,3%)	11/12 (91,7%)
Угнетение рефлексов продолговатого мозга	1/50 2%	8/88 9%	2/60 3%	2/12 16,7%
ШКГ при поступлении, баллы	7 ^{*#&} 6-12	6 ^{&} 4-8	6 [#] 4-8	5 [*] 4-7
ШКГ min, баллы	7 ^{*#&} (5-8)	5 ^{&} (3-7)	5 [#] (4-7)	4 [*] (3-6)
FOUR при поступлении, баллы	8 ^{*#&} 7-14,5	7 ^{&} 5-10	7 [#] 4-9	5 [*] 4-8
FOUR min, баллы	7 ^{*#&} (5-9)	6 ^{&} (4-8)	6 [#] (4-8)	5 [*] (3-6)
CRS-R 1 мес, баллы	21 ^{*#&} (12-23)	17 ^{&} (4-23)	12 [#] (3-23)	15 [*] (2-19)
CRS-R 3 мес, баллы	23 ^{*#&} (20-23)	22 ^{&} (7-23)	20,5 [#] (6-23)	18 [*] (3-22)
ШИГ 3 мес, баллы	4 ^{*#&} (3-5)	3 ^{&} (2-4)	3 [#] (2-4)	3 [*] (2-3)
ШИГ 6 мес, баллы	5 ^{*#&} (4-5)	4 ^{&} (2-5)	4 [#] (2-5)	2,5 [*] (2-5)
ШИГ 12 мес, баллы	5 ^{*#&} (4-5)	4 ^{&} (3-5)	4 [#] (2-5)	3 [*] (1-5)
Количество суток в ОРИТ	21 ^{*#&} (10-51)	28 ^{&} (12-64)	33,5 [#] (14-75)	42,5 [*] (27-147)
Длительность госпитализации, сутки	34 ^{*#&} 19-101	56 ^{&} 24-156	56 [#] 24-129	71,5 [*] 36-200
Длительность комы, сутки	7 ^{*#&} (2-20)	9 ^{&} (4-18)	10 [#] (3-22)	13 [*] (9-37)
Длительность БС, сутки	12 ^{*#&} (3-90)	17 ^{&} (5-111)	25 [#] (4-120)	18 (9-204)
Длительность ИВЛ, сутки	16 ^{*#&} 6-44	21 ^{&} 10-47	26,5 [#] 10-54	30 [*] 20-85
Длительность ВЧГ, сутки	7 (0-101)	3 (0-12)	6 (0-14)	6,5 (0-13)
Максимальное ВЧД, мм.рт.ст.	37 ^{*#&} 17-102	25 ^{&} 12-45	27 [#] 15-46	26 [*] 17-47
Длительность нестабильной гемодинамики, сутки	6 0-102	5 0-18	5 0-18	12 2-30
Нейрохирургическое лечение	33 57,9%	50 55,6%	25 38,5%	8 66,7%
Вторичная ишемия	2 ^{*#&} (3,5%)	13 [*] (14,4%)	12 ^{&} (18,5%)	3 [#] (25%)
ВППШ	1 ^{*#&} (1,7%)	18 [*] (20%)	7 ^{&} (10,8%)	3 [#] (25%)
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес =1-2 балла)	0 ^{*#&}	9/65 [*] 13,8%	6/43 ^{&} 14%	4/8 [#] 50%
Летальный исход за 6 мес.	0	2/65 (3,1%)	1/43 (2,3%)	0
Благоприятный исход (ШИГ 6 мес= 4-5 балла)	38/42 ^{*#&} 90,5%	38/65 [*] 58,5%	22/43 ^{&} 51,2%	2/8 [#] 25%
ПНС (более 28 суток)	2/42 ^{*#&} (4,8%)	27 [*] (30%)	27 ^{&} (41,5%)	4 [#] (33,3%)
ХНС (более 180 суток)	0 [*]	4 (4,4%)	3 [*] (4,6%)	3 (25%)
Эпилепсия, %	7/44 [*] (15,9%)	17/67 (25,4%)	9/44 (20,5%)	4/8 [*] (50%)
Вегетативные пароксизмы, %	2/48 [*] 4,2%	21/87 [*] 24,1%	8/58 13,8%	2/12 16,7%
Психомоторное возбуждение, %	25/48 ^{*#&} 52,1%	20/87 [*] 23%	12/58 ^{&} 20,7%	0 [#]

*#& - значимые различия между группами

5.5 Резюме по 5 главе

Важное прогностическое значение имеет выделение при тяжелой ЧМТ смешанных, т.е. состоящих из двух или трех клинических форм травмы (УМ, ДАП и сдавление ОГ), при которых выделить преимущественную форму не представляется возможным. Для среднетяжелой и легкой ЧМТ также, как и для тяжелой, характерно наличие ДАП, выявляемость которого составляет до 18% и 10% соответственно.

Изолированное ДАП отмечается у пациентов более молодого возраста, и является наиболее тяжелой клинической формой травмы среди всех относительно изолированных форм тяжелой ЧМТ, характеризуясь наименьшей частотой благоприятных исходов через 6 месяцев (около 32%). Однако, при ДАП реже развивалась посттравматическая эпилепсия (в среднем на 20%), в остром периоде травмы реже проводились нейрохирургические операции (в среднем на 60%), а в отдаленном периоде - ликворошунтирующие операции (на 10%).

Сочетание трех клинических форм - ОГ+ДАП+УМ 3-4 степени - отмечалось у наиболее старшей возрастной группы (медиана 41 год), ассоциировалось с неблагоприятным течением и плохим прогнозом по сравнению с другими сочетанными формами тяжелой травмы. Исход по ШИГ у них был хуже через 6 и 12 месяцев после травмы, особенно по сравнению с группой ОГ+УМ 3-4 степени. Они медленнее восстанавливали сознание по сравнению с группой ОГ+УМ 3-4 степени; бессознательное состояние у них продолжалось в среднем в 2 раза дольше по сравнению с группой ДАП+УМ 3-4 степени. У таких пациентов чаще развивалась вторичная ишемия (около 35%), требовались ликворошунтирующие операции в отдаленном периоде травмы (около 38%), развивались неблагоприятные исходы (до 47%), ХНС (до 30% против 1% при изолированных формах), вегетативные пароксизмы (около 26%), реже отмечались благоприятные исходы (около 32%).

Смешанные клинические формы характеризуются худшим восстановлением сознания через 1 месяц по шкале CRS-R (в среднем в 1,2 раза при сочетании двух и в 2,5 раза при сочетании трех форм), большей длительностью комы (в среднем в 1,4 и 1,8 раза соответственно), бессознательного состояния (в среднем в 1,5 и 2,4 раза), ИВЛ (в среднем в 1,3 и 1,5 раза), нахождения в ОРИТ (в среднем в 1,5 раза при

сочетании трех форм), госпитализации (в среднем в 1,4 и 2,2 раза), худшим исходом по ШИГ через 6 мес (на 1 балл при сочетании трех форм). Пациенты с сочетанием двух или трех форм чаще подвержены нейрохирургическому лечению в остром периоде травмы (в среднем на 62 и 80%), ликворошунтирующим операциям в отдаленном периоде (в среднем на 11 и 32%), страдают от вторичной ишемии мозга (в среднем на 9% и 27%), чаще развивают неблагоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев (в среднем на 9% и 44%), реже - благоприятный исход (в среднем на 39% при сочетании трех форм), у них чаще формируются продленные нарушения сознания (в среднем на 15% и 30%) и посттравматическая эпилепсия (в среднем на 22% и 38%).

При прогнозировании длительности комы (более 14 суток) необходимо учитывать наличие повреждения области локализации латеродорзального покрышечного ядра моста с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,04$), черной субстанции с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,003$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,002$), вентральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,2; $p=0,0048$), области локализации ядра Мейнерта с одной (ОШ=1,2; $p=0,02$) или двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,009$), двустороннее повреждение хвостатого ядра (ОШ=1,4; $p=0,0047$), таламуса (ОШ=1,4; $p<0,001$), наружного сегмента бледного шара (ОШ=1,3; $p=0,008$).

На вероятность развития продолжительных посткоматозных бессознательных состояний влияет наличие повреждения области локализации педункулопонтинного покрышечного ядра моста с двух сторон (холинергические ядра) (ОШ=1,3; $p=0,03$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$) или одной стороны (ОШ=1,3; $p=0,03$), вентральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$), двустороннее повреждение хвостатого ядра (ОШ=1,5; $p=0,01$), ядра Мейнерта (ОШ=1,4; $p=0,025$), таламуса (ОШ=1,2; $p=0,01$) и одностороннее повреждение ядра Мейнерта (ОШ=1,3; $p<0,001$) и таламуса (ОШ=1,2; $p=0,0018$).

Для плохого исхода ДАП характерно повреждение области локализации педункулопонтинного покрышечного ядра моста с двух сторон (ОШ=1,8; $p=0,003$) или с одной стороны (ОШ=1,5; $p=0,002$), центральной покрышечной области

среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,5; $p<0,001$) или с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,001$), черной субстанции с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,001$).

Совместное использование шкалы FOUR и MPT-градации Н.Е. Захаровой может быть использовано для прогнозирования продолжительных нарушений сознания при ДАП. Продленное нарушение сознания (более 28 суток) ассоциировано с минимальной оценкой по шкале FOUR менее 6, а по MPT-градации Н.Е. Захаровой – более 6 баллов.

Вегетативные пароксизмы отмечаются преимущественно при ДАП и при сочетании ДАП+УМ+ОГ. ВП при ДАП имеют не только стволовой, но и подкорковый генез, их развитие ассоциировано с повреждением базальных отделов височных долей (RR 2,44, CI: 0,876-6,819, Se=66,7%, Sp=64,3%), базальных ядер (RR 1,568, CI: 0,652-3,771, Se=75%, Sp=38,3%), таламуса (RR 4,281, CI: 1,364-13,437, Se=85%, Sp=61%), скорлупы (RR 4,182, CI: 1,687-10,368, Se=75%, Sp=69,5%), СТА среднего мозга (RR 1,953 CI: 0,837-4,560, Se=70%, Sp=50,8%), сочетанным повреждением трех структур (неостриатума, палеостриатума и таламуса) (RR 4,143, CI: 1,972-8,704, Se=60%, Sp=86%).

При анатомически интактном стволе примерно у половины пациентов обнаруживаются клинические признаки дисфункции среднего мозга или моста, что свидетельствует о наличии в данном случае функциональных стволовых или микроструктурных нарушений, которые не визуализируются при использовании современных режимов МРТ, однако оказывают влияние на течение и исход ЧМТ. Наличие клинических признаков дисфункции ствола ассоциировано с большей длительностью ВЧГ и нестабильной гемодинамики, частотой развития посттравматической эпилепсии в первые 6 месяцев после травмы. Только структурные повреждения мозга оказывают влияние на развитие вторичной ишемии мозга и формирование в дальнейшем а-/гипорезорбтивной гидроцефалии, требующей проведения шунтирующих операций.

ГЛАВА 6 НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ СТВОЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

6.1 Построение волокон ретикулярной формации с использованием алгоритма CSD-HARDI у здоровых добровольцев

Определение вероятности и пределов восстановления сознания является ключевым моментом для прогнозирования исхода и оценки реабилитационного потенциала при тяжелой травме мозга. Поддержание уровня сознания обеспечивается восходящей ретикулярной активирующей системой (ВРАС) ствола, которая представляет собой не только часть ствола от моста до таламуса или базальных отделов переднего мозга, но и совокупность ядер основных нейромедиаторных систем мозга. При повреждении ВРАС уменьшается число афферентных нейромедиаторных проекций, модулирующих активность коры головного мозга.

Особое внимание последние годы уделяется возможностям МР-трактографии, позволяющей проводить трехмерную реконструкцию различных проводящих путей мозга, создавая так называемый «коннектом». Однако МР-трактографии волокон ретикулярной формации уделяется сравнительно немного внимания ввиду сложности визуализации тонких пересекающихся волокон этой структуры внутри компактно организованного ствола [219].

В настоящем исследовании на первом этапе проводилась отработка построения волокон ретикулярной формации с применением модели диффузии с использованием 1) алгоритма с высоким угловым разрешением и разложением по сферическим функциям - CSD-HARDI (Constrained Spherical Deconvolution-High Angular Resolution Diffusion Imaging) и 2) диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ). В исследование были включены 21 здоровый доброволец (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 21 до 62 лет ($31,3 \pm 9,6$ лет).

Для идентификации зоны интереса (области локализации холинергических ядер ствола мозга PPN и LDT) использовался атлас Paxinos and Huang (1995). Изображение зоны интереса площадью 28 мм^2 представлено на рисунке 6.1. Были

измерены все количественные параметры: средние значения ФА и ИКД на протяжении всей длины волокон, количество и длина волокон, показатели аксиальной и радиальной диффузии.

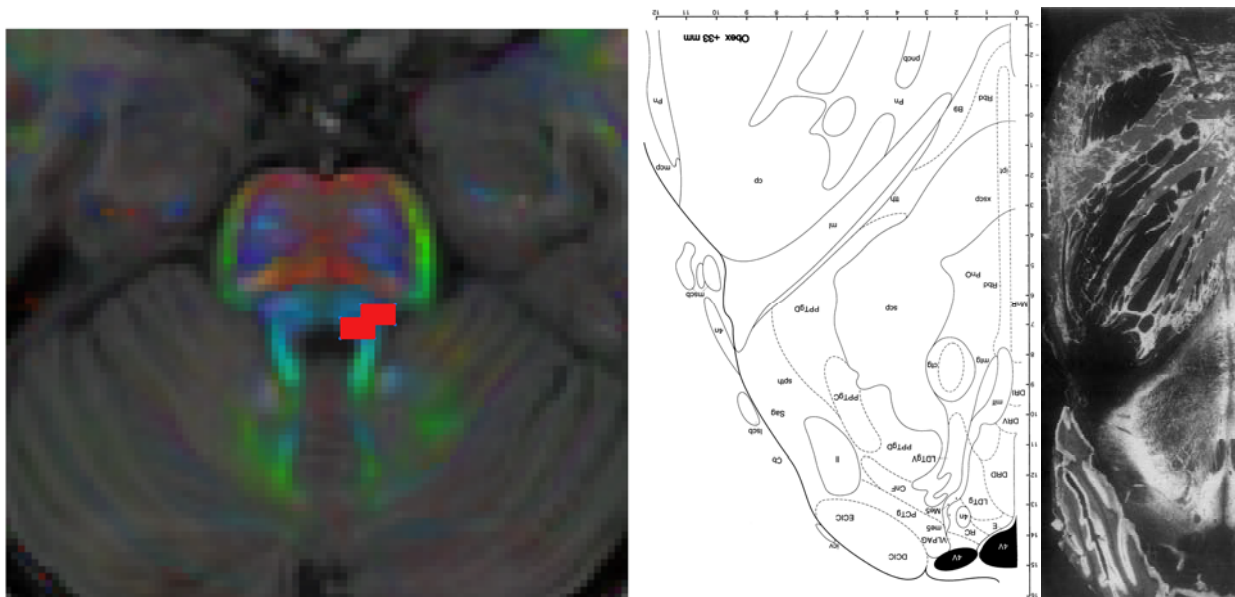


Рисунок 6.1 - Выбор области интереса (ROI) при трехмерной визуализации холинергических волокон ретикулярной формации на двухмерной цветовой карте DTI. ROI в области педункулопонтинного и латеродорзального покрышечного ядер (срез на 33 мм выше задвижки (obex) продолговатого мозга), площадь 28 мм²

В результате проделанной работы была разработана методика визуализации и количественной оценки тонких, пересекающихся волокон восходящей ретикулярной формации с помощью МРТ-алгоритма CSD-HARDI (Рисунок 6.2).

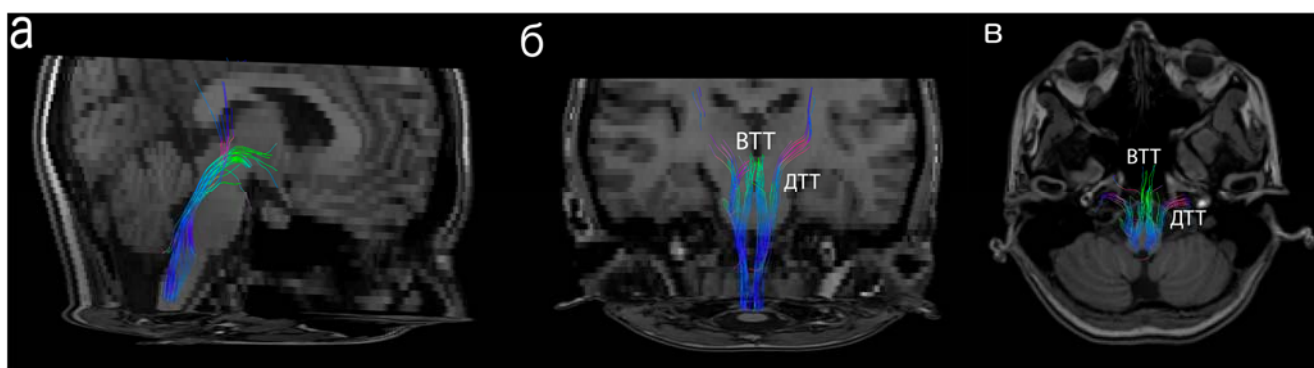


Рисунок 6.2 - Пример трехмерного построения волокон холинергических ядер моста у здорового добровольца (женщина, 31 год) с помощью МРТ алгоритма CSD-HARDI. а. Изображение в сагиттальной плоскости; б. Изображение в коронарной плоскости; в. Изображение в аксиальной плоскости. ВТТ – вентральный покрышечный тракт, ДТТ – дорсальный покрышечный тракт

У всех обследованных здоровых добровольцев волокна представляли собой два основных пучка, которые, поднимаясь, проходят через средний мозг, затем разветвляются на более мелкие пучки, уходящие к ядрам таламуса, гипоталамуса (дорсальный покрышечный тракт) и базальным отделам лобных долей мозга (вентральный покрышечный тракт) (Рисунок 6.2 б, в).

Для каждого здорового добровольца в трех проекциях построены двусторонние восходящие тракты, исходящие из дорзолатерального отдела моста на уровне двух холинергических ядер (педункулопонтинного и латеродорзального тегментарного) (Рисунок 6.3).

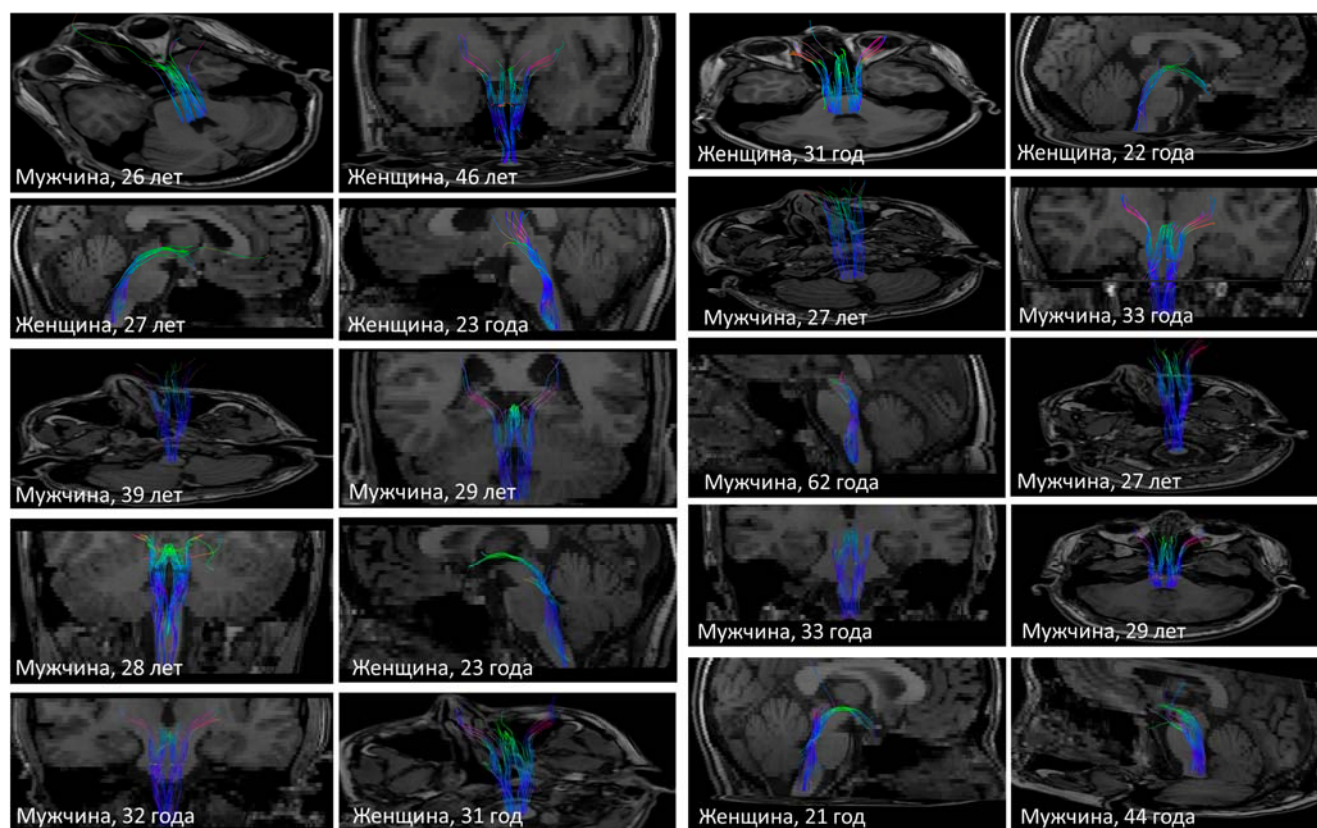


Рисунок 6.3 - Трехмерные изображения трактов ретикулярной формации от холинергических ядер ствола у 20 здоровых добровольцев

Получены количественные характеристики: фракционная анизотропия (ФА), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), длина и количество волокон, показатели аксиальной (L1) и радиальной (L2) диффузии для левого и правого трактов. Показано, что все данные параметры не различаются в зависимости от стороны тракта (левой или правой) (Таблица 6.1) и пола добровольца (Таблица 6.2).

Таблица 6.1 - Количественные характеристики левых трактов ретикулярной формации, построенных с использованием алгоритма CSD-HARDI

Характеристики	Все обследованные N=21	Мужчины N=13	Женщины N=8	p (M-U тест)
ФА	0,31 - 0,49 (0,38±0,05)	0,31 - 0,49 (0,38±0,05)	0,33 - 0,49 (0,4±0,05)	0,3
ИКД (мм ² /сек)	0,45 - 0,97*10 ⁻³ (0,62±0,13*10 ⁻³)	0,47 - 0,76*10 ⁻³ (0,59±0,11*10 ⁻³)	0,45 - 0,97*10 ⁻³ (0,68±0,16*10 ⁻³)	0,15
Длина волокон, мм	28 - 64,6 (47,8±11,1)	28 - 64,6 (46,2±12,2)	35,4 - 62,9 (50,5±9,1)	0,21
Плотность волокон, усл.ед	13 - 40 (27,1±7,3)	21 - 40 (28,3±7,3)	13 - 36 (25,1±7,2)	0,5
L1	0,67 - 1,29*10 ⁻³ (0,9±0,2*10 ⁻³)	0,67 - 1,16*10 ⁻³ (0,84±0,18*10 ⁻³)	0,67 - 1,29*10 ⁻³ (0,99±0,2*10 ⁻³)	0,14
L2	0,39 - 0,87*10 ⁻³ (0,53±0,11*10 ⁻³)	0,4 - 0,64*10 ⁻³ (0,5±0,1*10 ⁻³)	0,39 - 0,87*10 ⁻³ (0,58±0,1*10 ⁻³)	0,3

Таблица 6.2 - Количественные характеристики правых трактов ретикулярной формации, построенных от холинергических ядер моста с использованием алгоритма CSD-HARDI

Характеристики	Все обследованные N=21	Мужчины N=13	Женщины N=8	p (M-U тест)
ФА	0,33-0,48 0,39± 0,04	0,33-0,48 0,38± 0,04	0,33-0,48 0,39± 0,05	>>0,05
ИКД (мм ² /сек)	0,46-0,94*10 ⁻³ 0,62 ³ ± 0,13*10 ⁻³	0,46-0,82*10 ⁻³ 0,58± 0,12*10 ⁻³	0,47-0,94*10 ⁻³ 0,68± 0,15*10 ⁻³	>>0,05
Длина волокон, мм	35,3-64,4 48,2± 8,3	35,3-64,4 48,4± 9,6	38,2-57,1 47,9± 6,1	0,97
Плотность волокон, усл.ед	15-35 27,3± 5,8	17-35 27,5± 5,8	15-34 27± 6,1	0,86
L1	0,67-1,2*10 ⁻³ 0,9± 0,2*10 ⁻³	0,67-1,2*10 ⁻³ 0,84± 0,19*10 ⁻³	0,67-1,3*10 ⁻³ 0,98± 0,2*10 ⁻³	0,21
L2	0,38-0,84*10 ⁻³ 0,5± 0,1*10 ⁻³	0,38-0,7*10 ⁻³ 0,5± 0,095*10 ⁻³	0,41-0,84*10 ⁻³ 0,58± 0,13*10 ⁻³	0,14

Визуальная трактография волокон РетФор у пациентов с ЧМТ позволяет выявлять прерывание трактов в области анатомического повреждения ствола, в частности в результате микрокровоизлияния при ДАП (Рисунок 6.4).

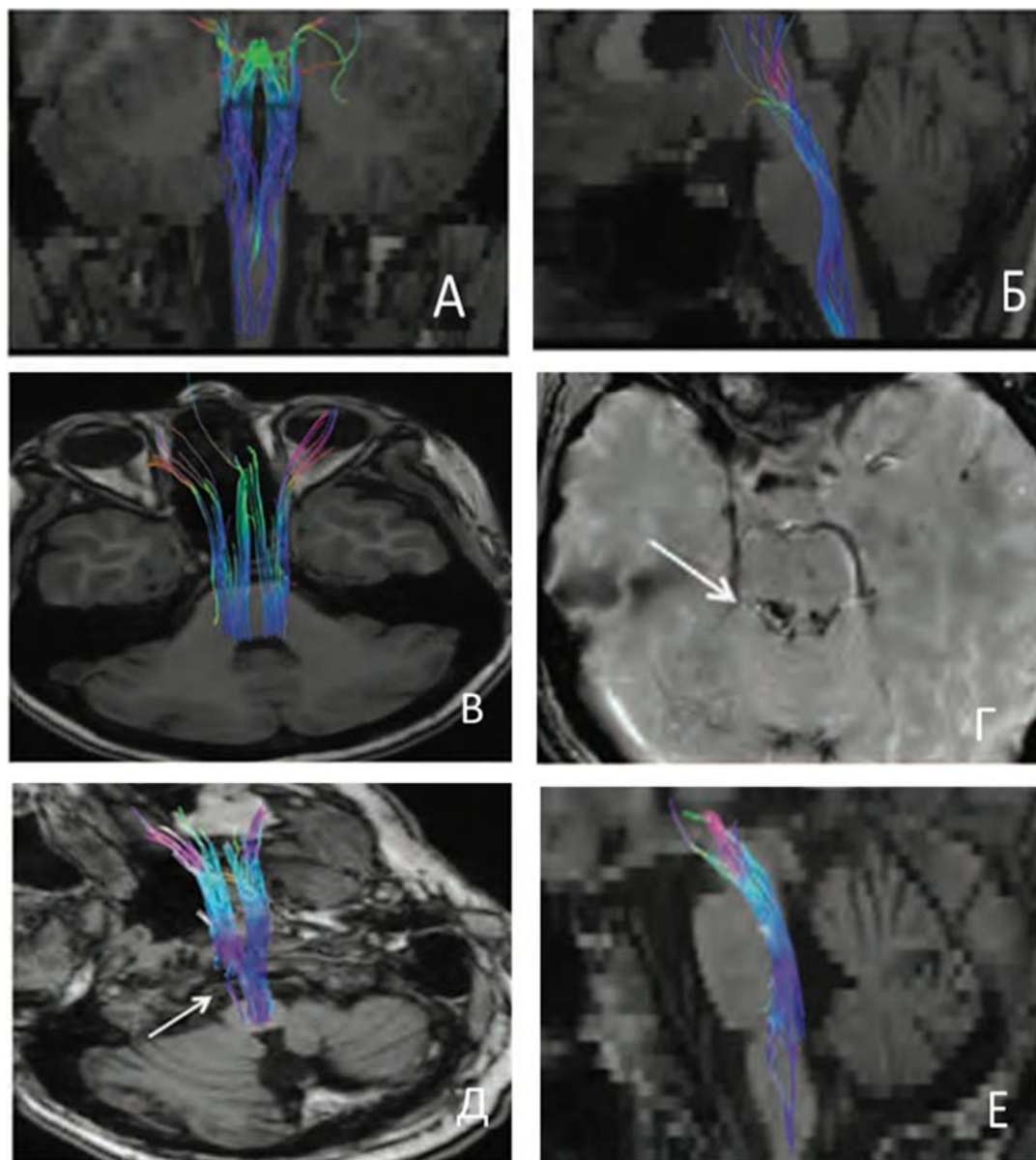


Рисунок 6.4 - Пример построения волокон ретикулярной формации с помощью алгоритма CSD-HARDI (из области локализации холинергических ядер) у здорового человека (А, Б, В) и у пациента с тяжелой ЧМТ (Г, Д, Е). Стрелка показывает прерывание волокон в области микрокровоизлияния вследствие ДАП

Таким образом, были получены контрольные нормальные количественные характеристики для оценки двусторонних трактов РетФор моста, исходящих из зоны расположения холинергических ядер, у мужчин и женщин в возрастной категории молодого трудоспособного населения с использованием алгоритма CSD-HARDI.

Следует отметить, что метод HARDI имеет свои ограничения. Для упрощения расчетов, в этой методике считается, что диффузионные характеристики всех волокон в мозге идентичны. Метод CSD-HARDI чувствителен к шумам на

изображении (Dell'Acqua, 2010) и может давать ошибочную информацию о трактах в областях серого вещества и на границе со спинномозговой жидкостью (Roine, 2014). Результат реконструкции трактов зависит от множества методологических факторов: параметров сканирования, таких как b-фактор и количество направлений диффузионных градиентов (Tournier & Calamante, 2013), и постобработки данных, которая включает в себя коррекцию шумов и артефактов движения пациента. Поскольку ВРАС представляет собой полисинаптическую структуру со множеством внутренних и внешних связей, допускается, что в построенных трактах могут содержаться как нисходящие, так и восходящие волокна.

6.2 Построение волокон ретикулярной формации с использованием протокола диффузионно-куртозисной МРТ у здоровых добровольцев

В исследование были включены 33 здоровых добровольца (20 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 21 до 65 лет (33 ± 11 лет). Для идентификации зоны интереса (ROI) (области локализации холинергических ядер ствола мозга PPN и LDT) использовались данные, полученные в предыдущем построении. Для каждого из 33-х здоровых добровольцев в трех проекциях построены двусторонние восходящие тракты, исходящие из дорзолатерального отдела моста на уровне двух близко расположенных холинергических ядер (педункулопонтийного и латеродорзального тегментарного) (Рисунок 6.5).

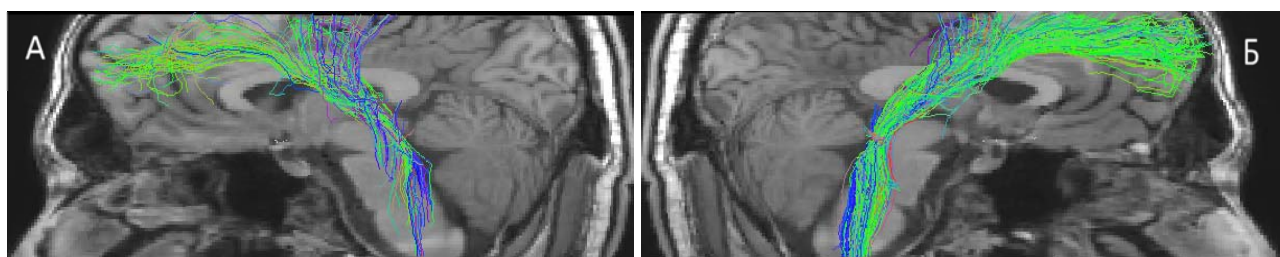


Рисунок 6.5 - Трехмерные изображения левого (А) и правого (Б) трактов ретикулярной формации от холинергических ядер ствола у здорового добровольца, построенные с помощью ДК-МРТ

Получены количественные характеристики: фракционная анизотропия (ФА), плотность волокон, и их доля от общего количества волокон, проходящих через ROI, для левого и правого трактов (относительная плотность) (Таблицы 6.3 и 6.4 соответственно). Показано, что все данные показатели не различаются в

зависимости от стороны тракта (левой или правой) и пола добровольца.

Таблица 6.3 - Количественные характеристики левых трактов ретикулярной формации, построенных от холинергических ядер моста с использованием алгоритма ДК-МРТ у здоровых добровольцев

Характеристики левых трактов ретикулярной формации	Все обследованные N=33	Мужчины N=20	Женщины N=13	p (M-U тест)
Фракционная анизотропия	0,39-0,6 0,45±0,03	0,39-0,5 0,45±0,03	0,42-0,6 0,46±0,04	0,79
Плотность волокон, усл.ед.	174-644 371,7±109,7	174-644 390,2±122,8	232-507 343,4±82,1	0,22
Относительная плотность волокон, %	9,65-40,8 22,2±7,3	9,5-40,8 (23,7±7,6)	12,1-36,1 (20±6,4)	0,09

Таблица 6.4 - Количественные характеристики правых трактов ретикулярной формации, построенных от холинергических ядер моста с использованием алгоритма ДК-МРТ у здоровых добровольцев

Характеристики правых трактов ретикулярной формации	Все обследованные N=33	Мужчины N=20	Женщины N=13	p (M-U тест)
Фракционная анизотропия	0,39-0,6 0,45±0,03	0,39-0,5 0,44± 0,03	0,42-0,6 0,45± 0,04	0,62
Плотность волокон, усл.ед.	150-636 363,8± 126,7	150-636 390,8± 138,1	178-508 322,1± 97,4	0,16
Относительная плотность волокон, %	9,7-43,4 22,6± 8,6	10,5-43,4 25,2± 8,9	9,7-35,4 18,6± 6,6	0,03*

*- значимые различия

Таким образом, были получены контрольные нормальные количественные характеристики для оценки двусторонних трактов РетФор моста, исходящих из зоны расположения холинергических ядер, у мужчин и женщин в возрастной категории молодого трудоспособного населения с использованием алгоритма ДК-МРТ. Отношение количества волокон из холинергических ядер РетФор к общему количеству волокон, проходящих через зону интереса, у женщин составило 10-36%, у мужчин чуть выше - 10-43%, что для правых трактов оказалось статистически значимым ($p=0,03$).

По количественным характеристикам построение волокон РетФор с использованием ДКИ имело преимущество перед HARDI-CSD, что выражалось в

большем количестве протраиваемых волокон и более высоких значениях ФА. Поэтому, в дальнейшем для построения РетФор у пациентов с ЧМТ, был использован алгоритм ДК-МРТ.

6.3 Построение волокон ретикулярной формации с использованием ДК-МРТ у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

В исследование были включены 88 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет ($34,9 \pm 10,9$), 4 пациента были исключены по причине наличия артефактов на МРТ. Среди оставшихся 84 пациентов у 52 выявлена тяжелая ЧМТ, 42 мужчины и 10 женщин ($31,8 \pm 10,1$ лет), у 13 – среднетяжелая ЧМТ, 1 женщина, 12 мужчин ($41,2 \pm 17,3$ лет) и у 19 - с легкая ЧМТ, 8 женщин, 11 мужчин ($36,8 \pm 17,9$ лет).

Период МРТ-сканирования составил от 2 до 173 суток, 72% пациентов в течение острого периода после ЧМТ (21 сутки), в среднем: $15,4 \pm 18,8$ суток при легкой ЧМТ, $14,7 \pm 19,7$ суток при среднетяжелой ЧМТ и $23,6 \pm 24,2$ суток при тяжелой ЧМТ.

Среди 54 пострадавших с тяжелой ЧМТ ушибы мозга отмечались у 2 пациентов (3,7%), сочетание УМ+ДАП - у 3 (5,6%), ДАП – у 25 (46,3%), ДАП+ОГ – у 5 (9,3%), сдавление ОГ – у 17 (31,5%).

Среди пострадавших со среднетяжелой ЧМТ УМ отмечен у 8 (61,5%) пациентов, ДАП – у 3 (23,1%), сдавление ОГ – у 3 (23,1%).

Легкая ЧМТ была представлена преимущественно сотрясениями мозга (73,7%), у 4 пациентов выявлен УМ (21%), у 1 - сочетание УМ+ДАП (5,3%).

Примеры МР-трактографии пациента с тяжелой ЧМТ с повреждением и без повреждения ствола головного мозга представлены на рисунках 6.6 и 6.7. Видно, что количество протраивающихся волокон на рисунке 6.7 значительно снижено с двух сторон, справа меньше, чем слева, что соответствует локализации очагов микрокровоизлияний в правых отделах покрышки среднего мозга.

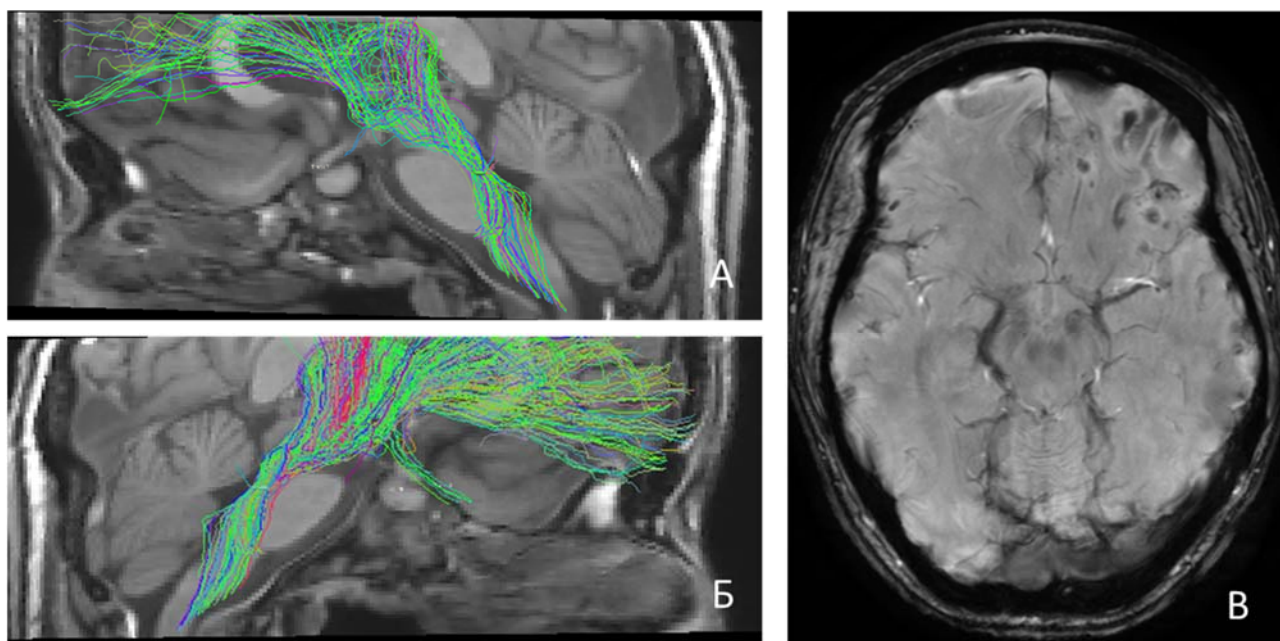


Рисунок 6.6 - Трехмерные изображения левого (А) и правого (Б) трактов ретикулярной формации, построенные с помощью ДК-МРТ от холинергических ядер ствола, у пациентки З, 26 лет с тяжелой ЧМТ в виде ДАП без повреждения ствола головного мозга (В)

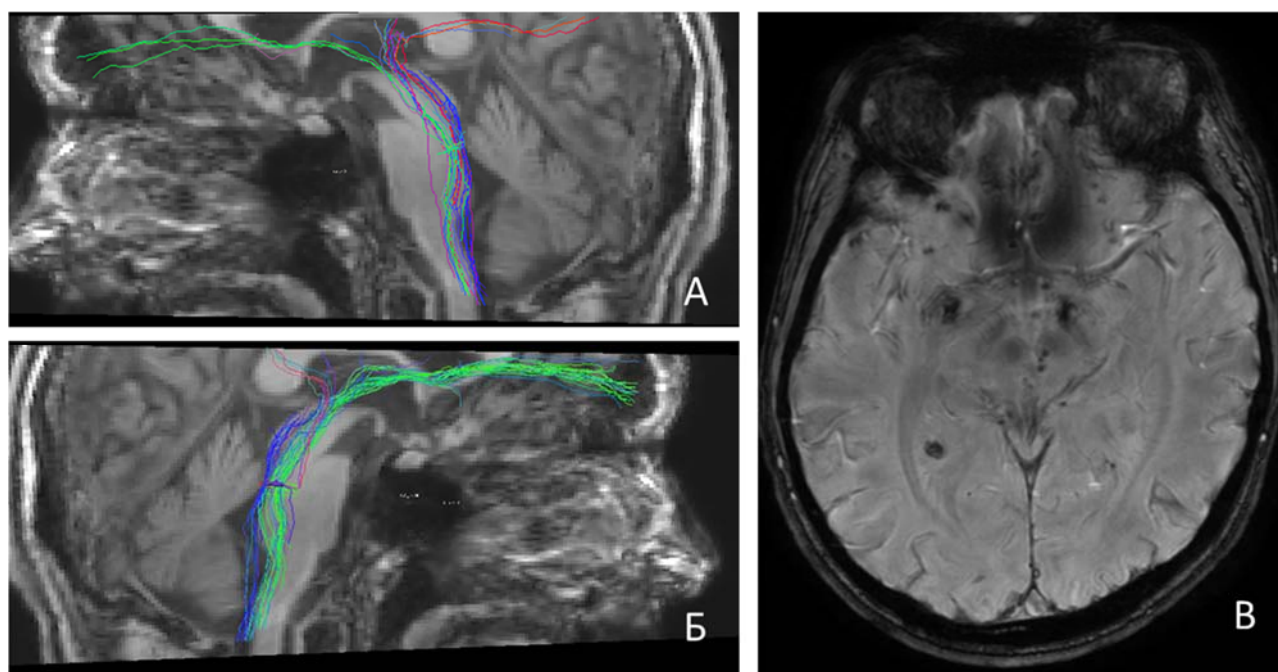


Рисунок 6.7 - Трехмерные изображения левого (А) и правого (Б) трактов ретикулярной формации, построенные с помощью ДК-МРТ от холинергических ядер ствола, у пациента Е, 28 лет с тяжелой ЧМТ в виде ДАП с повреждением ствола на уровне среднего мозга слева (В)

Ниже представлены результаты сравнительного анализа количественных характеристик волокон ретикулярной формации, исходящих из зоны расположения холинергических ядер, у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести.

Полученные количественные характеристики составили: ФА, ее погрешность, плотность волокон исследуемой части ретикулярной формации, относительная плотность (доля исследуемых волокон от общего количества простирающихся трактов, проходящих через заданную ROI) для левой и правой сторон, а также соотношение левосторонних и правосторонних волокон друг к другу (Таблица 6.5).

ФА холинергических волокон ретикулярной формации и ее погрешность среди пациентов с тяжелой ЧМТ была значительно ниже (в 1,2 раза), чем у пациентов, получивших среднетяжелую или легкую травму мозга ($p < 0,05$). ФА холинергических волокон ретикулярной формации и ее погрешность у пациентов с легкой ЧМТ была ниже, чем у здоровых добровольцев ($p = 0,01$), однако не отличалась от таковой у пациентов со среднетяжелой ЧМТ. Плотность волокон исследуемой части ретикулярной формации и соотношение левосторонних и правосторонних волокон друг к другу не отличались среди пациентов с травмой различной степени тяжести и здоровых добровольцев. Соотношение левосторонних и правосторонних волокон друг к другу было значимо ниже у здоровых добровольцев, чем у пациентов с тяжелой ЧМТ ($p = 0,001$).

Таблица 6.5 - Параметры ДК-МРТ при построении волокон ретикулярной формации, исходящих из зоны расположения холинергических ядер моста, у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести с использованием ДК-МРТ

Количественные параметры	Тяжелая ЧМТ N=52	Среднетяжелая ЧМТ N=13	Легкая ЧМТ N=19	Здоровые добровольцы N=33
Возраст, лет	31,8±10,1	41,2±17,3	36,8±17,9	33±11
Пол, женщины, %	10 (19,2%)	1 (7,7%)	8 (42,1%)	13 (39,4%)
ФА, (Mean±SD)	0,377±0,053* 0,208-0,476	0,444±0,033* 0,375-0,52	0,431±0,032# 0,354-0,489	0,448±0,033# 0,388-0,564
Погрешность ФА	0,145±0,02* 0,09-0,193	0,16±0,012* 0,144-0,192	0,156±0,009# 0,135-0,175	0,175±0,013# 0,151-0,209
Плотность волокон, усл.ед.	326,9±111,8 56-576	330,6±92,6 147-525	354,4±96,8 179-642	367,7±117,6 150-644
Относительная плотность волокон, %	17,7±6,8 1,9-32,9	19,9±6,3 9,4-35	19,4±7,9 11,5-55,1	22,4±7,9 9,5-43,4
Соотношение лево- и правосторонних волокон	1,5±0,5* 1-2,9	1,3±0,2 1-1,5	1,3±0,2 1-1,9	1,1±0,1* 1-1,5

*& - различия между группами по критерию Манна-Уитни.

6.4 Значение параметров ДК-MPT волокон ретикулярной формации для прогнозирования течения и исхода тяжелой ЧМТ

Проведен корреляционный анализ средних между лево- и правосторонними значениями параметров ДК-трактографии РетФор с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ (Таблица 6.6). ФА волокон РетФор имела наибольшее количество корреляций с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ: получены средние степени корреляций с минимальной ШКГ и FOUR, шкалой Питтсбург, степенью восстановления сознания по шкале CRS-R через 1 месяц после травмы, исходами по ШИГ через 3 и 6 месяцев, длительностями БС и ВЧГ. Средняя плотность волокон значимо коррелировала с исходом по ШИГ через 3 месяца после травмы и длительностью госпитализации. Средняя относительная плотность волокон хорошо коррелировала со степенью восстановления сознания по шкале CRS-R через 3 месяца после травмы (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 - Корреляции средних количественных диффузионных показателей РетФор с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	ФА	плотность волокон	относительная плотность волокон (%)
ШКГ минимальная	$r=0,3$	-	-
FOUR минимальная	$r=0,35$	-	-
CRS-R 1 мес, баллы	$r=0,28$	-	-
CRS-R 3 мес, баллы	-	-	$r=0,45$
ШИГ 3 мес, баллы	$r=0,36$	$r=0,31$	-
ШИГ 6 мес, баллы	$r=0,39$	-	-
Длительность БС, сутки	$r=-0,28$	-	-
Длительность ВЧГ, сутки	$r=-0,38$	-	-
Длительность госпитализации, сутки	-	$r=-0,31$	-

Проведен сравнительный анализ параметров ДК-трактографии для каждого показателя течения и исхода ЧМТ. На рисунке 6.8 показаны значения средней ФА для разного уровня восстановления сознания через 1 месяц после травмы: 1) бессознательное состояние (БС, АКМ или СМПС минус), что соответствует 3-11 баллов по шкале CRS-R; 2) СМПС плюс, что соответствует 12-20 баллов по шкале CRS-R; 3) уровень от дезинтеграции речи (по шкале Доброхотовой, 1985г) до формально ясного сознания, что соответствует 21-23 баллов по шкале CRS-R. Значения ФА были значительно ниже у пациентов 1 группы (бессознательное состояние) по сравнению со 2-й группой ($p=0,048$).

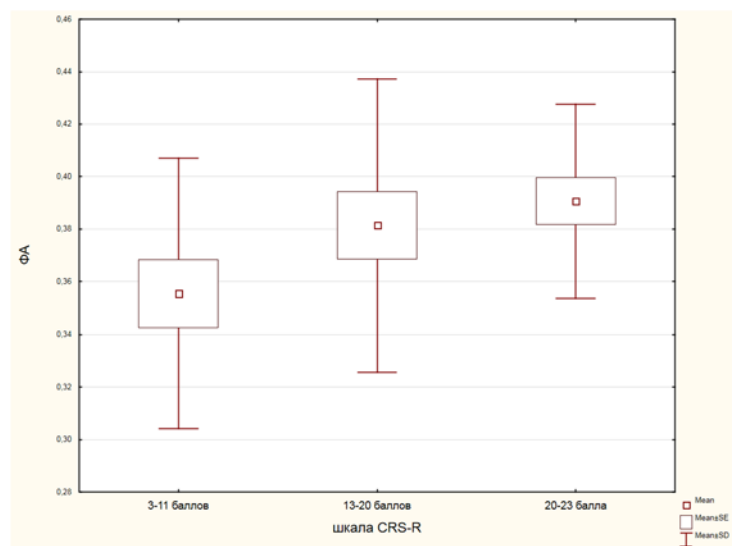


Рисунок 6.8 - Значения средней ФА при различных уровнях восстановления сознания через 1 месяц после тяжелой ЧМТ

На рисунке 6.9 показаны значения средней относительной плотности волокон РетФор для каждого из трех вышеописанных уровней восстановления сознания в соответствии со шкалой CRS-R через 3 месяца после травмы. Значимые различия выявлены между пациентами 1-й и 3-й групп ($p=0,04$).

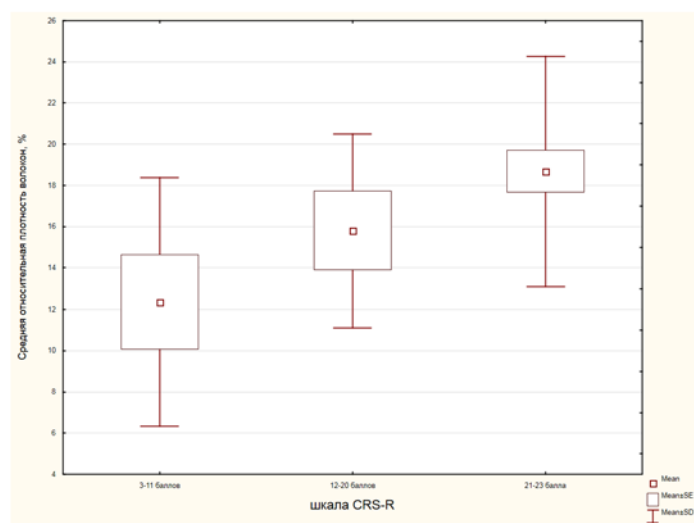


Рисунок 6.9 - Значения средней относительной плотности волокон РетФор при различных уровнях восстановления сознания через 3 месяца после тЧМТ, оцененных по шкале CRS-R

На рисунке 6.10 показаны значения средней ФА волокон РетФор для трех вариантов исхода в соответствии со ШИГ через 3 месяца после травмы: 1) неблагоприятный исход (1-2 балла); 2) удовлетворительный (3 балла) и 3) благоприятный исход (4-5 баллов). Отмечена тенденция к более низким значениям

ФА у пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с удовлетворительным ($p=0,08$) и благоприятным ($p=0,07$).

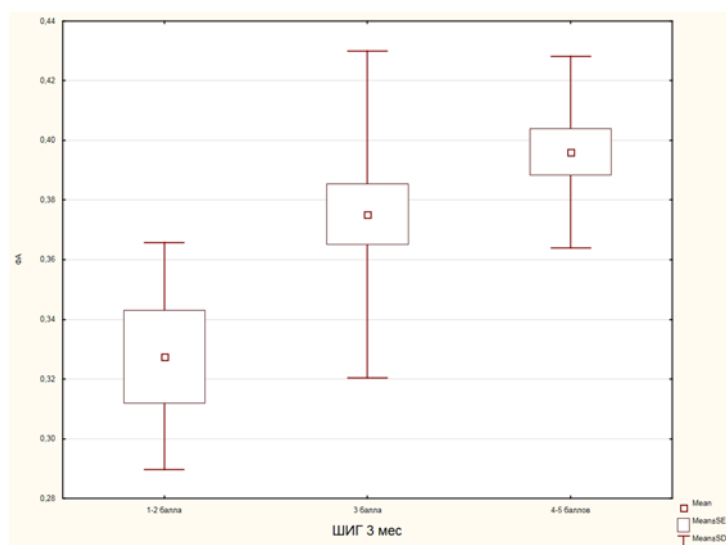


Рисунок 6.10 - Значения средней ФА при различных исходах по ШИГ через 3 месяца после тяжелой ЧМТ

Проводился сравнительный анализ средних значений ФА РетФор, измеренных в течение первых 30 суток от момента травмы (в среднем $19,7 \pm 9$ сутки), среди пациентов с кратковременным и продолжительным (более 28 суток) нарушением сознания. В анализ включены 50 пациентов: 36 пациентов с кратковременным нарушением сознания и 14 пациентов с ПНС. Выявлено, что у пациентов с ПНС значения средней ФА РетФор в первый месяц после ЧМТ были значительно ниже ($p=0,04$) (Рисунок 6.11).

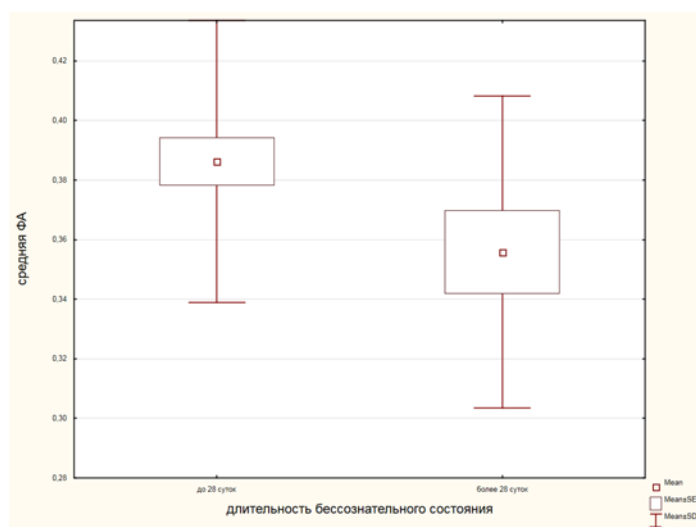


Рисунок 6.11 - Значения средней ФА при кратковременном и продолжительном бессознательном состоянии у пациентов, обследованных в первые 30 суток ЧМТ

Проводился сравнительный анализ средних значений ФА РетФор, измеренных в течение первых 30 суток от момента травмы (в среднем $18 \pm 6,5$ сутки), среди пациентов с отсутствием ВЧГ, кратковременным и длительным повышением ВЧД (более 7 суток). В анализ включены 48 пациентов: 15 пациентов без ВЧГ, 13 пациентов с кратковременной ВЧГ и 20 пациентов с длительным повышением ВЧГ.

6.5 Резюме по 6 главе

Таким образом, в настоящей работе построены тракты волокон РетФор области локализации PPN и LDT на уровне моста у здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. При тяжелой ЧМТ получены средние степени корреляций фракционной анизотропии волокон РетФор области локализации PPN и LDT на уровне моста с минимальной ШКГ и FOUR, шкалой Питтсбург, степенью восстановления сознания по шкале CRS-R через 1 месяц после травмы, исходами по ШИГ через 3 и 6 месяцев, длительностями бессознательного состояния и внутричерепной гипертензии.

Параметры изученной части РетФор моста имели наибольшее значение для прогнозирования восстановления сознания: ФА различалась среди пациентов с БС и СМПС+ через 1 месяц, причем ФА пациентов с ХНС имела наименьшие значения; средняя относительная плотность волокон была значительно меньше среди пациентов с бессознательными состояниями по сравнению с группой восстановленного сознания через 3 месяца после травмы.

Для средней и легкой травмы мозга трактография РетФор не имеет прогностического значения, т.к. ее параметры близки к таковым у здоровых добровольцев.

ГЛАВА 7 МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СТВОЛА МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

7.1 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ

В настоящей работе проведена попытка комплексной оценки структурных (по данным стандартных режимов МРТ) и метаболических нарушений (по данным мультивоксельной протонной (H^1) 2D- и 3D- МРС) центральной покрышечной области среднего мозга в сопоставлении с клиническими показателями течения и исхода ЧМТ. Получены значения МРС-метаболитов в проекции трактов ретикулярной формации на уровне покрышки среднего мозга.

Для каждого добровольца и пациента с ЧМТ построены МР-спектрограммы и получены количественные показатели для аминокислот-нейротрансмиттеров глутамата-глутамина (Glx), маркера нейрональной плотности - N-ацетиласпартата (NAA), маркера мембранного синтеза и разрушения - холина (Cho), маркера аэробного метаболизма и внутреннего стандарта для оценки других метаболитов - креатина (Cre) и маркера анаэробного гликолиза - лактата (Lac). Спектрограмма представляет собой кривую из пиков метаболитов, каждый из которых имеет строго определенное значение резонансной частоты, что отражается в четкой локализации пиков вдоль шкалы относительных резонансных частот, значения которой принято считать в миллионных долях (ppm – parts per million) (Рисунок 7.1).

Для стандартизированной оценки данных протонной 2D- и 3D- МРС оценивались следующие соотношения метаболитов в центральной покрышечной области: холин/креатин (Cho/Cr); N-ацетиласпартат/креатин (NAA/Cr); миоинозитол/креатин (mI/Cr); глутамин-глутамат/креатин (Glx/Cr).

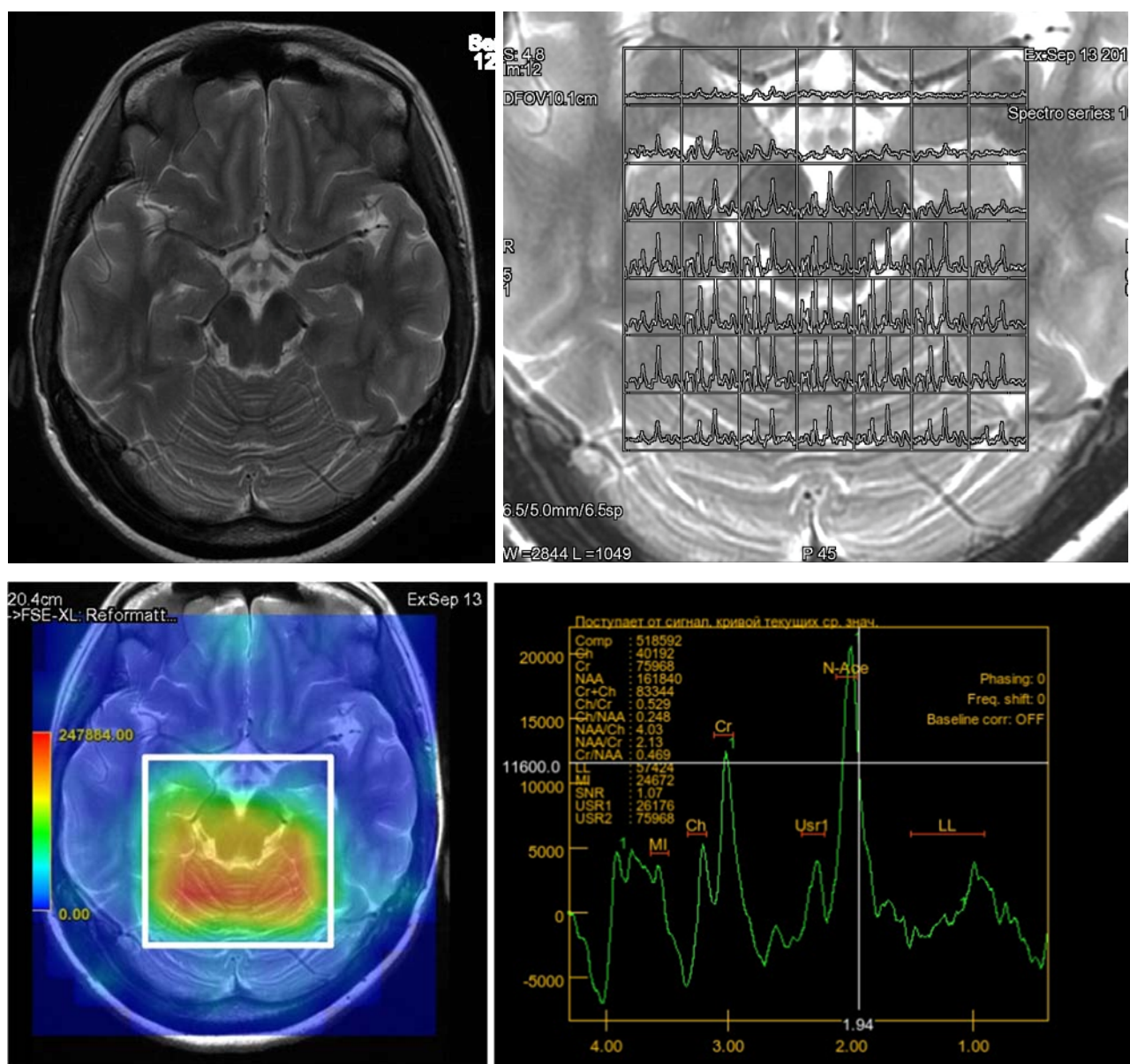


Рисунок 7.1 - Пример протонной МР-спектроскопии центральной покрышечной области среднего мозга у здорового добровольца, Ж, 31 год. Сетка вокселей, в пределах которых проводились измерения (справа наверху). Метаболическая цветовая карта распределения метаболитов (слева внизу). МР-спектр центральной покрышки среднего мозга для основных исследуемых метаболитов (справа внизу). NAA — N-ацетиласпартат, Cho — холин, Cr — креатин, MI — миоинозитол, LL — липидно-лактатный комплекс (на фоне повышенного уровня сигнал/шум от базальных участков, расположенных рядом с костными структурами)

7.1.1 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга у здоровых добровольцев

Ниже приведены усредненные значения данных показателей у здоровых добровольцев (Таблицы 7.1 и 7.2). 2D спектры были получены у 31 здорового добровольца в возрасте от 21 до 62 лет ($32 \pm 9,7$) (Таблица 7.1). 3D спектры были

получены у 26 здорового добровольца в возрасте от 22 до 58 лет ($31 \pm 8,2$) (Таблица 7.2). Выявлено, что показатели 2D и 3D МР-спектроскопии не отличались среди здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Таблица 7.1 - Соотношения метаболитов в центральной покрывочной области при 2D МР-спектроскопии здоровых добровольцев

Соотношения метаболитов Медиана (10-90 перцентили)	Мужчины (N=19)	Женщины (N=12)	Все (N=31)	p
Glx/Cr	0,58 (1,17-1,09)	0,72 (0,23-1,31)	0,59 (0,23-1,1)	0,73
NAA/Cr	1,98 (1,12-2,94)	2,31 (1,46-6,41)	1,98 (1,28-3,6)	0,46
Cho/Cr	0,91 (0,46-1,25)	1,01 (0,71-1,58)	0,95 (0,6-1,54)	0,2

Таблица 7.2 - Соотношения метаболитов в центральной покрывочной области при 3D МР-спектроскопии здоровых добровольцев

Соотношения метаболитов Медиана (10-90 перцентили)	Мужчины (N=15)	Женщины (N=11)	Все (N=26)	p
Glx/Cr,	0,43 (0,27-0,7)	0,42 (0,2-0,49)	0,43 (0,26-0,72)	0,47
NAA/Cr	1,87 (1,28-3,8)	2,06 (1,38-2,76)	1,96 (1,28-3,09)	0,64
Cho/Cr	0,98 (0,69-1,4)	0,86 (0,7-1,46)	0,89 (0,68-1,46)	0,5

7.1.2 МР-спектроскопия центральной покрывочной области среднего мозга у пациентов с ЧМТ

Протонная 3D- и 2D-MPC проводилась в течение двух недель после травмы: на 2-13 сутки ($7,3 \pm 3,1$) при легкой ЧМТ, на 3-14 сутки ($9,7 \pm 4,1$) при среднетяжелой ЧМТ и на 9-14 сутки ($12,3 \pm 2,1$) тяжелой ЧМТ.

2D спектры были получены у 15 пациентов с легкой ЧМТ (6 женщин) в возрасте от 18 до 72 лет ($39,9 \pm 18,5$ лет), 8 пациентов со среднетяжелой ЧМТ (0 женщин) в возрасте от 22 до 76 лет ($41,3 \pm 19,9$) и 19 пациентов с тяжелой ЧМТ (3 женщины) в возрасте от 18 до 54 лет ($31,2 \pm 10,2$) (Таблица 7.3).

Соотношение NAA/Cr при 2D-MPC постепенно уменьшалось от легкой к тяжелой ЧМТ. У пациентов с лЧМТ оно было значимо выше, чем при среднетяжелой ЧМТ ($p=0,03$), но при этом не отличалось от здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелой ЧМТ соотношение NAA/Cr было значительно ниже ($p=0,04$), чем у здоровых добровольцев. Соотношение Cho/Cr несколько нарастало вслед за тяжестью травмы.

Таблица 7.3 - Соотношения метаболитов в центральной покрышечной области среднего мозга при 2D МР-спектроскопии пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Соотношения метаболитов Медиана (10-90 перцентили)	Легкая ЧМТ (N=15)	Среднетяжелая ЧМТ (N=8)	Тяжелая ЧМТ (N=19)	p
Glx/Cr	0,82 0,43-1,57	0,48 0,24-0,94	0,67 0,26-1,99	
NAA/Cr	2,47* 1,73-4,56	1,79* 1,22-2,77	1,66* 0,86-2,13	0,03 0,04
Cho/Cr	0,84 0,58-1,19	0,93 0,52-1,26	1,08 0,53-1,78	

3D спектры были получены у 14 пациентов с легкой ЧМТ (6 женщин) в возрасте от 13 до 72 лет ($39,9 \pm 18,5$ лет), 8 пациентов со среднетяжелой ЧМТ (0 женщин) в возрасте от 22 до 76 лет ($41,3 \pm 19,9$) и 18 пациентов с тяжелой ЧМТ (3 женщины) в возрасте от 13 до 54 лет ($31,2 \pm 10,2$) (Таблица 7.4).

Соотношение Glx/Cr при 3D-MPC было самым высоким при легкой ЧМТ, значимо выше, чем у здоровых добровольцев ($p=0,04$). Соотношение Cho/Cr было значимо выше у пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению со здоровыми добровольцами ($p=0,002$).

Таблица 7.4 - Соотношения метаболитов в центральной покрышечной области при 3D МР-спектроскопии пациентов с ЧМТ различной степени тяжести

Соотношения метаболитов Медиана (10-90 перцентили)	Легкая ЧМТ (N=14)	Среднетяжелая ЧМТ (N=8)	Тяжелая ЧМТ (N=18)	p
Glx/Cr	0,6* 0,4-1,01	0,55 0,27-1,54	0,39 0,19-0,88	0,04
NAA/Cr	2,23 1,27-4,37	2,36 1,82-4,9	1,89 1,03-2,87	
Cho/Cr	1,33 0,72-2,23	1,01 0,61-2,5	1,38* 0,69-2,62	0,002

7.2 Прогностическое значение МР-спектроскопии центральной покрышечной области среднего мозга

Проводился корреляционный анализ показателей 2D- и 3D-MPC, полученных в остром периоде ЧМТ (до 21 суток включительно), со следующими факторами течения и исхода тяжелой ЧМТ: ШКГ, FOUR, Питтсбургская шкала, вероятностные

шкалы IMPACT, CRASH, CRS-R, максимальное ВЧД, длительностью комы, ИВЛ, ВЧГ, пребывания в ОРИТ и госпитализации, ШИГ, нейровизуализационными шкалами Маршала, Фиршинга и Н.Е.Захаровой.

Проанализированы данные 26 пациентов (6 женщин) в возрасте от 13 до 54 ($30,3 \pm 11,1$) лет. При 2D-MPC были получены корреляции соотношения NAA/Cr со следующими факторами: неблагоприятным вероятностным исходом по шкале IMPACT ($r=-0,41$), длительностью комы ($r=-0,45$) и БС ($r=-0,42$), максимальным ВЧД ($r=-0,62$) (Рисунок 7.2).

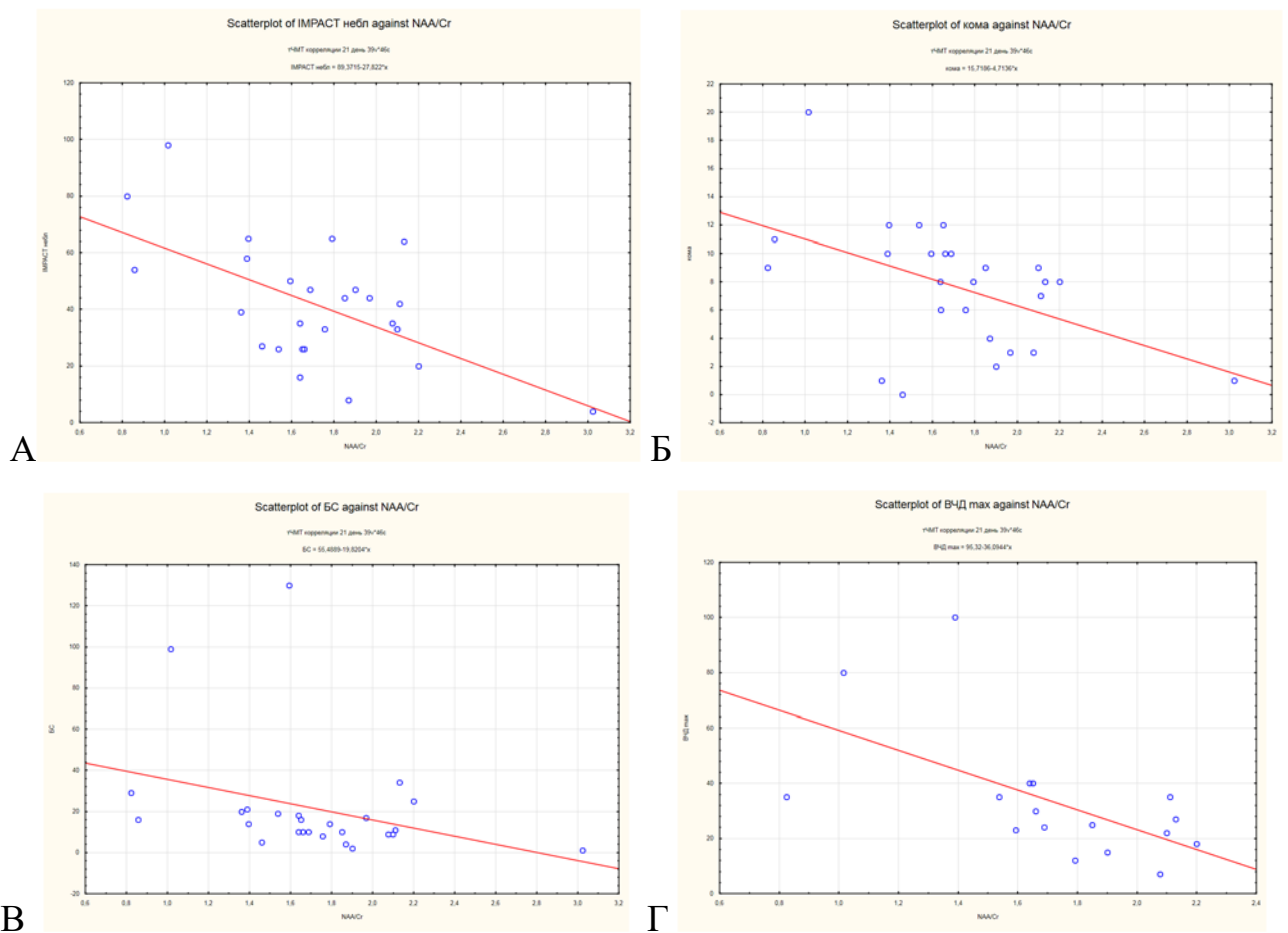


Рисунок 7.2 - Результаты корреляционного анализа по Спирмену соотношения NAA/Cr 2D-спектроскопии с неблагоприятным вероятностным исходом по шкале IMPACT (А), длительностью комы (Б), длительностью бессознательного состояния (В), максимальным внутричерепным давлением (Г)

При 2D-спектроскопии были получены корреляции соотношения NAA/Cho со следующими факторами: оценкой по CRS-R через 1 мес ($r=0,48$), длительностью нестабильной ГД ($r=-0,39$), пребывания в ОРИТ ($r=-0,46$) и госпитализации ($r=-0,4$) (Рисунок 7.3).

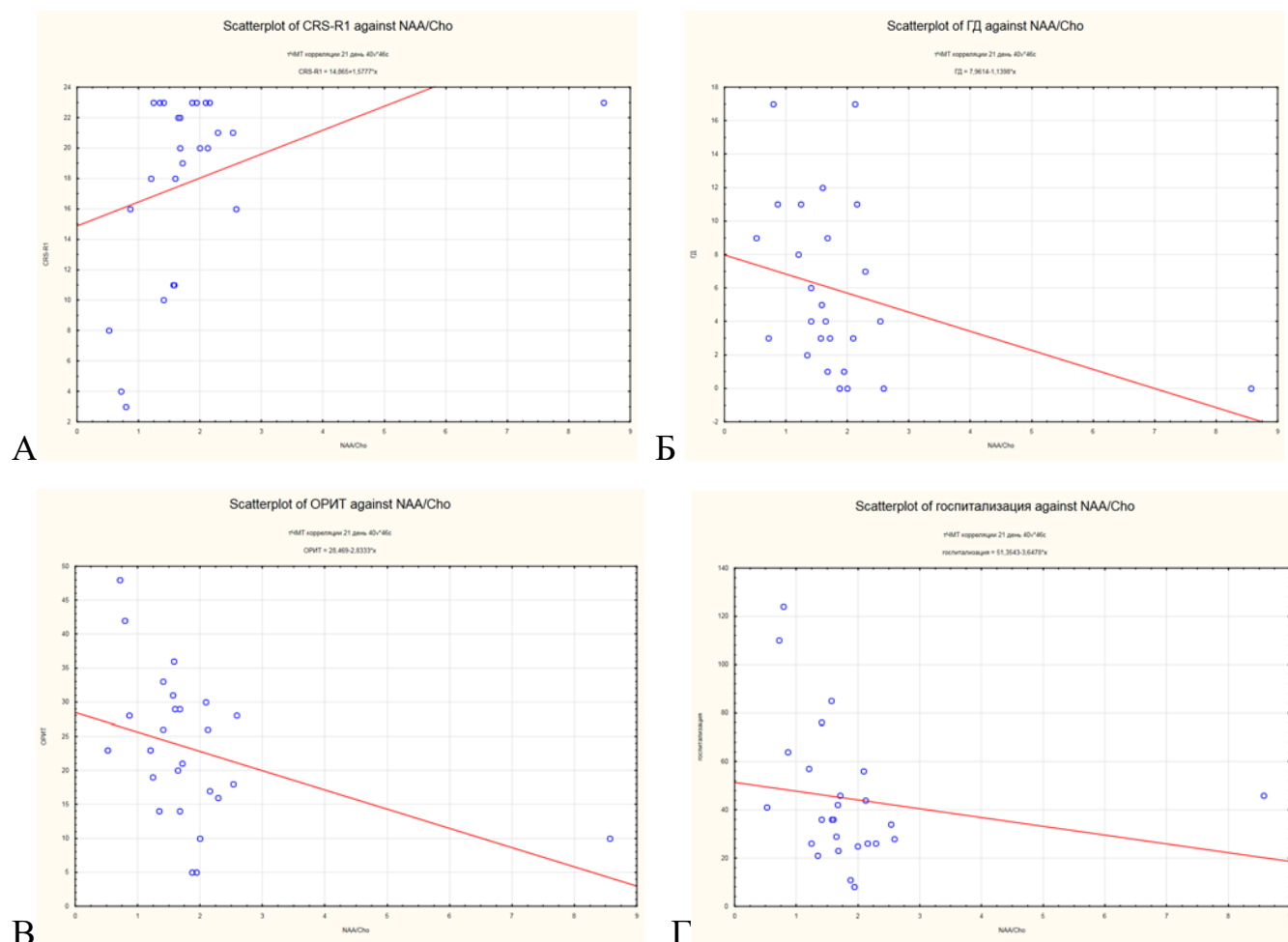


Рисунок 7.3 - Результаты корреляционного анализа по Спирмену соотношения NAA/Cho при 2D-МРС с оценкой по CRS-R через 1 мес (А), длительностью нестабильной гемодинамики (Б), пребывания в ОРИТ (В) и госпитализации (Г)

В анализе 3D-спектроскопии приняли участие 28 пациентов (5 женщин) в возрасте от 13 до 54 лет ($31,3 \pm 11,1$). При 3D-спектроскопии были получены корреляции соотношения Glx/Cr со степенью повреждения мозга по МРТ-градации Фиршинга ($r=0,46$); соотношения Cho/Cr со шкалами ШКГ ($r=0,55$) и FOUR ($r=0,54$) при поступлении, ШИГ через 1 год ($r=-0,53$) (Рисунок 7.4).

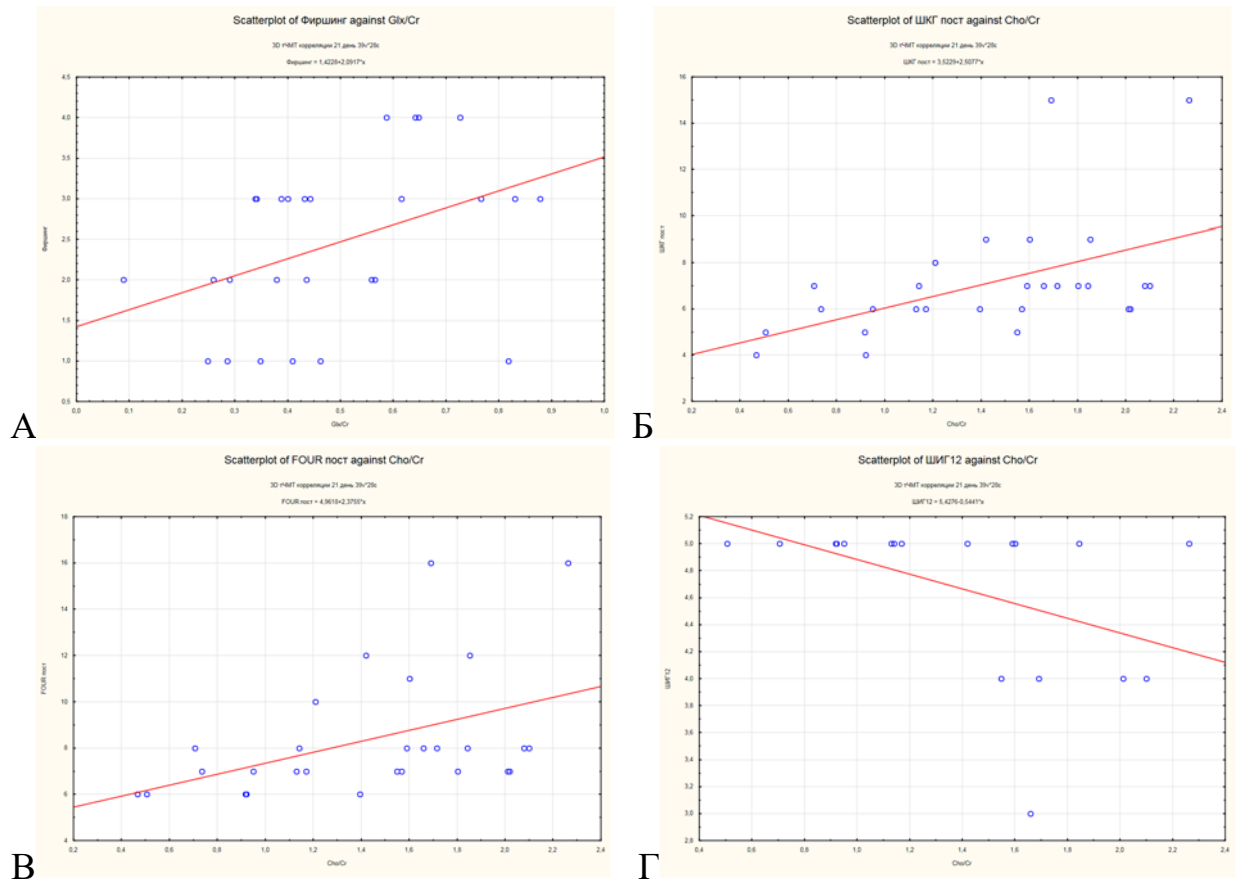


Рисунок 7.4 - Результаты корреляционного анализа по Спирмену соотношения Glx/Cr со степенью повреждения мозга по МРТ-градации Фиршинга (А), соотношения Cho/Cr со ШИГ (Б), FOUR (В) и ШИГ через 1 год (Г) при 3D-спектроскопии

При 3D-MRS этой популяции пациентов также были получены корреляции соотношения NAA/Cho со ШИГ через 3 мес ($r=0,43$) и 12 мес ($r=0,6$) (Рисунок 7.5).

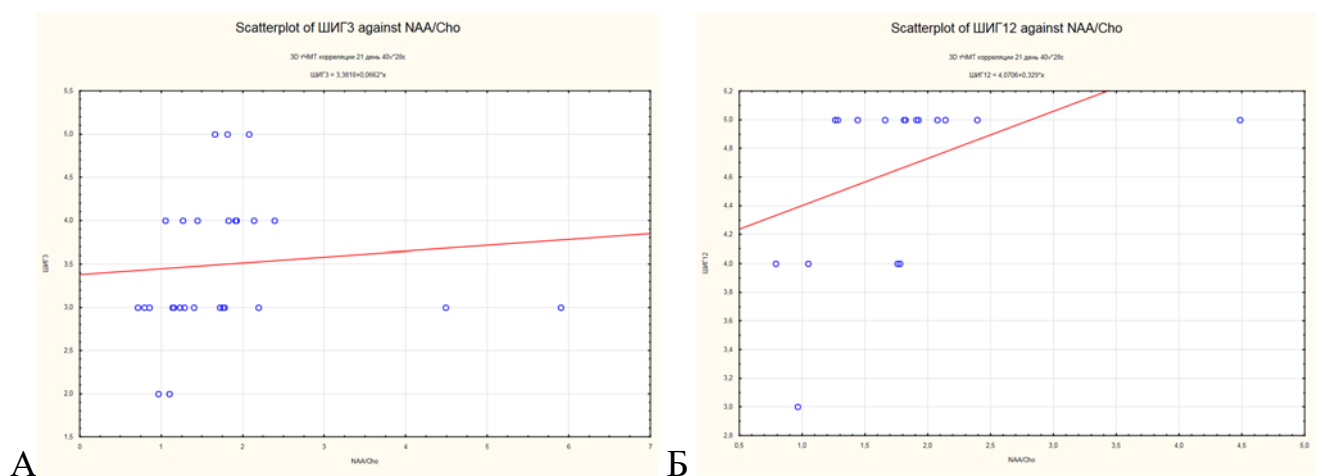


Рисунок 7.5 - Результаты корреляционного анализа по Спирмену соотношения NAA/Cho со ШИГ через 3 мес (А) и 12 мес (Б) при 3D-спектрометрии

При среднетяжелой ЧМТ корреляции соотношений метаболитов с факторами течения и исхода травмы выявлено не было, вероятно, ввиду малой численности группы пациентов, которым МР-спектроскопия была проведена в течение 21 суток (10 человек). При легкой ЧМТ соотношение NAA/Cr при 3D-спектроскопии коррелировало с длительностью госпитализации ($r=0,58$) (Рисунок 7.6).

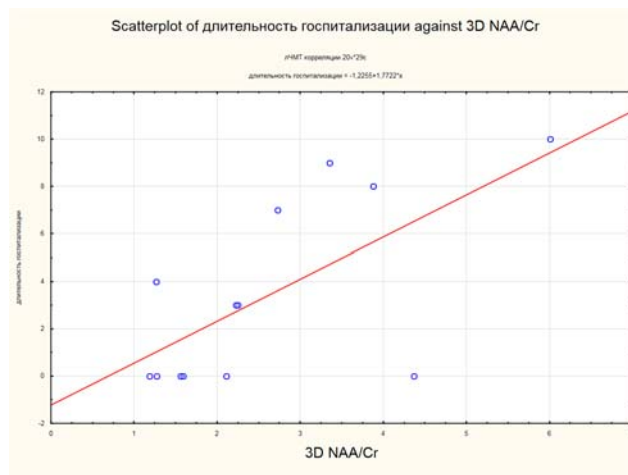


Рисунок 7.6 - Результаты корреляционного анализа по Спирмену соотношения NAA/Cr с длительностью госпитализации

Поскольку по данным литературы уровень NAA при тяжелой ЧМТ сильно зависит от времени, прошедшего от момента травмы, и исхода, был проведен анализ соотношений NAA/Cr в разные временные промежутки у пациентов с хорошим и плохим исходом, измеренным по ШИГ через 3 месяца (Рисунок 7.7). Были измерены соотношения NAA/Cr у пациентов, находившихся в разных временных периодах после травмы: 1) 9-15 суток; 2) 16-20 сутки; 3) 21-40 сутки. Три пациента с плохим исходом были оценены в период 45-173 суток, их значения также вошли в анализ. За хороший исход принималось достижение пациентами оценки по ШИГ 4-5 баллов (всего 18 пациентов), за плохой – 2-3 балла (всего 36 пациентов), большинство пациентов с плохим исходом имели оценку 3 балла (83%).

Соотношение NAA/Cr было примерно одинаковым у пациентов с хорошим исходом, при проведении им МРС до 40 суток после травмы. У пациентов с плохим исходом коэффициент NAA/Cr неуклонно снижался при проведении им МРС в период до 21 суток, а у пациентов с плохим исходом, обследованных после 3 недель, он стабилизировался на уровне ниже 2. Так, соотношение NAA/Cr не отличалось у

пациентов с плохим и хорошим исходом при проведении МРС в течение первых двух недель, различия достигали статистической значимости на 16-20 ($p=0,03$) и 21-40 сутки ($p=0,04$) после тяжелой ЧМТ.

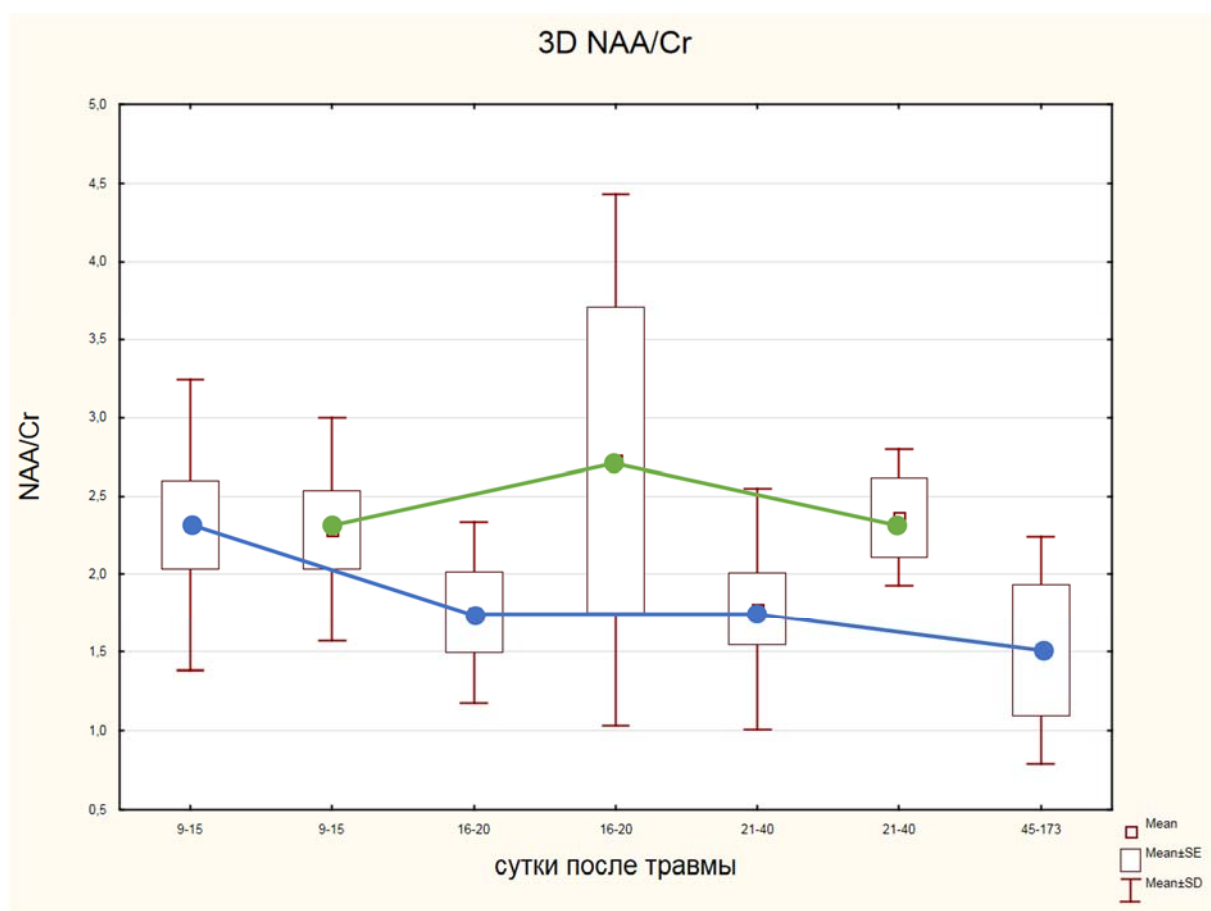


Рисунок 7.7 - Соотношение NAA/Cr у пациентов с хорошим (зеленые линии) и плохим (синие линии) исходами по ШИГ в разные временные интервалы от момента тяжелой ЧМТ

7.3 МР-спектроскопия центральной покрышечной области среднего мозга при основных клинических синдромах нейромедиаторных нарушений

Проводился анализ соотношений метаболитов при МР-спектроскопии у пациентов с различными клиническими синдромами нейромедиаторных нарушений. В анализ включено 29 пациентов, из них у 6 наблюдался СХН, у 11 – СГН, у 12 – СГИ. Выявлено, что СГИ отличается от СГН более высокими значениями соотношения NAA/Cr ($p=0,03$) при 2D-спектроскопии (Рисунок 7.8А). СГИ отличается от СХН более высокими значениями соотношения Glx/Cr ($p=0,048$) (Рисунок 7.8Б). СГН отличается от СХН более высокими значениями соотношения NAA/Cr ($p=0,04$) при 3D- спектроскопии (Рисунок 7.8В).

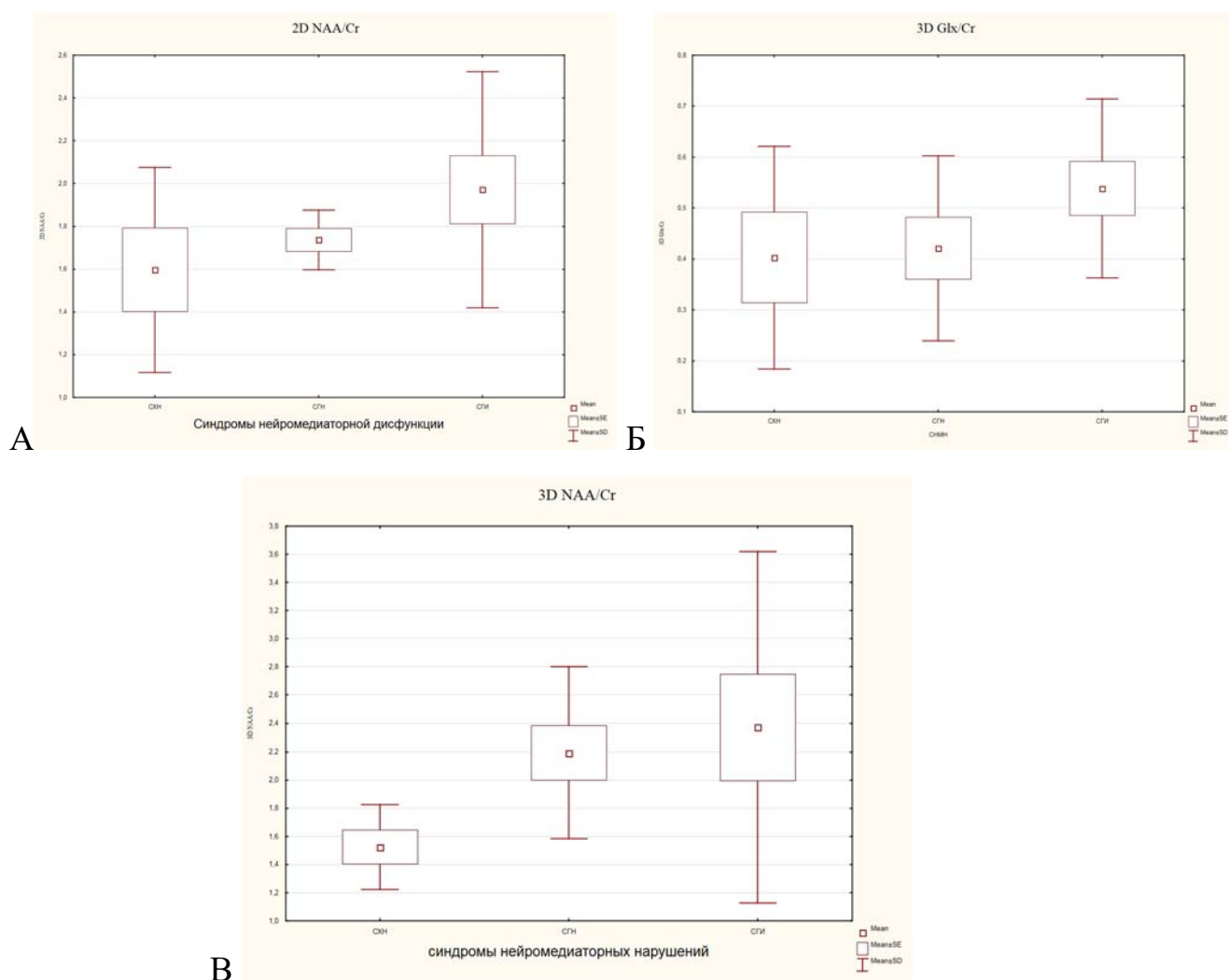


Рисунок 7.8 - Соотношения метаболитов NAA/Cr при 2D- (А), Glx/Cr при 3D- (Б), NAA/Cr при 3D-спектроскопии (В) при различных синдромах нейромедиаторной дисфункции. СНХ – синдром холинергической недостаточности, СГН – синдром глутаматергической недостаточности, СГИ – синдром глутаматергической избыточности

Эти данные указывают на наличие четких нейрохимических различий между выделенными клиническими синдромами, что косвенно подтверждает их функциональный характер и необходимость дифференцированного подхода к их терапии, который описывался ранее [5,7].

7.4 МР-спектроскопия центральной покрышечной области при структурных повреждениях ствола головного мозга

Проводилась оценка значений соотношения метаболитов центральной покрышечной области (СТА) при МР-спектрометрии у пациентов с тяжелой ЧМТ в течение первого месяца после травмы при наличии и отсутствии структурного

повреждения этой анатомической области. Проанализировано 48 пострадавших: у 30 из них отсутствовало повреждение СТА, у 18 – визуализировались повреждения этой области при МРТ головного мозга, причем у 12-ти из них (66,7%) двустороннего характера. У всех пациентов повреждение этой области было вызвано микрокровоизлияниями, кроме одного со вторичной ишемией.

Выявлены более низкие значения соотношения Glx/Cr ($p=0,03$) и более высокие соотношения NAA/Cr ($p=0,01$) у пациентов с повреждением СТА (Рисунок 7.9). Соотношения других метаболитов при 2D- спектроскопии и всех метаболитов при 3D- спектроскопии не отличались у пациентов исследованных двух групп.

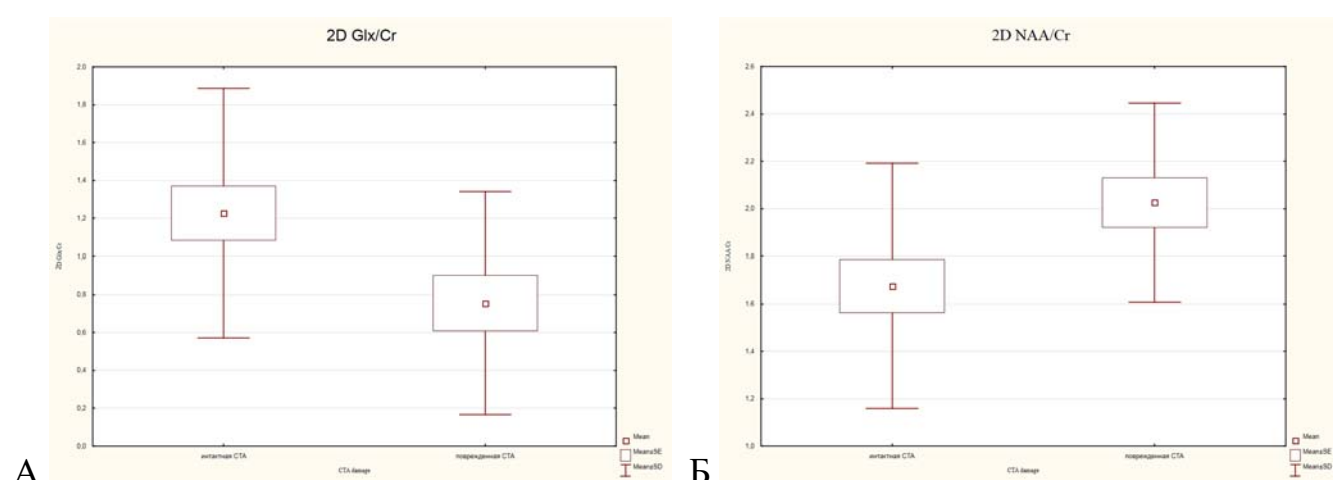


Рисунок 7.9 - Соотношения метаболитов Glx/Cr (А) и NAA/Cr (Б) при 2D МР-спектроскопии при наличии и отсутствии структурного повреждения центральной покрывочной области. СТА – центральная покрывочная область среднего мозга

В представленной работе проводилась оценка значений соотношения метаболитов СТА при наличии и отсутствии структурного повреждения LC (7 пациентов из 42), LDT (7 пациентов из 42), NR (6 пациентов из 42), PPT (7 пациентов из 42), PAG (13 пациентов из 42), значимых различий в соотношениях метаболитов между группами выявлено не было.

7.5 Резюме по 7 главе

Соотношение NAA/Cr, измеренное при 2D-MPC на уровне покрывки среднего мозга, коррелирует с тяжестью травмы: при тяжелой ЧМТ снижен в среднем в 1,2 по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев, при среднетяжелой ЧМТ снижен в 1,4 раза по сравнению с уровнем при легкой ЧМТ.

При 3D-MPC покрывки среднего мозга выявляется снижение соотношения Cho/Cr при тяжелой ЧМТ (в среднем в 1,5 раза) и повышение соотношения Glx/Cr при лЧМТ (в 1,4 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Для прогнозирования продолжительности комы и бессознательного состояния может иметь значение оценка NAA/Cr, для прогнозирования степени восстановления сознания через месяц после травмы – оценка NAA/Cho, измеренные при 2D-MPC на уровне покрывки среднего мозга в остром периоде тяжелой ЧМТ.

Для прогнозирования течения тяжелой ЧМТ может иметь значение измерение при 2D-MPC на уровне покрывки среднего мозга соотношений NAA/Cr, которое коррелирует с максимальным ВЧД, и NAA/Cho, коррелирующее с длительностью нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ и госпитализации. Для прогнозирования длительности госпитализации при легкой ЧМТ может иметь значение соотношение NAA/Cr при 3D-MPC.

Выраженность диффузного аксонального повреждения головного мозга коррелирует с уровнем Glx/Cr, степень тяжести тяжелой ЧМТ – с уровнем Cho/Cr, а исход тяжелой ЧМТ через 12 месяцев – с уровнями Cho/Cr и NAA/Cho, полученными при 3D-MPC на уровне покрывки среднего мозга.

Для прогнозирования благоприятного/неблагоприятного исхода через 12 месяцев после тяжелой ЧМТ имеет значение оценка соотношения NAA/Cr в период 16-40 суток с помощью 3D-MPC на уровне среднего мозга.

Разным клинико-неврологическим синдромам соответствуют различные уровни метаболитов на уровне центральной покрывки среднего мозга: синдром глутаматергической избыточности отличается от глутаматергической недостаточности более высокими значениями NAA/Cr, а от холинергической недостаточности - более высокими значениями Glx/Cr при 2D-MPC; синдром глутаматергической недостаточности отличается от холинергической недостаточности более высокими значениями соотношения NAA/Cr при 3D-MPC.

При наличии повреждения центральной покрывочной области среднего мозга могут определяться более низкие значения соотношения Glx/Cr и более высокие - NAA/Cr, что следует учитывать при анализе таких пациентов.

ГЛАВА 8 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ МОЗГА

8.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Генетические полиморфизмы трех генов (АПО-Е, рецептора аденозина А1, IL-1B) были определены у 230 пациентов с ЧМТ, среди которых 197 пациентов с тяжелой ЧМТ, 27 – со среднетяжелой ЧМТ и 6 – с легкой ЧМТ. Для повышения качества статистического анализа пациенты с легкой и среднетяжелой травмой были объединены в одну группу – нетяжелая травма (33 пациента). Среди обследованных пациентов 195 человек (84,8%) имели славянские корни, остальные 35 пациентов – неславянские (34 – кавказские и 1 - греческие). У пациентов с тяжелой ЧМТ были проанализированы показатели течения и исходов, такие как эпилепсия, развившаяся в течение 1 года после травмы, развитие в остром периоде травмы вегетативных пароксизмов и психомоторного возбуждения, диффузного отека мозга, вторичной ишемии, формирование ПНС/ХНС, исходы по ШИГ через 3 и 12 месяцев после травмы, необходимость проведения декомпрессивной трепанации черепа в остром периоде травмы, вероятность развития гидроцефалии.

Возраст пациентов с тяжелой ЧМТ составил 18-76 лет ($32,4 \pm 12,6$ лет), группа включала 53 женщины (26,9%). Закрытая ЧМТ была выявлена у 127 человек (64,5%), открытая проникающая – у 59 человек (45,7%). Очаговые ушибы выявлены у 23 пациентов, очаговые ушибы в сочетании с ДАП – у 5 человек, очаговые ушибы в сочетании с оболочечными гематомами – у 13 пациентов, ДАП – у 69 пациентов, ДАП в сочетании с оболочечными гематомами – у 22 пациентов, сдавление оболочечными гематомами – у 64 пациентов. В результате ДТП травму получили 134 пострадавших (68%), в результате падения – 33 (16,8%), бытовой механизм – 24 (12,2%), неизвестный - 5 (2,5%). Декомпрессивные трепанации были проведены у 102 пациентов (51,8%), другие нейрохирургические операции острого периода – у 15 (7,6%).

Возраст 33 пациентов с нетяжелой ЧМТ составил 18-84 лет ($36,7 \pm 17,4$ лет), группа включала 6 женщин (18,2%). Закрытая ЧМТ была выявлена у 18 пациентов

(54,5%), открытая проникающая – у 10 (30,3%). Очаговые ушибы выявлены у 26 пациентов (78,8%), ДАП – у 5 (15,2%), сдавление оболочечными гематомами – у 2 (6,1%). ЧМТ в результате падения получили 13 пострадавших (39,4%), ДТП – 9 (27,3%), бытовую травму – 8 (24,2%), неизвестный механизм травмы – 2 (6,1%). Нейрохирургические операции проведены у 3 пациентов (9,1%): 2 по поводу закрытого наружного дренирования ХСГ и 1 – наружный вентрикулярный дренаж.

8.2 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов Cys112Arg гена АПО-Е

Полиморфизм Cys112Arg включает в себя три комбинации аллелей: ТТ, СТ и СС. Представленность каждой комбинации аллелей среди славянской и кавказской популяций приведена в таблице 8.1.

Таблица 8.1 - Представленность аллелей ТТ, СТ и СС полиморфизма Cys112Arg гена АПО-Е в славянской и кавказской популяциях

Аллельные варианты	Славяне (N=195)	Кавказцы (N=35)	p
ТТ	157 (80,5%)	30 (85,7%)	>>0,05
СТ	33 (16,9%)	4 (11,4%)	>>0,05
СС	5 (2,6%)	1 (2,9%)	>>0,05

В исследованных популяциях чаще встречается аллель ТТ, в целом структура встречаемости аллелей одинаковая среди пациентов славянской и кавказской групп.

Во всей популяции пациентов с тяжелой ЧМТ (197 человек) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей Cys112Arg гена АПО-Е представлена в таблице 8.2.

Варианты СТ и СС были объединены в одну группу вследствие малого количества пациентов. Среди носителей аллелей ТТ Cys112Arg гена АПО-Е чаще (на 18%) отмечалось развитие психомоторного возбуждения в остром периоде.

Таблица 8.2 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при различных вариантах сочетания аллелей Cys112Arg гена АПО-Е

Показатели течения и исходов ЧМТ	ТТ (N=163)	СТ/СС (N=34)	p
Посттравматическая эпилепсия	66/139 (47,5%)	12/31 (38,7%)	>0,05
Вегетативные пароксизмы	25/142 (17,6%)	7/28 (25%)	>0,05
Психомоторное возбуждение	52/138 (37,7%)	5/28 (17,9%)	0,045
ШИГ 1-2 балла через 3 мес	40/161 (24,8%)	6/32 (18,8%)	>0,05
ШИГ 1-2 балла через 12 мес	20/121 (16,5%)	2/26 (7,7%)	>0,05
ШИГ 4-5 баллов через 3 мес	46/161 (28,6%)	11/32 (34,4%)	>0,05
ШИГ 4-5 баллов через 12 мес	77/121 (63,6%)	16/26 (61,5%)	>0,05
Вторичная ишемия	29/158 (18,4%)	7/32 (21,9%)	>0,05
Выраженный отек мозга	46/136 (33,8%)	7/23 (30,4%)	>0,05
Декомпрессивная трепанация	83/163 (50,9%)	19/34 (55,9%)	>0,05
Гидроцефалия/ВППШ	28/162 (17,3%)	7/34 (20,6%)	>0,05
ПНС	42/145 (29%)	12/31 (38,7%)	>0,05
ХНС	7/145 (4,8%)	0	>0,05

Также были проанализированы количественные показатели течения тяжелой ЧМТ, такие как длительность ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, продолжительность комы и бессознательного состояния, оценка по CRS-R через 1 и 3 месяца (Таблица 8.3). Различий между носителями генотипов ТТ и СТ/СС выявлено не было по всем показателям.

Таблица 8.3 - Количественные показатели течения тЧМТ при различных вариантах сочетания аллелей Cys112Arg гена АПО-Е

Показатели (Медиана, 10-90 перцентили)	ТТ (N=163)	СТ/СС (N=34)	p, M-U
Длительность комы	9 (3-18)	11 (4-21)	0,18
Длительность БС	15 (4-134)	16 (3-91)	0,69
Длительность ИВЛ	20 (8-50)	23 (5-60)	0,41
Длительность ВЧГ	4 (0-12)	7 (0-13)	0,1
Максимальное ВЧД	28 (15-45)	30 (20-45)	0,19
Длительность нестабильной ГД	5 (0-15)	7 (0-30)	0,32
Длительность пребывания в ОРИТ	26 (10-82)	31 (10-77)	0,18
Длительность госпитализации	47 (20-149)	55 (29-171)	0,06
CRS-R через 1 мес	17 (3-23)	15 (4-23)	0,66
CRS-R через 3 мес	22 (6-23)	22 (8-23)	0,96

У пациентов с легкой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ (33 человека) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех

показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей Cys112Arg гена АПО-Е представлена в таблице 8.4. Варианты СТ и СС были объединены в одну группу вследствие малого количества пациентов.

Таблица 8.4 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов легкой и среднетяжелой травмы при различных вариантах сочетания аллелей Cys112Arg гена АПО-Е

Показатели	ТТ (N=24)	СТ/СС (N=9)	p
Посттравматическая эпилепсия	8/16 (50%)	1/2 (50%)	>0,05
Психомоторное возбуждение	6/22 (27,3%)	4/8 (50%)	>0,05
Диффузный отек	4/15 (26,7%)	2/8 (25%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 3 мес	15/24 (62,5%)	3/9 (33,3%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 12 мес	20/22 (90,9%)	5/6 (83,3%)	>0,05

8.3 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов Cys158Arg гена АПО-Е

Полиморфизм Cys158Arg включает в себя три комбинации аллелей: ТТ, СТ и СС. Представленность каждой комбинации аллелей среди славянской и кавказской популяций приведена в таблице 8.5.

Таблица 8.5 - Представленность аллелей ТТ, СТ и СС полиморфизма Cys158Arg гена АПО-Е в славянской и кавказской популяциях

Аллельные варианты	Славяне (N=195)	Кавказцы (N=35)	p
ТТ	4 (2,1%)	0	>>0,05
СТ	24 (12,3%)	1 (2,9%)	>>0,05
СС	167 (85,6%)	34 (97,1%)	>>0,05

В исследованных популяциях чаще встречается аллель СС, в целом структура встречаемости аллелей одинаковая среди пациентов славянской и кавказской групп.

Во всей популяции с тяжелой ЧМТ (197 пациентов) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей Cys158Arg гена АПО-Е представлена в таблице 8.6. Варианты СТ и ТТ были объединены в одну группу вследствие малого количества пациентов (N=24). Среди носителей аллелей

СС Cys158Arg гена АПО-Е реже (на 14%) отмечалось развитие хронических нарушений сознания.

Таблица 8.6 – Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при различных вариантах сочетания аллелей Cys158Arg гена АПО-Е

Показатели	СС (N=173)	СТ/ТТ (N=24)	p
Посттравматическая эпилепсия	65/148 (43,9%)	13/22 (59,1%)	>0,05
Вегетативные пароксизмы	26/149 (17,4%)	5/21 (23,8%)	>0,05
Психомоторное возбуждение	50/146 (34,2%)	7/20 (35%)	>0,05
ШИГ 1-2 балла через 3 мес	42/169 (24,8%)	4/24 (16,7%)	>0,05
ШИГ 1-2 балла через 12 мес	18/130 (13,8%)	2/17 (11,8%)	>0,05
ШИГ 4-5 баллов через 3 мес	52/169 (30,8%)	5/24 (20,8%)	>0,05
ШИГ 4-5 баллов через 12 мес	81/130 (62,3%)	12/17 (70,6%)	>0,05
Вторичная ишемия	32/166 (19,3%)	4/24 (16,7%)	>0,05
Выраженный отек мозга	45/140 (32,1%)	8/19 (42,1%)	>0,05
Декомпрессивная трепанация	88/173 (50,9%)	14/24 (58,3%)	>0,05
Гидроцефалия/ВПШ	28/172 (16,3%)	6/24 (25%)	>0,05
ПНС	47/158 (29,7%)	7/18 (38,9%)	>0,05
ХНС	4/158 (2,5%)	3/18 (16,7%)	0,02*

*- статистически значимое различие

Также были проанализированы количественные показатели течения ЧМТ, такие как длительность ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, продолжительность комы и бессознательного состояния, оценка по CRS-R через 1 и 3 месяца (таблица 8.7). Различий между носителями генотипов СС и СТ/ТТ выявлено не было по всем показателям.

Таблица 8.7 - Количественные показатели течения тяжелой ЧМТ при различных вариантах сочетания аллелей Cys158Arg гена АПО-Е

Показатели (Медиана, 10-90 перцентили)	СС (N=173)	СТ/ТТ (N=24)	p, M-U
Длительность комы	9 (3-20)	9 (2-14)	0,71
Длительность БС	15 (4-120)	20 (5-400)	0,29
Длительность ИВЛ	20 (8-48)	21 (8-64)	0,83
Длительность ВЧГ	4 (0-13)	1 (0-11)	0,13
Максимальное ВЧД	30 (15-50)	25 (10-40)	0,18
Длительность нестабильной ГД	6 (0-16)	3 (0-11)	0,17
Длительность пребывания в ОРИТ	26 (10-76)	27 (12-96)	0,65
Длительность госпитализации	48 (22-157)	67 (24-240)	0,15
CRS-R через 1 мес	17 (3-23)	13 (4-23)	0,18
CRS-R через 3 мес	22 (6-23)	21 (6-23)	0,37

Среди пациентов с легкой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ (33 человека) было выявлено сочетание аллелей СС у 29 человек (87,9%), а сочетание СТ – только у 4-х человек (12,1%), поэтому сравнительный статистический анализ среди данных групп пациентов не проводился.

8.4 Прогностическое значение наиболее распространенных аллельных вариантов гена АПО-Е

В настоящей работе были определены полиморфизмы гена АРОЕ в позиции 3937С/Т и 4075С/Т (rs429358 и rs7412). Подобная замена азотистых оснований в ДНК определяет изменение в структуре аминокислотной последовательности белка, что приводит к синтезу белка с аминокислотами цистеин или аргинин в положении 112 и 158. При этом формируются наиболее распространенные аллельные варианты: апо Е2 (Cys112, Cys158, или ТТ); апо Е3 (Cys112, Arg158, или ТС) и апо Е4 (Arg112, Arg158, или СС) (Воевода М.И. Ш. Е., 2008). В настоящей выборке из 230 пациентов аллель апо Е2 в виде Е2/Е2 или Е2/Е3 встречался у 28 пациентов (12,3%), апо Е3 в виде Е3/Е3 - у 159 пациентов (69,1%), апо Е4 в виде Е4/Е4 или Е4/Е3 – у 42 пациентов (18,3%) и апо Е2/Е4 – у 1 пациента (0,4%). При сочетании двух хромосом они формируют три гомозиготных: $\epsilon 4/\epsilon 4$ (6 пациентов, 2,6%), $\epsilon 3/\epsilon 3$ (159 пациентов, 69,1%), $\epsilon 2/\epsilon 2$ (4 пациента) и три гетерозиготных: $\epsilon 3/\epsilon 4$ (36 пациентов), $\epsilon 2/\epsilon 4$ (1 пациент, 0,4%), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (24 пациента, 10,4%) генотипа. Частота встречаемости каждого аллеля Е2, Е3 и Е4 среди славянской и кавказской популяций приведена в таблице 8.8.

Таблица 8.8 - Распространенность аллелей Е2, Е3 и Е4 гена АПО-Е в славянской и кавказской популяциях

Аллельные варианты	Славяне (N=195)	Кавказцы (N=35)	p
Е2 ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$)	27 (13,8%)	1 (2,8%)	0,09
Е3 ($\epsilon 3/\epsilon 3$)	130 (66,7%)	29 (82,9%)	0,07
Е4 ($\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$)	37 (19%)	5 (14,3%)	$>>0,05$
Е2/Е4 ($\epsilon 2/\epsilon 4$)	1 (0,5%)	0	$>>0,05$

Из таблицы видно, что в исследованных популяциях чаще встречается аллель апо Е3 (генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$), в целом структура встречаемости аллелей одинаковая среди пациентов славянской и кавказской групп.

Из дальнейшего анализа был исключен пациент с тяжелой ЧМТ, у которого выявлено сочетание аллелей E2/E4. Во всей оставшейся популяции пациентов с тяжелой ЧМТ (196 человек) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при наличии каждого из трех аллелей апо Е представлена в таблице 8.9. Среди носителей аллеля апо Е4 реже отмечалось развитие психомоторного возбуждения в остром периоде травмы: на 20% по сравнению с носителями Е3 ($p=0,04$) и на 17% по сравнению с носителями Е2 (тенденция) (Таблица 8.9).

Таблица 8.9 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при наличии аллелей E2, E3 и E4 гена АПО-Е

Показатели	E2 (N=24)	E3 (N=139)	E4 (N=33)
Посттравматическая эпилепсия	13/22 (59,1%)	53/117 (45,3%)	12/31 (38,7%)
Вегетативные пароксизмы	5/21 (23,8%)	20/121 (16,5%)	6/28 (21,4%)
Психомоторное возбуждение	7/20 (35%)	45/118 (38,1%)*	5/27 (18,5%)*
ШИГ 1-2 балла через 3 мес	4/24 (16,7%)	36/137 (26,3%)	6/31 (19,4%)
ШИГ 1-2 балла через 12 мес	2/17 (11,7%)	18/104 (17,3%)	2/26 (7,7%)
ШИГ 4-5 баллов через 3 мес	5/24 (20,8%)	41/137 (29,9%)	11/31 (35,5%)
ШИГ 4-5 баллов через 12 мес	12/17(70,6%)	65/104 (62,5%)	16/26 (61,5%)
Вторичная ишемия	4/24 (16,7%)	25/134 (18,6%)	7/31 (22,6%)
Выраженный отек мозга	8/19 (42,1%)	38/117 (32,5%)	6/22 (27,3%)
Декомпрессивная трепанация	14/24 (58,3%)	69/139 (49,6%)	18/33 (54,5%)
Гидроцефалия/ВПШ	6/24 (25%)	24/138 (17,4%)	8/33 (24,2%)
ПНС	7/18 (38,9%)	34/126 (27%)	12/30 (40%)
ХНС	2/18 (11,1%)	6/126 (4,8%)	0

*- статистически значимое различие

Также были проанализированы количественные показатели течения тяжелой ЧМТ, такие как длительность ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, продолжительность комы и бессознательного состояния, оценка по CRS-R через 1 и 3 месяца, ШИГ (Таблица 8.10). Различий между носителями аллелей апо E2, E3 и E4 выявлено не было по всем показателям. Имелась тенденция к большей длительности ВЧГ у носителей аллеля E4 по сравнению с носителями E3 ($p=0,07$).

Таблица 8.10 - Количественные показатели течения тяжелой ЧМТ при трех вариантах аллелей гена АПО-Е

Показатели (Медиана, 10-90 перцентили)	Е2 (N=24)	Е3 (N=139)	Е4 (N=33)
Длительность комы	9 (2-14)	9 (3-19)	11 (3-22)
Длительность БС	20 (5-380)	15 (4-130)	16 (3-106)
Длительность ИВЛ	21 (8-64)	20 (8-45)	26 (5-60)
Длительность ВЧГ	1 (0-11)	4 (0-12)	7 (0-13)
Максимальное ВЧД	25 (10-40)	30 (15-50)	30 (20-45)
Длительность нестабильной ГД	3 (0-11)	6 (0-16)	7 (0-30)
Длительность пребывания в ОРИТ	27 (12-96)	26 (10-74)	32 (10-77)
Длительность госпитализации	67 (24-240)	45 (20-125)	57 (27-171)
CRS-R через 1 мес	13 (4-23)	18 (3-23)	15 (3-23)
CRS-R через 3 мес	21 (6-23)	22 (4-23)	22 (8-23)
ШИГ3	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
ШИГ6	3 (2-4,5)	4 (2-5)	3 (2-5)
ШИГ12	4 (2-5)	4 (1-5)	4 (3-5)

Среди пациентов с легкой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ (33 человека) был выявлен аллель Е4 у 9 человек (27,3%), Е3 – у 20 человек (60,6%), а Е4 - только у 4-х человек (12,1%), поэтому сравнительный статистический анализ среди данных групп пациентов не проводился.

8.5 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов рецептора аденозина А1

Полиморфизм rs10920573 гена ADORA1 включает в себя три комбинации аллелей: ТТ, СТ и СС. Представленность каждой комбинации аллелей среди славянской и кавказской популяций приведена в таблице 8.11.

Таблица 8.11 - Представленность аллелей ТТ, СТ и СС полиморфизма rs10920573 гена ADORA1 в славянской и кавказской популяциях

Аллельные варианты	Славяне (N=195)	Кавказцы (N=35)	p
ТТ	35 (17,9%)	4 (11,4%)	>>0,05
СТ	96 (49,2%)	13 (37,1%)	>>0,05
СС	64 (32,8%)	18 (51,4%)	0,05

В исследованной популяции славян чаще встречается комбинация аллелей СТ, а в популяции кавказцев – комбинация СС. Частота встречаемости аллелей СС несколько выше среди пациентов кавказской группы.

Во всей популяции пациентов с тяжелой ЧМТ (197 человек) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей полиморфизма rs10920573 гена ADORA1 в таблице 8.12. Выявлено, что пациенты с сочетанием аллелей CC rs10920573 гена рецептора аденозина A1 имели самые низкие показатели плохого исхода (1-2 баллов по ШИГ) через 3 месяца (на 18%) ($p=0,02$) и через 12 месяцев (на 18% по сравнению с группой ТТ, $p=0,04$) (Таблица 8.12).

Таблица 8.12 - Частота встречаемости показателей течения и исходов травмы при различных вариантах сочетания аллелей rs10920573 гена рецептора аденозина A1

Показатели	CC (N=64)	CT (N=99)	TT (N=34)
Посттравматическая эпилепсия	27/55 (49,1%)	36/86 (41,9%)	15/29 (51,7%)
Вегетативные пароксизмы	11/52 (21,2%)	15/88 (17%)	5/31 (16,1%)
Психомоторное возбуждение	18/51 (35,3%)	30/86 (34,9%)	9/30 (30%)
ШИГ 1-2 балла через 3 мес	9/62 (14,5%)*	26/79 (32,9%)*	11/34 (32,3%)
ШИГ 1-2 балла через 12 мес	4/48 (8,3%)*	11/72 (15,2%)	7/27 (25,9%)*
ШИГ 4-5 баллов через 3 мес	17/62 (27,4%)	29/79 (36,7%)	11/34 (32,4%)
ШИГ 4-5 баллов через 12 мес	30/48 (62,5%)	49/72 (68,1%)	14/27 (51,9%)
Вторичная ишемия	12/61 (19,7%)	15/95 (15,8%)	9/34 (26,5%)
Выраженный отек мозга	17/47 (36,2%)	28/85 (32,9%)	8/27 (29,6%)
Декомпрессивная трепанация	36/64 (56,3%)	49/99 (49,5%)	17/34 (50%)
Гидроцефалия/ВПШ	11/63 (17,5%)	19/99 (19,2%)	8/34 (23,5%)
ПНС	15/59 (25,4%)	32/90 (35,6%)	7/30 (23,3%)
ХНС	1/59 (1,7%)	4/90 (4,4%)	2/30 (6,7%)

*- статистически значимое различие

Также были проанализированы количественные показатели течения тяжелой ЧМТ, такие как длительность ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, продолжительность комы и бессознательного состояния, оценка по CRS-R через 1 и 3 месяца (Таблица 8.13). Среди пациентов с сочетанием аллелей ТТ rs10920573 гена рецептора аденозина A1 была выявлена наибольшая длительность проведения ИВЛ по сравнению с носителями аллелей CC ($p=0,048$) и тенденция к наибольшей длительности ИВЛ по сравнению с носителями аллелей СТ ($p=0,07$), увеличение длительности составило 6-7%.

Таблица 8.13 - Количественные показатели течения тЧМТ при различных вариантах сочетания аллелей rs10920573 гена рецептора аденозина A1

Показатели (Медиана, 10-90 перцентили)	СС (N=64)	СТ (N=99)	ТТ (N=34)
Длительность комы	9 (3-18)	9 (3-21)	10 (4-20)
Длительность БС	16 (3-70)	15 (4-164)	18 (4-210)
Длительность ИВЛ	20 (8-53)*	19 (8-60)	26 (8-44)*
Длительность ВЧГ	4 (0-12)	4 (0-12)	2 (0-15)
Максимальное ВЧД	30 (16-45)	25 (13-47)	30 (15-45)
Длительность нестабильной ГД	5 (0-15)	6 (0-15)	6 (0-23)
Длительность пребывания в ОРИТ	26 (10-76)	27 (12-84)	26 (11-87)
Длительность госпитализации	47 (19-150)	48 (23-172)	48 (26-129)
CRS-R через 1 мес	19 (5-23)	16 (2-23)	14 (2-23)
CRS-R через 3 мес	22 (8-23)	22 (6-23)	19 (0-23)

*- статистически значимое различие

У пациентов с легкой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ (33 человека) также были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей rs10920573 гена ADORA1 представлена в таблице 8.14. Варианты СТ (10 пациентов) и ТТ (5 пациентов) были объединены в одну группу вследствие малого количества пациентов. Различий в частоте встречаемости исследованных показателей среди носителей аллелей СС и СТ/ТТ выявлено не было.

Таблица 8.14 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов легкой и среднетяжелой травмы при различных вариантах сочетания аллелей rs10920573 гена ADORA1

Показатели	СТ/ТТ (N=15)	СС (N=18)	p
Посттравматическая эпилепсия	5/8 (62,5%)	4/10 (40%)	>0,05
Психомоторное возбуждение	5/13 (38,5%)	5/17 (29,4%)	>0,05
Диффузный отек	2/10 (20%)	4/13 (30,8%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 3 мес	8/15 (53,3%)	10/18 (55,5%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 12 мес	12/13 (92,3%)	13/15 (86,7%)	>0,05

8.6 Прогностическое значение однонуклеотидных полиморфизмов гена rs1143634 IL-1B

Полиморфизм rs1143634 гена IL-1B включает в себя три комбинации аллелей: AA, GA и GG. Представленность каждой комбинации аллелей среди славянской и кавказской популяций приведена в таблице 8.15.

Таблица 8.15 - Представленность аллелей AA, GA и GG полиморфизма rs1143634 гена IL-1B в славянской и кавказской популяциях

Аллельные варианты	Славяне (N=195)	Кавказцы (N=35)	p
AA	13 (6,7%)	1 (2,8%)	>>0,05
GA	64 (32,8%)	12 (34,3%)	>>0,05
GG	118 (60,5%)	22 (62,9%)	>>0,05

Из таблицы 8.15 видно, что в исследованной популяции славян и кавказцев чаще встречается комбинация аллелей GG. Частота встречаемости всех сочетаний аллелей не различается среди пациентов двух групп.

Во всей популяции пациентов с тяжелой ЧМТ (197 человек) были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей полиморфизма rs1143634 гена IL-1B представлена в таблице 8.16. Выявлено, что пациенты с сочетанием аллелей GG имели большую частоту развития вегетативных пароксизмов (на 14%), чем совокупная группа пациентов-носителей аллелей AA и GA ($p=0,048$) (Таблица 8.16). Среди пациентов-носителей аллелей GA rs1143634 гена IL-1B выявлена наибольшая частота развития хронических нарушений сознания (до 10%) ($p=0,025$). Вегетативные пароксизмы имели тенденцию к более частому развитию среди носителей аллелей GG (на 10% по сравнению с носителями GA и на 20% по сравнению с носителями AA).

Таблица 8.16 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов травмы при различных вариантах сочетания аллелей rs1143634 гена IL-1B

Показатели	GG (N=117)	GA (N=69)	AA (N=11)
Посттравматическая эпилепсия	48/104 (46,2%)	28/57 (49,1%)	2/9 (22,2%)
Вегетативные пароксизмы	20/93 (21,5%)*	7/60 (11,7%)	0/10 (0%)
Психомоторное возбуждение	32/99 (32,3%)	22/54 (40,7%)	3/9 (33,3%)
ШИГ 1-2 балла через 3 мес	24/116 (20,7%)	19/67 (28,4%)	3/10 (30%)
ШИГ 1-2 балла через 12 мес	11/83 (13,3%)	10/56 (17,9%)	1/8 (12,5%)
ШИГ 4-5 баллов через 3 мес	32/116 (27,6%)	23/67 (34,3%)	2/10 (20%)
ШИГ 4-5 баллов через 12 мес	53/83 (63,9%)	34/56 (60,7%)	6/8 (75%)
Вторичная ишемия	18/112 (16,1%)	16/68 (23,5%)	2/10 (20%)
Выраженный отек мозга	29/93 (31,2%)	20/57 (35,1%)	4/9 (44,4%)
Декомпрессивная трепанация	62/117 (53%)	33/69 (47,8%)	7/11 (63,6%)
Гидроцефалия/ВПШ	21/116 (18,1%)	16/69 (23,2%)	1/11 (9,1%)
ПНС	32/107 (29,9%)	19/60 (31,7%)	3/9 (33,3%)
ХНС	2/107 (1,9%)*	6/60 (10%)*	0/9 (0%)

*- статистически значимое различие

Также были проанализированы количественные показатели течения тяжелой ЧМТ, такие как длительность ИВЛ, ВЧГ, нестабильной гемодинамики, пребывания в ОРИТ, госпитализации, продолжительность комы и бессознательного состояния, оценка по CRS-R через 1 и 3 месяца (таблица 8.17). Среди пациентов с сочетанием аллелей AA rs1143634 гена IL-1B выявлена большая длительность нестабильной гемодинамики (в 1,6 раза) по сравнению с носителями аллелей GG ($p=0,04$).

Таблица 8.17 - Количественные показатели течения тяжелой ЧМТ при различных вариантах сочетания аллелей rs1143634 гена IL-1B

Показатели (Med, 10-90 perc)	GG (N=117)	GA (N=69)	AA (N=11)
Длительность комы	9 (3-18)	10 (3-20)	10 (3-21)
Длительность БС	15 (4-125)	16 (3-149)	17 (2-60)
Длительность ИВЛ	20 (7-53)	21 (8-46)	22 (9-48)
Длительность ВЧГ	4 (0-12)	5 (0-13)	7 (2-10)
Максимальное ВЧД	27 (14-45)	30 (15-50)	30 (19-40)
Длительность нестабильной ГД	5 (0-14)*	6 (0-20)	8 (2-16)*
Длительность пребывания в ОРИТ	26 (10-77)	27 (10-87)	25 (10-59)
Длительность госпитализации	48 (22-157)	48 (22-160)	47 (15-162)
CRS-R через 1 мес	18 (3-23)	15 (3-23)	17 (1-23)
CRS-R через 3 мес	22 (6-23)	19 (3-23)	21 (10-23)

*- статистически значимое различие

У пациентов с легкой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ (33 человека) также были проанализированы показатели течения и исходов. Частота встречаемости показателей течения и исходов травмы при каждом из трех вариантов сочетания аллелей rs1143634 гена IL-1B представлена в таблице 8.18. Варианты AA (3 человека) и GA (7 человек) были объединены в одну группу вследствие малого количества пациентов. Среди пациентов с сочетанием аллелей AA/GA rs1143634 гена IL-1B была выявлена большая частота (на 58%) развития посттравматической эпилепсии ($p=0,049$) (Таблица 8.18).

Таблица 8.18 - Частота встречаемости всех показателей течения и исходов легкой и среднетяжелой травмы при различных вариантах сочетания аллелей rs1143634 гена IL-1B (*- статистически значимое различие)

Показатели	GG (N=23)	AA/GA (N=10)	p
Посттравматическая эпилепсия	3/11 (27,3%)*	6/7 (85,7%)*	0,049
Психомоторное возбуждение	7/20 (35%)	3/9 (33,3%)	>0,05
Диффузный отек	5/18 (27,8%)	1/5 (20%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 3 мес	13/23 (56,5%)	5/10 (50%)	>0,05
ШИГ 5 баллов через 12 мес	18/20 (90%)	7/8 (87,5%)	>0,05

8.7 Резюме по 8 главе

Аллель АПО-Е4 в популяции пациентов с тяжелой ЧМТ ассоциирован с низким риском развития психомоторного возбуждения в остром периоде травмы: значимо по сравнению с носителями Е3 (на 20%) и тенденция по сравнению с носителями Е2 (на 17%).

Аллель СС Cys158Arg гена АПО-Е ассоциирован с низким риском (на 14%), а аллель GA rs1143634 гена IL-1B – с повышенным риском (до 10%) развития хронических нарушений сознания.

Полиморфизм гена рецептора аденозина A1 оказывает влияние на исход тяжелой ЧМТ: аллель СС ассоциирован с низким риском развития плохого исхода через 3 (на 18%) и 12 месяцев (на 18% по сравнению с генотипом ТТ). Генотип ТТ ассоциирован с необходимостью проведения более длительной ИВЛ по сравнению с носителями аллелей СС (на 7%).

Полиморфизм rs1143634 гена IL-1B ассоциирован с риском развития вегетативных пароксизмов среди носителей генотипа GG (на 10% по сравнению с носителями GA и на 20% по сравнению с носителями AA). Генотип AA, в отличие от GG, ассоциирован с большей длительностью нестабильной гемодинамики (в 1,6 раза). Генотипы AA/GA ассоциированы с риском развития посттравматической эпилепсии (на 58%).

ГЛАВА 9 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ

9.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В данный анализ были включены 60 пациентов с тяжелой ЧМТ в возрасте от 18 до 68 лет ($34,5 \pm 14,8$ лет), из них 30 женщин. Закрытая травма выявлена у 38 пациентов (63,3%), открытая проникающая – у 17 пациентов (28,3%). Очаговые ушибы отмечены у 13 пациентов (21,7%), ушибы в сочетании с ДАП - у 3 пациентов (5%), ушибы в сочетании с оболочечными гематомами – у 3 пациентов (5%), ДАП - у 24 пациентов (40%), ДАП в сочетании с оболочечными гематомами - у 6 человек (10%), сдавление оболочечной гематомой – у 9 человек (15%). МРТ было выполнено у 49 пациентов данной выборки. Декомпрессивные трепанации проведены 17 пациентам (28,3%), другие нейрохирургические операции острого периода – 7 пациентам (11,6%).

У всех пациентов проводился забор венозной крови в остром и отдаленном периодах травмы и определение в сыворотке концентраций антител к рецепторам глутамата (NR2-субъединице NMDA-, GluR1-субъединице AMPA- и каинатным) с использованием методики доктора биологических наук, профессора С.А. Дамбиновой (Brain Biomarkers Lab, DeKalb Medical, Decatur, GA, США) [19,191,195]. Всего взято 193 пробы, пригодными к анализу оказались 165 проб, остальные были подвергнуты гемолизу. Из 165 проб концентрации NR2A/2B были определены в 162 пробах (60 пациентов), концентрации AMPAab - в 68 пробах (31 пациент) и KARab - в 116 пробах (41 пациент). Использовался метод иммунофлюоресцентного анализа (ИФЛА). Верхней границей нормы концентрации в плазме крови считали следующие величины: для антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора (NR2ab) – 1,1 нг/мл, для антител к AMPA пептиду (AMPAab) – 0,44 нг/мл, для антител к каинатному рецептору (KARab) – 1,22 нг/мл.

9.2 Посуточный анализ уровней антител к глутаматным рецепторам

Проанализированы средние уровни NR2ab в динамике с 1 по 30 сутки (12 точек исследования) и в подостром периоде (с 31 по 80 сутки) у пациентов с тяжелой ЧМТ. Количество пациентов в каждой точке варьировало от 8 до 18 человек, всего 159 исследований. На 1-2 сутки проведено 14 исследований крови, на 3-и – 15, на 4-е – 18, на 5-е – 11, на 6-е – 9, на 7-е – 9, на 8-е – 8, на 9-е – 14, на 10-е – 12, на 11-е – 8, на 12-15-е – 12, на 16-30-е – 18, 31-80-е сутки - 11. Результаты анализа представлены в виде блок-схемы на рисунке 9.1.

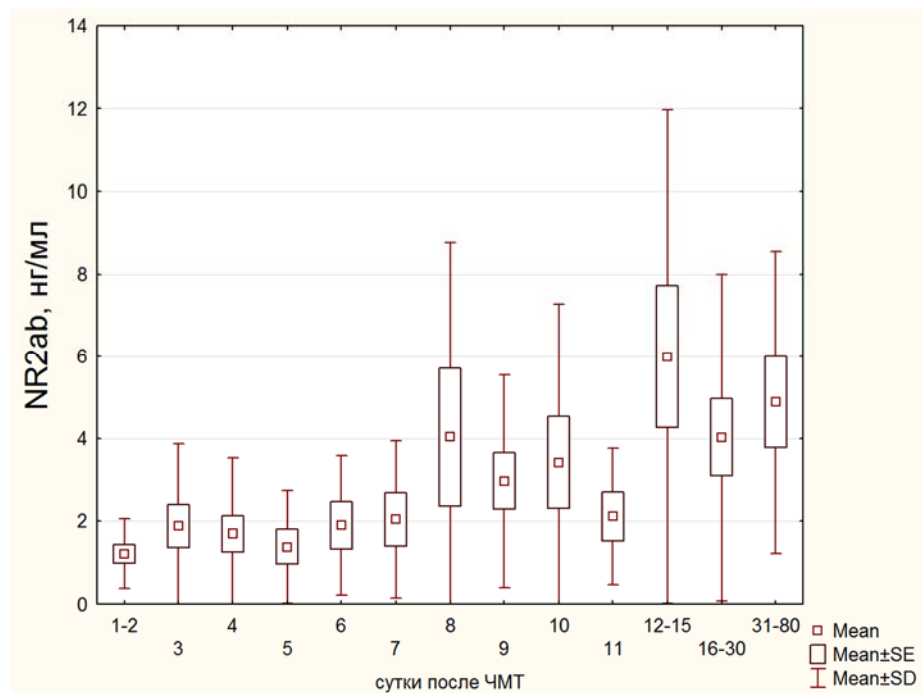


Рисунок 9.1 - Динамика средних уровней NR2ab в течение острого и подострого периодов ЧМТ

Показано, что уровни NR2ab имели два пика повышения: к концу первой недели (8 сутки) и к концу второй недели (12-15 сутки). Уровни NR2ab к концу первой недели (7-9 сутки) ($3,38 \pm 3,53$ нг/мл) были значительно выше (в 2 раза), чем в первые 6 суток ($1,61 \pm 1,59$ нг/мл) после тяжелой ЧМТ ($p=0,02$). Уровни NR2ab к концу второй недели ($6,0 \pm 5,9$ нг/мл) были также значительно выше их уровней в первые 6 суток ($1,61 \pm 1,59$ нг/мл) после тяжелой ЧМТ ($p=0,003$).

Проанализированы средние уровни NR2ab в динамике с 1 по 30 сутки у пациентов с ЧМТ. Всего было выбрано 5 периодов: за 1-3 сутки (29 исследований), 4-6 сутки (39 исследований), 7-9 сутки (31 исследование), 10-14 сутки (30

исследований), 15-80 сутки (33 исследования). Средние уровни NR2ab за каждый период представлена на рисунке 9.2 в виде блок-схемы.

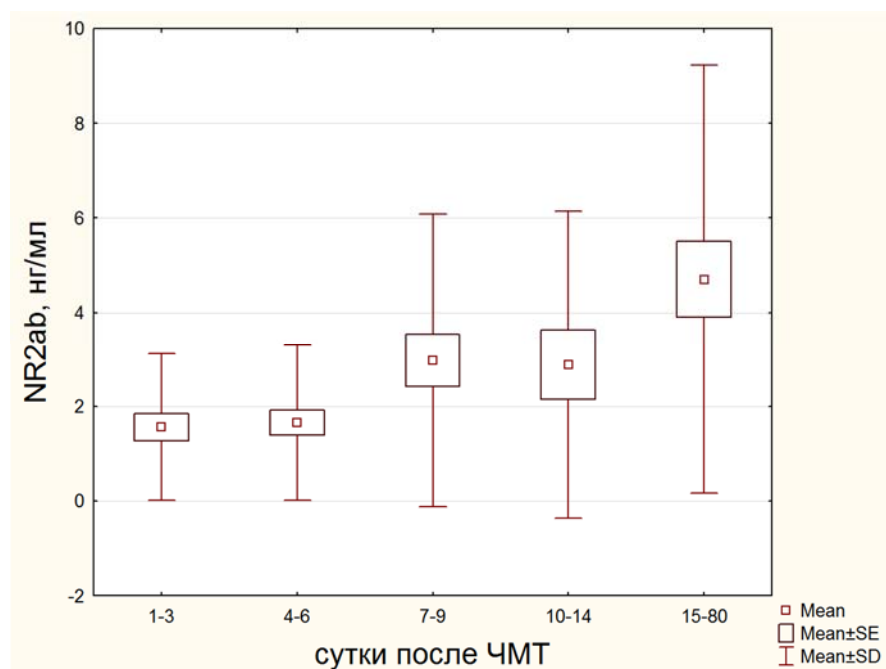


Рисунок 9.2 - Средние уровни биомаркера NR2ab за периоды 1-3 сутки, 4-6 сутки, 7-9 сутки, 10-14 сутки, 15-80 сутки после ЧМТ

В результате статистического анализа было выявлено, что уровни NR2ab в первые 6 суток и на 7-9 сутки значимо ниже уровней на 15-80 сутки ($p=0,0002$ и $p=0,0008$). Далее проводился анализ возможного влияния различных факторов на уровни данных биомаркеров.

Проанализированы средние уровни AMPAab в динамике с 1 по 30 сутки у пациентов с ЧМТ. Всего было выбрано 5 точек исследования: за 1-3 сутки (14 исследований), 4-6 сутки (21 исследование), 7-9 сутки (14 исследований), 10-14 сутки (11 исследований), 15-30 сутки (7 исследований), всего 67 исследований. Результаты анализа представлены в виде блок-схемы на рисунке 9.3.

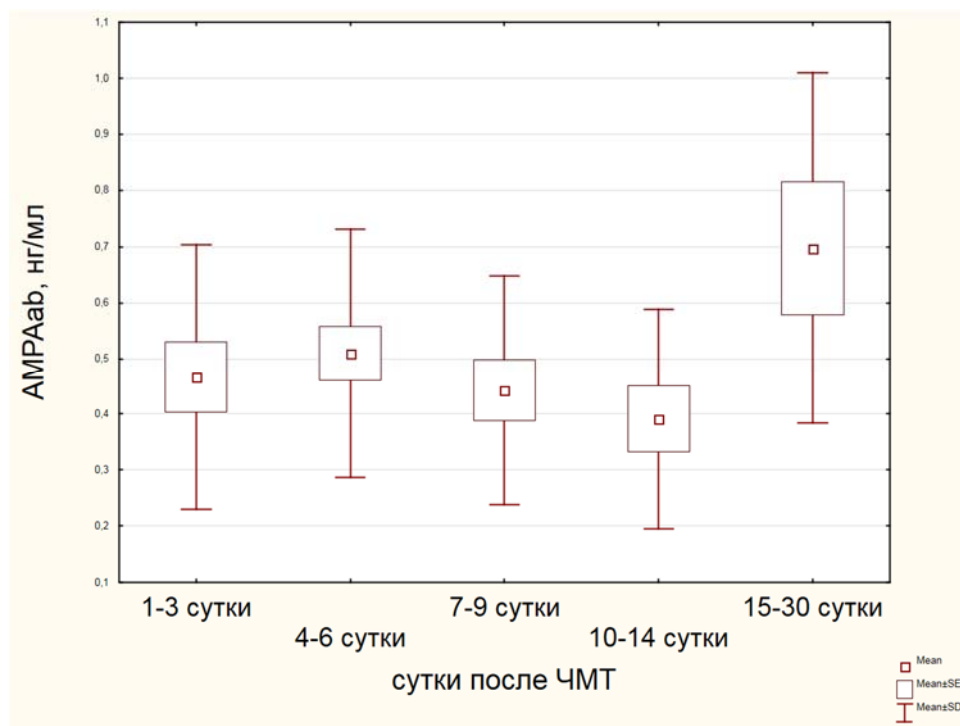


Рисунок 9.3 - Динамика средних уровней АМРАаб в остром периоде тяжелой ЧМТ за 1-3 сутки, 4-6 сутки, 7-9 сутки, 10-14 сутки, 15-30 сутки

Показано, что максимальное повышение АМРАаб отмечалось, главным образом, после второй недели травмы (с 15 по 30 сутки). Уровни АМРАаб на 3-4 неделе травмы ($0,7 \pm 0,31$ нг/мл) были выше, чем в первые две недели после тяжелой ЧМТ, однако, статистически значимо выше были только по сравнению с обследованиями, проведенными на 10-14 сутки ($0,39 \pm 0,2$ нг/мл) ($p=0,01$).

Проанализированы средние уровни KARab в динамике с 1 по 30 сутки и в подостром периоде (с 31 по 80 сутки) у пациентов с ЧМТ. Всего было выбрано 7 точек исследования: за 1-3 сутки (19 исследований), 4-6 сутки (23 исследования), 7-9 сутки (22 исследования), 10-14 сутки (23 исследования), 15-21 сутки (9 исследований), 22-30 сутки (6 исследований), 31-80 сутки (12 исследований). Количество исследований в каждой точке варьировало от 6 до 23, всего 114 исследований. Результаты анализа представлены в виде блок-схемы на рисунке 9.4.

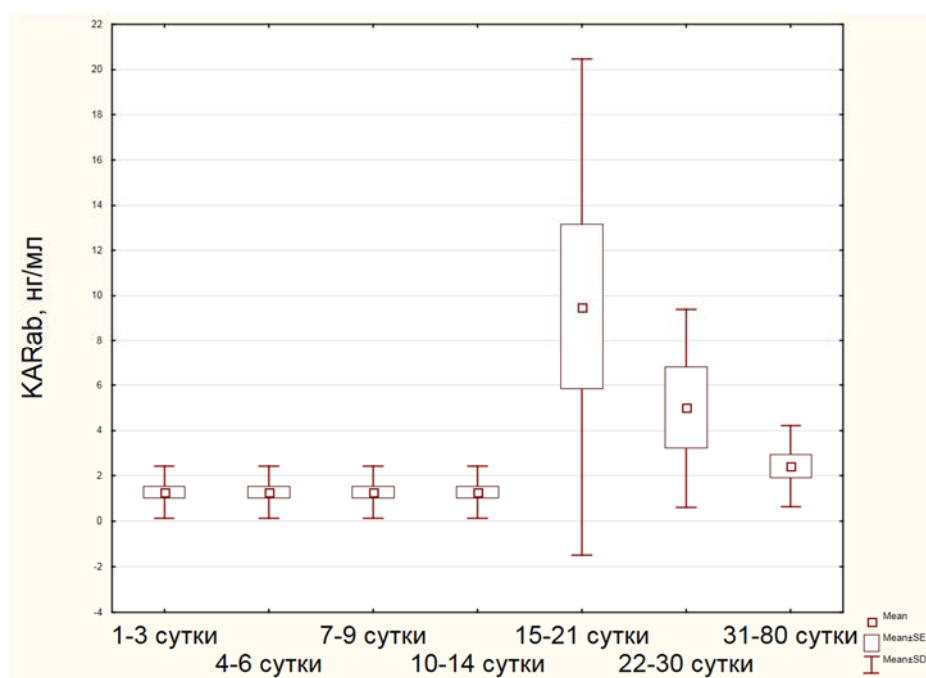


Рисунок 9.4 - Динамика средних уровней KARab в остром периоде тЧМТ за 1-3 сутки (N=19), 4-6 сутки (N=23), 7-9 сутки (N=22), 10-14 сутки (N=23), 15-21 сутки (N=9), 22-30 сутки (N=6), 31-80 сутки (N=12)

Показано, что уровни KARab повышались, главным образом, на третьей неделе травмы (с 15 по 21 сутки). Уровни KARab на 3-й неделе травмы ($9,5 \pm 10,9$ нг/мл) были значимо выше, чем в 1-3 ($1,27 \pm 1,14$ нг/мл), 4-6 ($1,56 \pm 1,48$ нг/мл), 7-9 ($5,34 \pm 5,46$ нг/мл), и 10-14 ($4,09 \pm 4,78$ нг/мл) сутки после тЧМТ ($p=0,0046$). Начиная с 4-й недели уровни KARab постепенно снижались и после одного месяца уже не отличались от уровней в первые две недели после травмы. На 4-й неделе (22-30 сутки) травмы уровни KARab ($5 \pm 4,39$ нг/мл) были значимо выше, чем в 1-3, 4-6, 7-9, и 10-14 сутки после тяжелой ЧМТ ($p=0,0035$).

9.3 Клиническая форма ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам

Проанализированы уровни NR2ab у пациентов с ушибами мозга (N=17), ДАП (N=31) и сдавлением мозга внутримeningeальными оболочечными гематомами (N=20) в первые 6 суток после тяжелой ЧМТ. Наиболее высокие уровни NR2ab в первую неделю были выявлены у пациентов со сдавлением мозга и составили $2,91 \pm 2,97$ нг/мл, что в 2,2 раза больше, чем у пациентов с ДАП ($1,3 \pm 1,6$ нг/мл) ($p=0,008$) и у пациентов с ушибами мозга ($1,33 \pm 0,96$ нг/мл) ($p=0,03$). Однако, у пациентов с

оболочечными гематомами отмечалась более тяжелая травма по минимальной ШКТГ, чем у пациентов с ДАП ($p=0,02$) и ушибами мозга ($p=0,03$) (Рисунок 9.5).

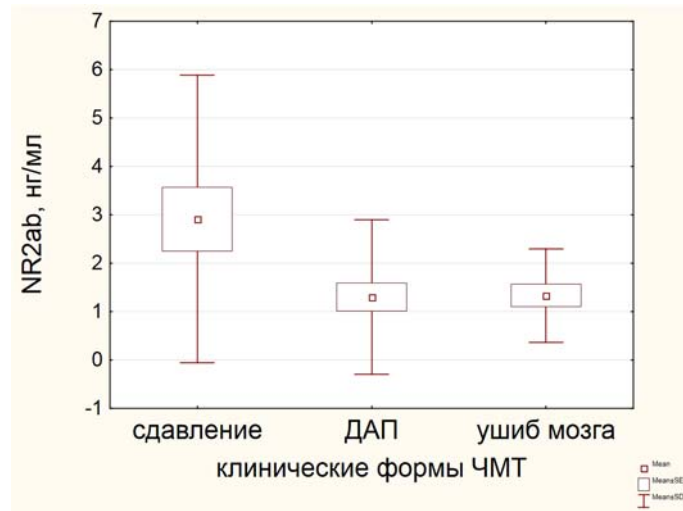


Рисунок 9.5 - Уровни NR2ab в первую неделю после ЧМТ у пациентов с ушибами мозга, ДАП и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами

Проанализированы уровни NR2ab у пациентов с ушибами мозга ($N=18$), ДАП ($N=23$) и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами ($N=20$) на 7-14 сутки после тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.6).

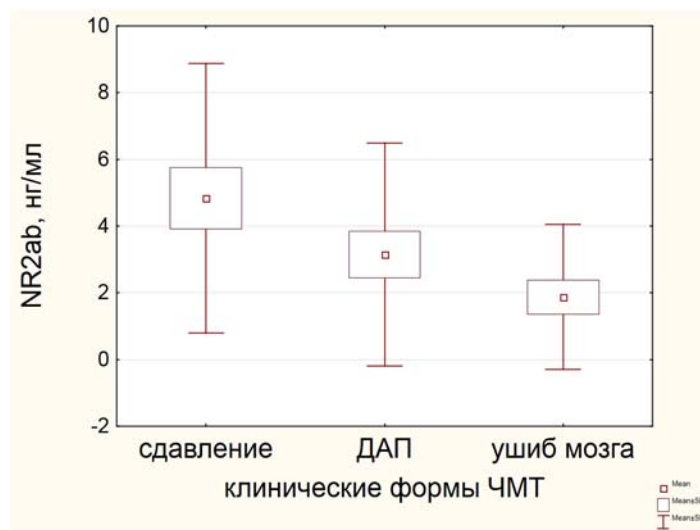


Рисунок 9.6 - Уровни NR2ab во вторую неделю после ЧМТ у пациентов с ушибами мозга, ДАП и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами: 1- сдавление мозга, 2- изолированное ДАП, 3 – ушибы мозга

Сохранилась тенденция к более высоким уровням NR2ab у пациентов со сдавлением мозга ($4,84 \pm 4,04$ нг/мл), чем у пациентов с ДАП ($3,15 \pm 3,34$ нг/мл) ($p=0,35$) и у пациентов с ушибами мозга ($1,88 \pm 2,17$ нг/мл) ($p=0,07$). У пациентов с

ДАП уровни NR2ab были несколько выше, чем при ушибах мозга ($p=0,08$). У пациентов с ушибами мозга уровни NR2ab на второй неделе после травмы соответствовали его уровням на первой. Сохранилась большая тяжесть травмы у пациентов с оболочечными гематомами по минимальной ШКТ ($p=0,02$).

Проанализированы уровни NR2ab у пациентов с ушибами мозга ($N=2$), ДАП ($N=13$) и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами ($N=18$) на 15-30 сутки после тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.7). Пациенты с ДАП и ушибами мозга были объединены ввиду малой численности групп. В период от двух недель до одного месяца также сохранялась тенденция к более высоким уровням NR2ab у пациентов со сдавлением мозга ($6,21 \pm 5,32$ нг/мл), чем у пациентов с ДАП и ушибами мозга ($2,98 \pm 2,69$ нг/мл) ($p=0,05$), хотя в данной выборке тяжесть травмы по ШКТ была одинаковой в обеих группах.

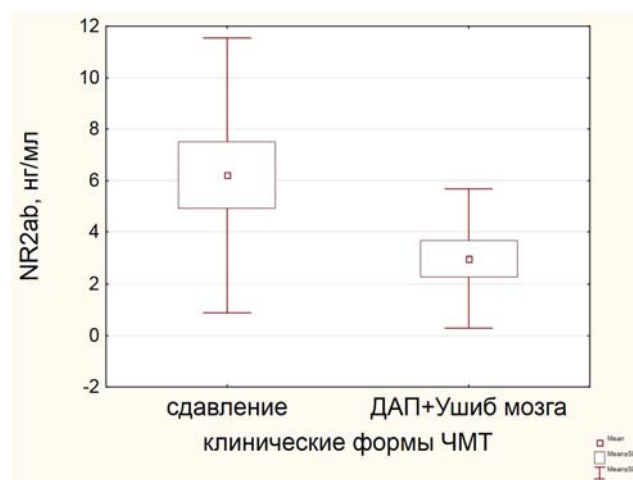


Рисунок 9.7 - Уровни NR2ab у пациентов с ушибами мозга, ДАП и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами за период от двух недель до одного месяца после тяжелой ЧМТ

Проанализированы уровни AMPAab у пациентов с тремя основными клиническими формами тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.8). Поскольку уровни AMPAab не изменяются в первые 2 недели травмы, были проанализированы образцы крови, взятые в период с 1 по 14 сутки (всего 60 исследований) после тяжелой ЧМТ: с ушибами мозга ($N=12$), ДАП ($N=40$) и сдавлением мозга внутримозжечковыми оболочечными гематомами ($N=8$). Наиболее низкие уровни AMPAab в первые две недели после травмы были выявлены у пациентов с ушибами мозга и составили $0,33 \pm 0,26$ нг/мл, что в 1,5 раза меньше, чем у пациентов с ДАП ($0,5 \pm 0,2$ нг/мл)

($p=0,01$) и у пациентов со сдавлением мозга ($0,49\pm0,19$ нг/мл) ($p=0,03$). По тяжести травмы данные группы пациентов не различались между собой.

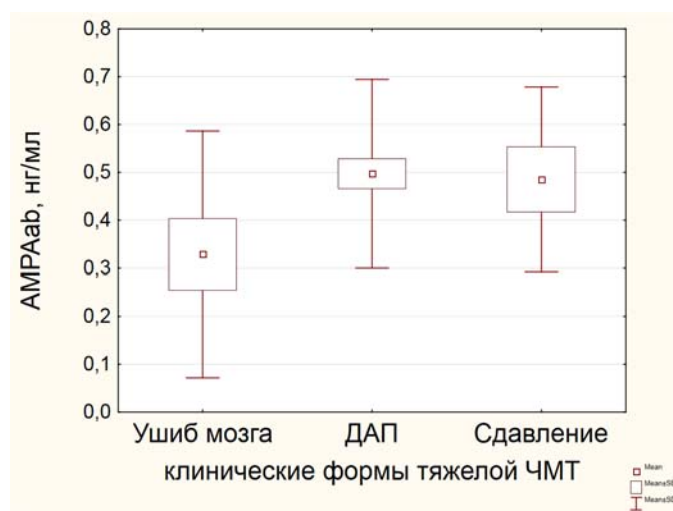


Рисунок 9.8 - Уровни биомаркера AMPAab у пациентов с ушибами мозга, ДАП и сдавлением мозга внутричерепными оболочечными гематомами в первые две недели после тяжелой ЧМТ

Проанализированы уровни KARab у пациентов с тремя основными клиническими формами тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.9).

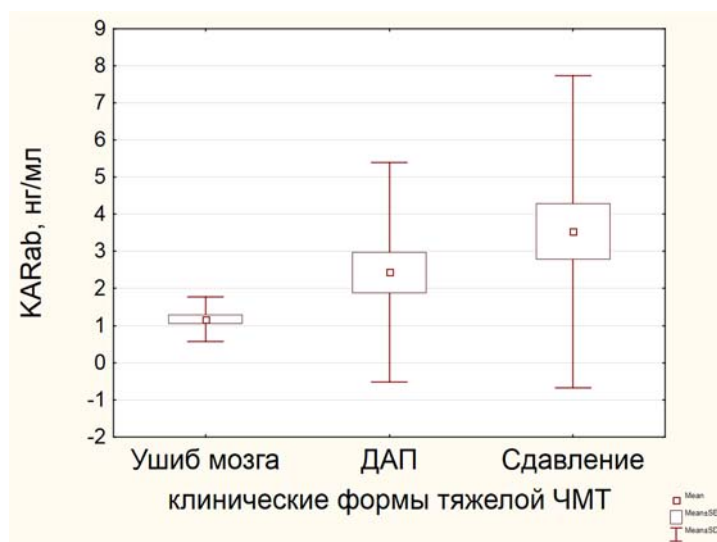


Рисунок 9.9 - Уровни биомаркера KARab у пациентов с ушибами мозга, ДАП и сдавлением мозга внутричерепными оболочечными гематомами в первые две недели после тяжелой ЧМТ

Поскольку уровни KARab не изменяются в первые 2 недели травмы, были проанализированы образцы крови, взятые в период с 1 по 14 сутки (всего 86

исследований) после тяжелой ЧМТ: с ушибами мозга (N=25), ДАП (N=30) и сдавлением мозга внутричерепными оболочечными гематомами (N=31). Наиболее низкие уровни KARab в первые две недели после травмы были выявлены у пациентов с ушибами мозга и составили $1,18 \pm 0,59$ нг/мл, что в 2 раза меньше, чем у пациентов с ДАП ($2,44 \pm 2,95$ нг/мл) ($p > 0,05$) и в 3 раза меньше, чем у пациентов со сдавлением мозга ($3,53 \pm 4,2$ нг/мл) ($p = 0,003$). По тяжести травмы при оценке по ШКГ в данной выборке пациенты с ушибами мозга не отличались от пациентов со сдавлением мозга.

9.4 Вторичное повреждение мозга при тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам

Поскольку маркер NR2ab чувствителен к процессам ишемии/гипоксии, а для сдавления головного мозга характерно развитие смещения срединных структур с формированием вторичной ишемии полушарий, был проведен анализ уровней данного маркера при наличии выраженного смещения срединных структур (≥ 10 мм) и вторичной ишемии мозга, подтвержденной данными КТ/МРТ. Так, у 8 из 20 (40%) пациентов со сдавлениями мозга отмечалось выраженное смещение срединных структур, тогда как среди пациентов с ушибами мозга его доля составила 11,8%, при изолированном ДАП вовсе не отмечалось. Вторичная ишемия отмечалась у 5 пациентов со сдавлением мозга (25%), у 3 пациентов с ушибами мозга (17%) и у 1 пациента с ДАП (3,2%).

В анализ включены исследования крови, которые были проведены в первые шесть суток после травмы (N=68). Среди них при отсутствии смещения срединных структур - 43 исследования, при смещении до 10 мм - 14 исследования и при смещении более 10 мм включительно – 11 исследований. Уровни маркера NR2ab были несколько выше среди пациентов последней группы, однако статистически не различались (Рисунок 9.10А). Вторичная ишемия в остром периоде развилась у 12 пациентов (17,6%). При сравнительном анализе уровень маркера NR2ab в первую неделю среди пациентов со вторичной ишемией составил $2,82 \pm 2,07$ нг/мл, что в 2 раза выше, чем у остальных пациентов ($1,35 \pm 1,35$ нг/мл) ($p = 0,005$) (Рисунок 9.10Б).

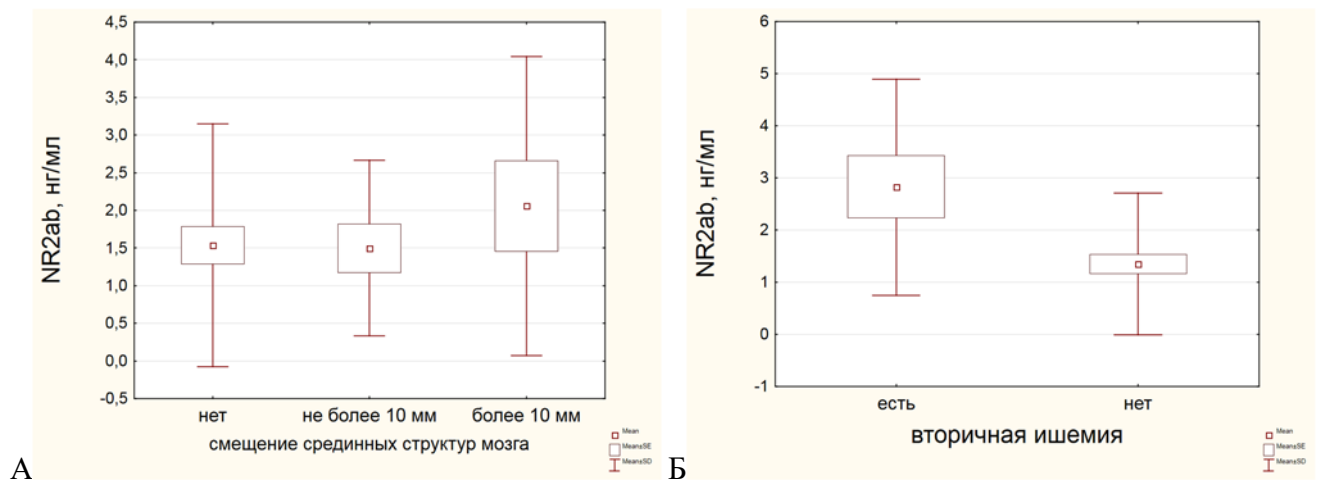


Рисунок 9.10 - Уровни NR2ab в первую неделю после тяжелой ЧМТ у пациентов со смещением срединных структур мозга (А) и у пациентов с развившейся вторичной ишемией мозга (Б)

Также был проведен анализ уровней маркеров AMPAab и KARab в первую неделю ЧМТ при различной степени смещения срединных структур и развитии вторичной ишемии мозга, подтвержденной данными КТ/МРТ. AMPAab были проанализированы у 21 пациента (35 исследований), KARab – у 30 пациентов (42 исследования).

При отсутствии смещения срединных структур выполнено 26 исследований AMPAab и 25 исследований KARab, при смещении до 10 мм (3-8 мм) - 6 исследований AMPAab и 10 исследований KARab и при смещении более 10 мм включительно (10-21 мм) – 7 исследований AMPAab и 10 исследований KARab.

Уровни маркера AMPAab были значительно (в 2,8-3 раза) выше среди пациентов, перенесших выраженную латеральную дислокацию ($1,39 \pm 0,5$ нг/мл) (Рисунок 9.11А), чем среди пациентов без дислокации ($0,5 \pm 0,24$ нг/мл) ($p=0,009$) или с умеренной дислокацией ($0,44 \pm 0,17$ нг/мл) ($p=0,002$).

Уровни маркера KARab были значительно (в 1,4-1,8 раза) выше среди пациентов, перенесших выраженную латеральную дислокацию ($2,2 \pm 2$ нг/мл) (рис. 9.11Б), чем среди пациентов без дислокации ($1,52 \pm 1,69$ нг/мл) ($p=0,02$) или с умеренной дислокацией ($1,24 \pm 0,42$ нг/мл) ($p=0,07$, тенденция).

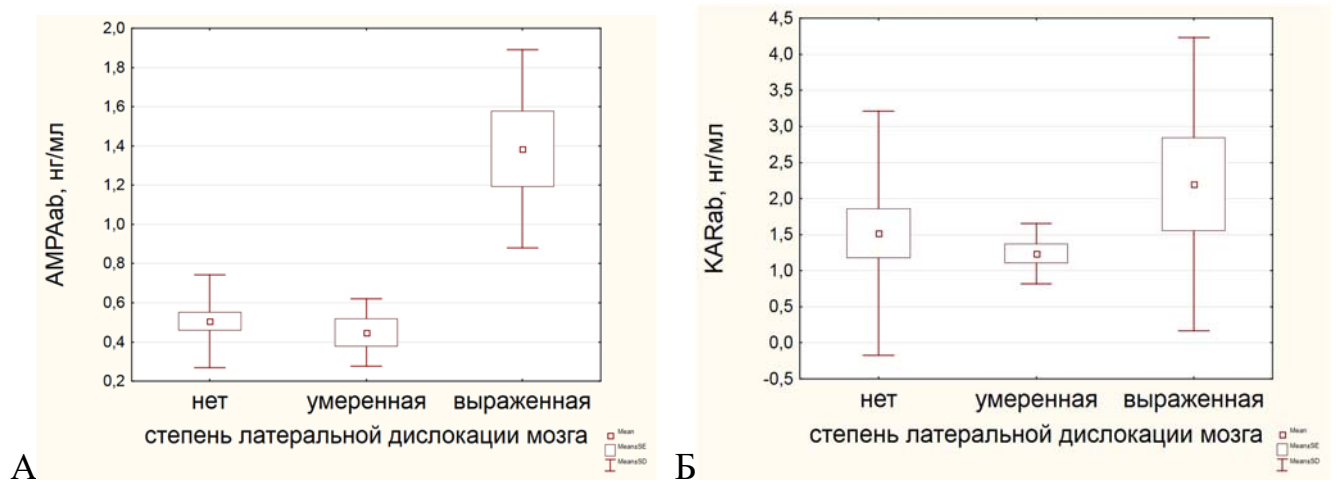


Рисунок 9.11 - Уровни AMPAab (А) и KARab (Б) в первую неделю после тяжелой ЧМТ у пациентов с различной степенью смещения срединных структур мозга

При развитии вторичной ишемии мозга выполнено 2 исследования AMPAab и 9 исследований KARab, при отсутствии развития ишемии - 31 исследование KARab. Соответственно, AMPAab были исключены из данного анализа. Уровни KARab не отличались среди пациентов с наличием и отсутствием развившейся вторичной ишемии мозга.

9.5 Декомпрессивные трепанации при тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам

На уровни биомаркеров также могли повлиять проводимые в остром периоде травмы нейрохирургические вмешательства, в частности декомпрессивные трепанации черепа. Из 60 пациентов, включенных в исследования биомаркеров крови, у 17 были проведены декомпрессивные трепанации в остром периоде травмы, из них 10 пациентов подверглись хирургическому вмешательству в отделении нейротравмы НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. У 9 из них заборы крови были проведены до и после операции на 2-4 и 8-10 сутки, однако у одного пациента дооперационная проба крови была с гемолизом, поэтому в последующем анализе учитывались данные 8 пациентов (Рисунок 9.12). В контрольную группы были включены 25 пациентов, которые не подвергались нейрохирургическому лечению, у которых заборы крови проводились на 2-4 и 8-10 сутки после тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.12). Из рисунка видно, что уровень биомаркера NR2ab незначительно повышается после операции, однако это повышение совпадает с аналогичным повышением с течением времени его уровня

и у пациентов, которым нейрохирургическое вмешательство в виде декомпрессивной трепанации не проводилось ($p > 0,5$).

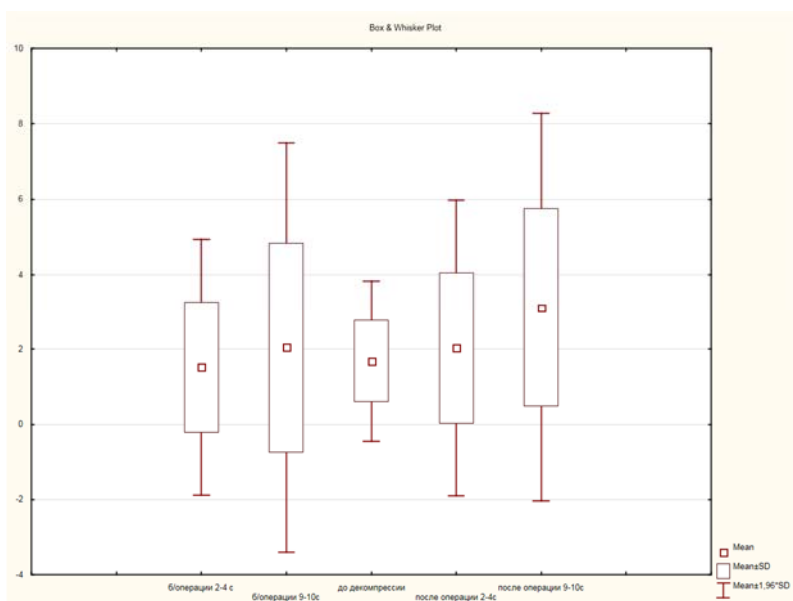


Рисунок 9.12 - Уровни маркера NR2ab у пациентов с тяжелой ЧМТ до и после декомпрессивной трепанации и контрольной группе

Биомаркеры AMPAab и KARab не исследовались в данном разделе ввиду малой численности пациентов (2 и 4 соответственно), у которых они были выполнены до и после декомпрессивной операции.

9.6 Исходы тяжелой ЧМТ и уровни антител к глутаматным рецепторам

В анализе принимали участие 59 пациентов с известными исходами по ШИГ через 3 месяца после тяжелой ЧМТ. Проведен сравнительный анализ уровней биомаркеров NR2ab, AMPAab и KARab в первую неделю после травмы при трех вариантах исходов по ШИГ (Рисунок 9.13).

При анализе NR2ab неблагоприятный исход (1-2 балла) сформировался у 18 пациентов, удовлетворительный – у 22 пациентов и хороший (4-5 баллов) – у 19 пациентов. Были отмечены более высокие уровни маркера у пациентов с плохими исходами, однако различия между группами с разными исходами не достигли статистической значимости ($p=0,08$ и $0,17$).

При анализе AMPAab неблагоприятный исход (1-2 балла) сформировался у 7 пациентов, удовлетворительный – у 16 пациентов и хороший (4-5 баллов) – у 12

пациентов. Различий уровней данного биомаркера между группами с разными исходами выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе KARab неблагоприятный исход (ШИГ 1-2 балла) сформировался у 18 пациентов, удовлетворительный (ШИГ 3 балла) – у 9 пациентов и хороший (ШИГ 4-5 баллов) – у 14 пациентов. Были отмечены более высокие уровни KARab в первую неделю у пациентов с плохими исходами ($2,02 \pm 1,85$ нг/мл) по ШИГ через 3 месяца после травмы, чем у пациентов с умеренной инвалидизацией ($0,88 \pm 0,44$ нг/мл) ($p = 0,006$) и хорошим восстановлением ($1,0 \pm 0,25$ нг/мл) ($p = 0,004$) (Рисунок 9.13).

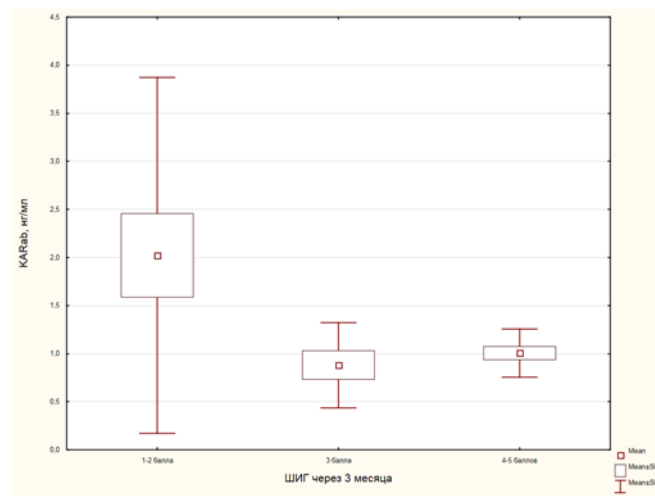


Рисунок 9.13 - Уровни маркера KARab в первую неделю после травмы при трех вариантах исходов по ШИГ через 3 месяца после тяжелой ЧМТ

9.7 Анатомические факторы и уровни антител к глутаматным рецепторам

По представлениям разработчика биомаркеров повреждения мозга на основе антител к различным подтипам глутаматных рецепторов проф. Дамбиновой С.А. у каждого подтипа рецепторов в мозге существует своя специфическая локализация. Так, рецепторы NMDA локализуются преимущественно в коре, AMPA – в подкорковых структурах, а каинатные – в стволе головного мозга. В соответствии с этими данными, был проведен дополнительный анализ влияния локализации травматических повреждений на уровни биомаркеров крови в остром периоде.

У пациентов с наличием и отсутствием повреждений ствола мозга по данным КТ и МРТ уровни маркеров NR2ab, AMPAab и KARab не отличались.

Были проанализированы уровни биомаркеров NR2ab, AMPAab и KARab при наличии и отсутствии повреждения базальных ядер (бледного шара, скорлупы и

хвостатого ядра) по данным МРТ (Рисунок 9.14). Для биомаркеров NR2ab и AMPAab различий между группами выявлено не было. При анализе KARab отсутствие повреждения базальных ядер отмечалось у 10 пациентов, одностороннее повреждение – у 7 пациентов и двустороннее – у 8 пациентов. При двусторонних повреждениях базальных ядер уровни KARab ($2,79 \pm 2,5$ нг/мл) были значительно выше (в 2,3-3 раза), чем при одностороннем повреждении ($0,93 \pm 0,35$ нг/мл) ($p=0,02$) и при интактных базальных ядрах ($1,2 \pm 0,72$ нг/мл) ($p=0,06$, тенденция). Тяжесть травмы по ШКГ при поступлении была значительно выше у пациентов с двусторонним повреждением базальных ядер, чем у пациентов с односторонним повреждением ($p=0,04$) или интактными базальными ядрами ($p=0,0007$).

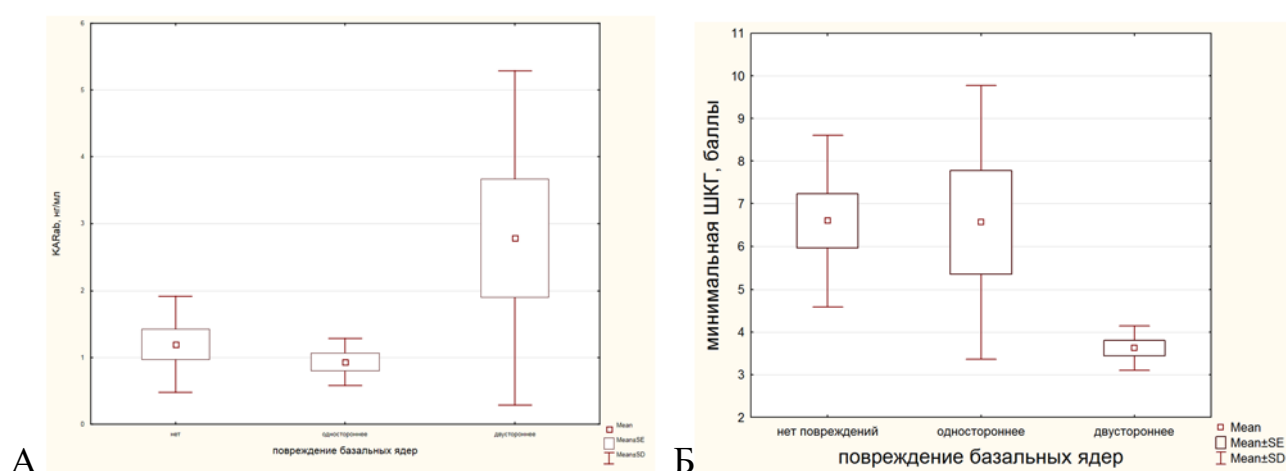


Рисунок 9.14 - Уровни маркера KARab в первую неделю после травмы при наличии и отсутствии повреждений базальных ядер (А). Тяжесть травмы по ШКГ у пациентов с различной степенью повреждения базальных ядер (Б)

Были проанализированы уровни биомаркеров NR2ab, AMPAab и KARab при наличии и отсутствии повреждения таламуса. В оценке уровней NR2ab участвовали 16 пациентов без повреждения ствола (1 группа), 20 пациентов с односторонним повреждением таламуса (2 группа) и 14 пациентов с двусторонним повреждением таламуса (3 группа). Выявлено постепенное повышение уровней NR2ab от 1-й к 3-й группе. Причем, между 1-й ($0,96 \pm 0,7$ нг/мл) и 3-й ($1,59 \pm 0,96$ нг/мл) группами различия уровней NR2ab достигли статистической значимости: в последней группе уровни маркера были в 1,5 раза выше ($p=0,01$) (Рисунок 9.15А). Однако, тяжесть травмы при оценке по минимальной ШКГ в этой группе также отличалась от

группы без повреждений таламуса ($p=0,03$), что, вероятно, объясняет полученные различия (Рисунок 9.15Б).

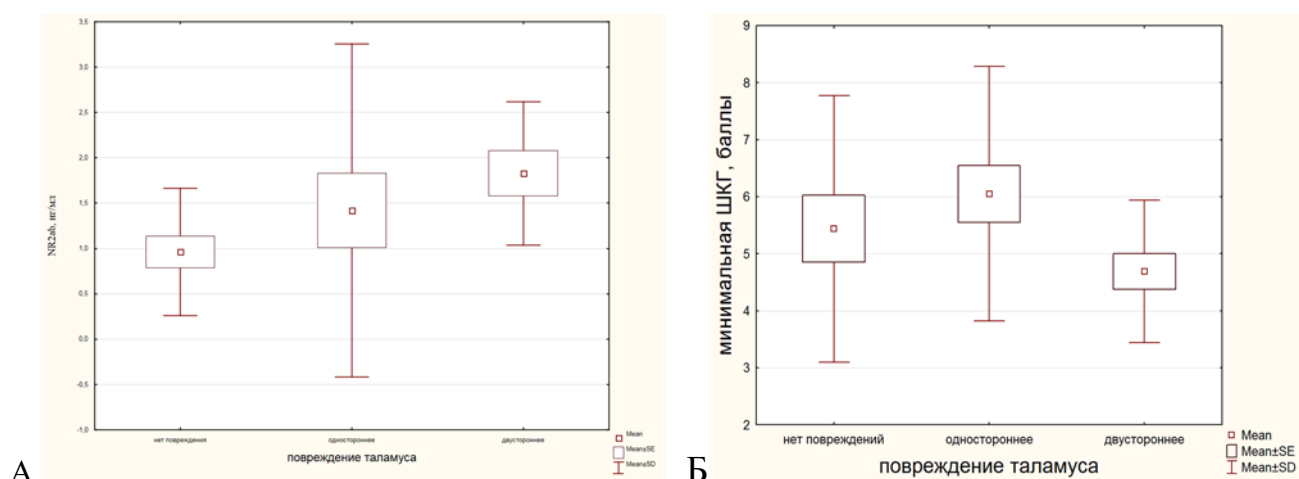


Рисунок 9.15 - Уровни маркеров NR2ab (А) в первую неделю после травмы при наличии и отсутствии повреждений таламуса. Тяжесть травмы по минимальной ШКГ у пациентов с различной степенью повреждения базальных ядер (Б)

В оценке уровней KARab участвовали 8 пациентов без повреждения таламуса (1 группа), 8 пациентов с односторонним повреждением таламуса (2 группа) и 9 пациентов с двусторонним повреждением таламуса (3 группа). Выявлено, что двустороннее повреждение таламуса ассоциировано с более высокими (в 3 раза) значениями маркера ($2,86 \pm 2,31$ нг/мл), чем одностороннее ($0,93 \pm 0,21$ нг/мл) ($p=0,007$) или интактные таламусы ($0,95 \pm 0,34$ нг/мл) ($p=0,007$) (Рисунок 9.16). По тяжести травмы группы не отличались между собой.

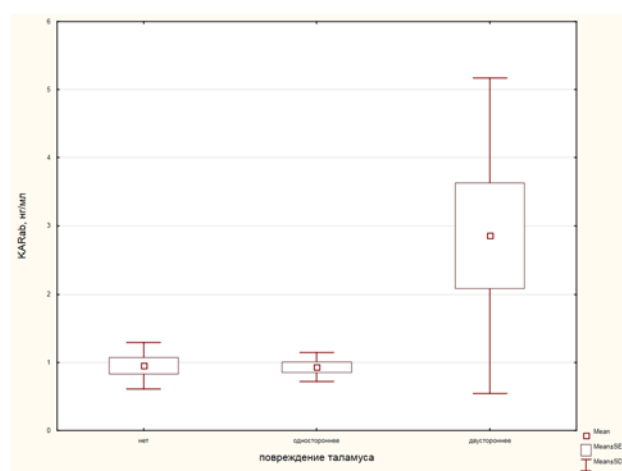


Рисунок 9.16 - Уровни маркеров и KARab в первую неделю после травмы при наличии и отсутствии повреждений таламуса

Далее был проведен сравнительный анализ уровней биомаркеров повреждения мозга при различных видах и количестве ушибов. Менее тяжелые

ушибы мозга (1-2 вида) сопровождалось значительно меньшим повышением уровней биомаркера NR2ab по сравнению с ушибами тяжелой степени (3-4 вида по классификации КТ) ($p=0,03$) и изолированным ДАП ($p=0,0098$) (Рисунок 9.17А). Уровни NR2ab при ушибах мозга 3-4 вида соответствовали его уровням при изолированном ДАП. Причем, количество ушибов мозга не оказывало влияния на уровни маркера NR2ab. Так, его уровни у пациентов с одним ушибом мозга ($N=8$) были схожими с уровнями у пациентов с двумя-тремя ушибами мозга ($N=18$) ($p=0,39$) и с изолированным ДАП ($p=0,73$) (Рисунок 9.17Б). Для анализа маркеров АМРАб и KARab было недостаточно численности группы.

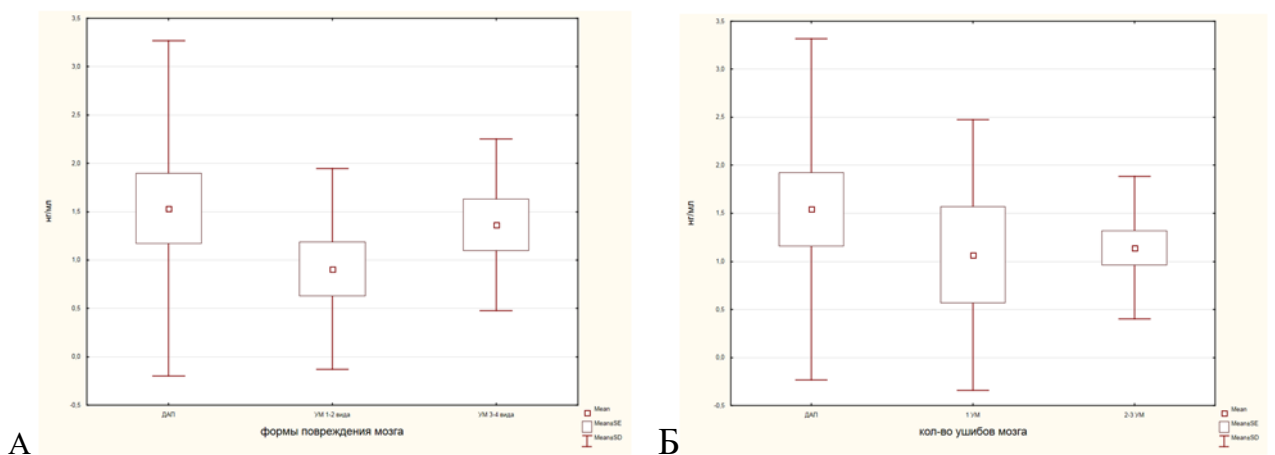


Рисунок 9.17 - Уровни маркера NR2ab в первую неделю после травмы при ушибах мозга (УМ) разной степени тяжести (А) и разном количестве ушибов (Б)

9.8 Синдромы нейромедиаторной дисфункции и уровни антител к глутаматным рецепторам

Были проанализированы уровни маркера NR2ab в первую неделю после травмы у 55 пациентов с тремя основными клиническими синдромами нейромедиаторной дисфункции: СГИ ($N=7$), СГН ($N=31$) и СХН ($N=17$). Наиболее высокие уровни маркера NR2ab были отмечены у пациентов с СГИ, однако различия не достигли степени статистической значимости ввиду малой численности группы с СГИ. Пациенты с СГН имели более высокие уровни NR2ab, чем пациенты с СХН (тенденция, $p=0,05$) (Рисунок 9.18А).

Также проанализированы уровни маркера АМРАб в первую неделю после травмы у 29 пациентов с тремя основными клиническими синдромами

нейромедиаторной дисфункции: СГИ (N=4), СГН (N=14) и СХН (N=11). Наиболее высокие уровни маркера AMPAab, также как и NR2ab, были отмечены у пациентов с СГИ, однако различия не достигли степени статистической значимости ввиду малой численности группы с СГИ ($p \gg 0,05$). Пациенты с СГН имели несколько более высокие уровни AMPAab, чем пациенты с СХН ($p \gg 0,05$) (Рисунок 9.18Б).

Также проанализированы уровни маркера KARab в первую неделю после травмы у 32 пациентов с тремя основными клиническими синдромами нейромедиаторной дисфункции: СГИ (N=3), СГН (N=18) и СХН (N=11). Уровни маркера KARab в первую неделю были примерно одинаковыми при трех синдромах нейромедиаторной дисфункции, незначительно ниже при СХН ($p \gg 0,05$) (Рисунок 9.18В).

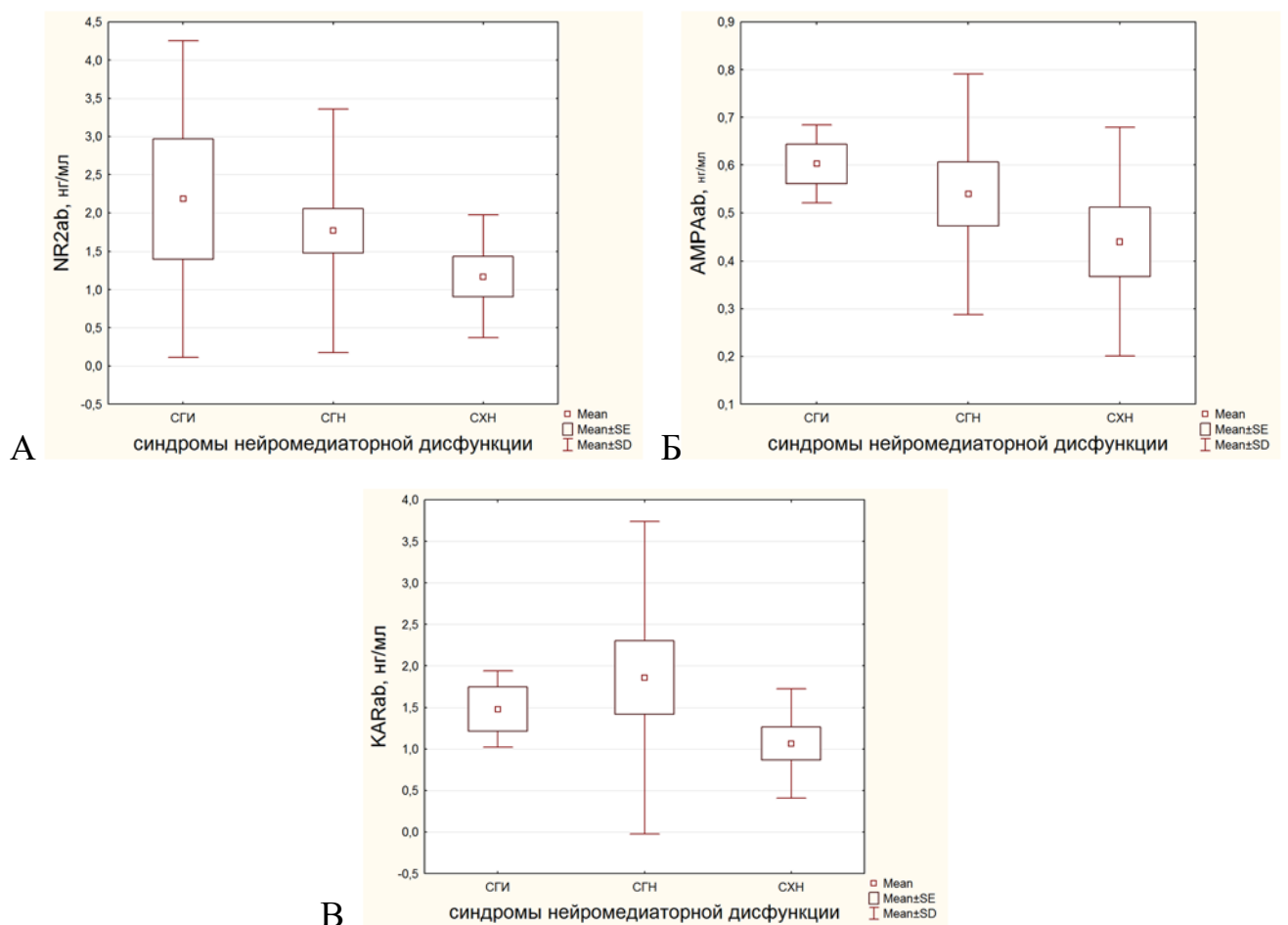


Рисунок 9.18 - Уровни маркеров NR2ab (А), AMPAab (Б) и KARab (В) в первую неделю после травмы у пациентов с тремя основными клиническими синдромами нейромедиаторной дисфункции. СГИ – синдромом глутаматергической избыточности, СГН – синдромом глутаматергической недостаточности, СХН – синдромом холинергической недостаточности

9.9 Пароксизмальные состояния и уровни антител к рецепторам глутамата

Были проанализированы уровни маркера NR2ab в первую (64 исследования) и вторую (59 исследований) недели после травмы, оценивалось наличие или отсутствие в остром периоде травмы вегетативных пароксизмов и эпизодов психомоторного возбуждения. В группе, где анализы брались в течение первой недели, вегетативные пароксизмы были отмечены у 7 пациентов (8 исследований), психомоторное возбуждение – у 7 пациентов (11 исследований), отсутствие пароксизмальных проявлений – у 28 пациентов (45 исследований). В группе пациентов, у которых анализы брались в течение второй недели, вегетативные пароксизмы были отмечены у 5 человек (8 исследований), психомоторное возбуждение – у 7 человек (10 исследований), оба варианта пароксизмальных состояний – у 3 человек (6 исследований), отсутствие пароксизмальных проявлений – у 24 человек (35 исследований). Результаты сравнительного анализа у них уровней маркера приведены на рисунке 9.19.

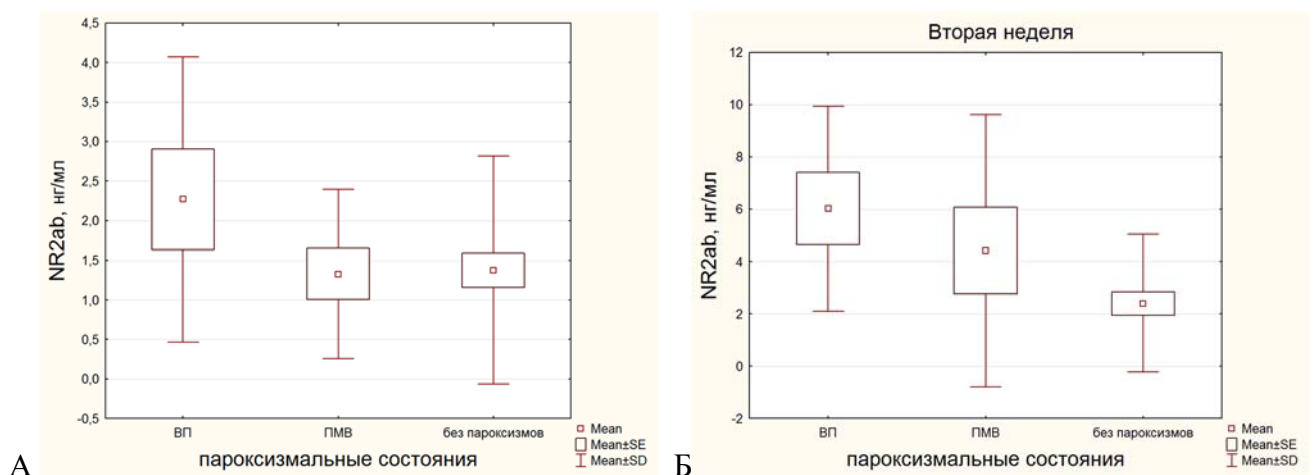


Рисунок 9.19 - Уровни маркера NR2ab в первую (А) и вторую (Б) неделю после травмы у пациентов с пароксизмальными состояниями

Более высокие уровни NR2ab в течение 1-й и 2-й недель отмечались среди пациентов с вегетативными пароксизмами, однако различия не достигли степени статистической значимости.

Были проанализированы уровни маркера AMPAab в первую неделю после травмы у 35 пациентов, оценивалось наличие или отсутствие в остром периоде травмы вегетативных пароксизмов и психомоторного возбуждения. Вегетативные пароксизмы были отмечены у 5 пациентов, психомоторное возбуждение – у 4

пациентов, отсутствие пароксизмальных проявлений – у 26 пациентов. Уровни маркера АМРАab не отличались между собой у пациентов с наличием вегетативных пароксизмов, психомоторного возбуждения и с отсутствием пароксизмальных проявлений в остром периоде травмы, что может быть обусловлено малой численностью групп с ПМВ и ВП.

Также были проанализированы уровни маркера KARab в первую неделю после травмы у 38 пациентов, оценивалось наличие или отсутствие в остром периоде травмы вегетативных пароксизмов и психомоторного возбуждения. Вегетативные пароксизмы были отмечены у 7 пациентов, психомоторное возбуждение – у 6 пациентов, отсутствие пароксизмальных проявлений – у 25 пациентов. Уровни маркера KARab у пациентов с наличием вегетативных пароксизмов были значимо ниже, чем у пациентов без пароксизмальных проявлений, однако не отличались от уровней у пациентов с психомоторным возбуждением ($p=0,03$) (Рисунок 9.20).

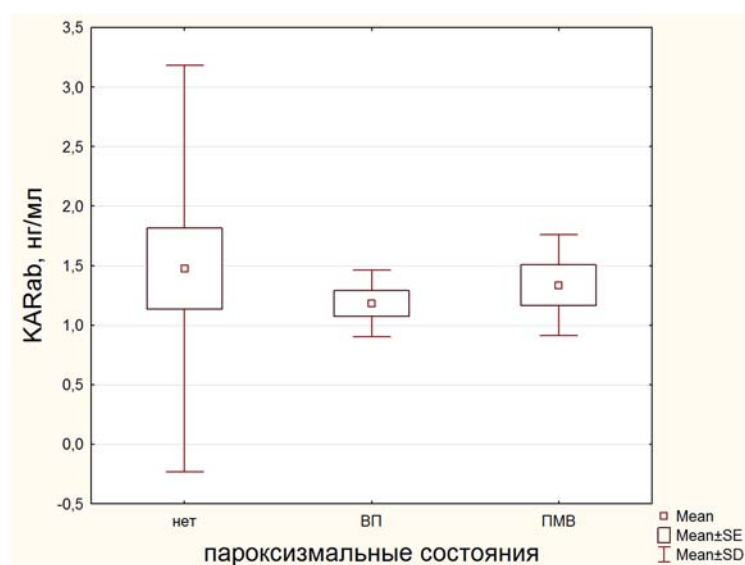


Рисунок 9.20 - Уровни маркера KARab в первую неделю после травмы у пациентов с пароксизмальными состояниями

Был проведен анализ уровней маркера NR2ab в первую неделю после травмы (1-6 сутки) у 33 пациентов, оценивалось наличие или отсутствие посттравматических эпилептических приступов. У 14 из обследованных пациентов развились эпи-приступы в первый год после травмы и был поставлен диагноз посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). Результаты сравнительного анализа у них

уровней маркера приведены на рисунке 9.21А. Среди пациентов с развившейся в течение года после травмы эпилепсией в первую неделю отмечались значительно более высокие уровни маркера NR2ab ($p=0,02$).

Для оценки влияния на развитие ПТЭ проанализированы уровни маркера NR2ab в первую (1-6 сутки) и вторую (7-14 сутки) недели после травмы. На первой неделе анализы были взяты у 35 пациентов. У 14 из обследованных пациентов в течение одного года был выставлен диагноз ПТЭ. На второй неделе анализы были взяты у 37 пациентов. У 15 из обследованных пациентов в течение одного года был выставлен диагноз ПТЭ. Результаты сравнительного анализа у них уровней маркера приведены на рисунке 9.21Б. Среди пациентов с ПТЭ отмечались значительно более высокие (в 1,5 раза) уровни маркера NR2ab в крови, взятой на первой и второй неделях травмы ($p=0,01$ и $0,02$). Группы не отличались между собой по тяжести травмы ($p=0,72$).

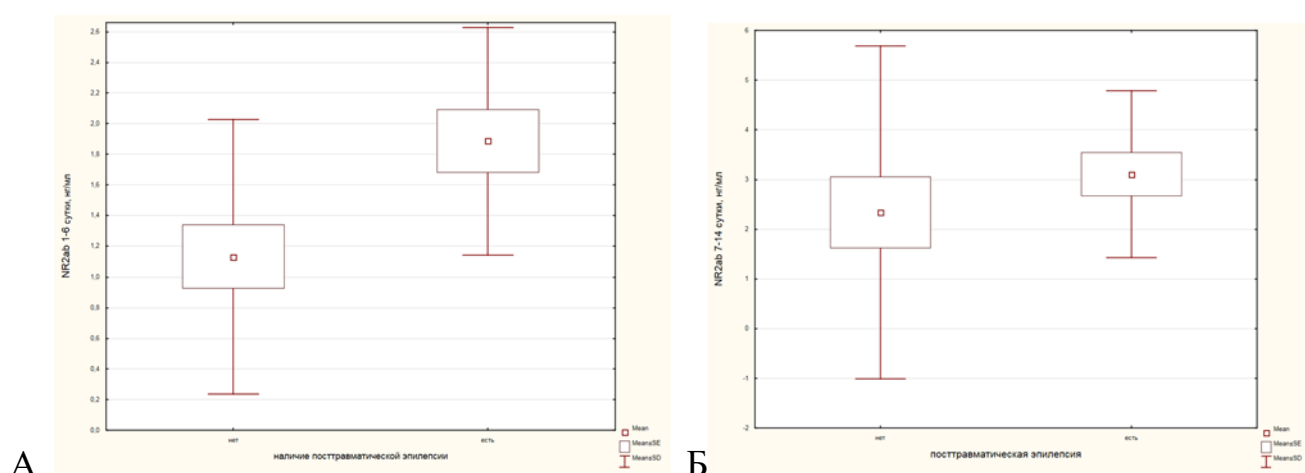


Рисунок 9.21 - Уровни маркера NR2ab в первую (А) и вторую (Б) неделю после травмы у пациентов с посттравматической эпилепсией, развившейся в течение 1 года после тяжелой ЧМТ

У 15 пациентов с известным исходом наличия/отсутствия эпилептических приступов в течение 1 года был проведен анализ уровней маркера AMPAab в первую неделю после травмы (1-6 сутки). У 2 из обследованных пациентов развились эпи-приступы в первый год после травмы (ПТЭ). Ввиду малой численности группы пациентов с ПТЭ дальнейший статистический анализ не проводился.

У 22 пациентов с известным исходом наличия/отсутствия эпилептических приступов в течение 1 года после травмы были определены уровни маркера KARab. У 13 пациентов в течение года развилась посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). При сравнительном анализе групп пациентов с развившейся ПТЭ и без нее, уровни KARab в первую неделю после травмы в данных группах не различались (Рисунок 9.22).

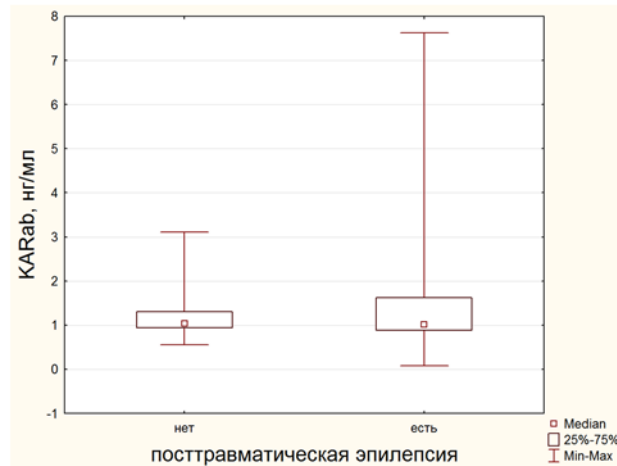


Рисунок 9.22 - Уровни маркера KARab в первую неделю после травмы у пациентов с посттравматической эпилепсией, развившейся в течение 1 года после тяжелой ЧМТ

9.10 Сочетанность травмы и уровни антител к глутаматным рецепторам

Были проанализированы уровни маркера NR2ab в первую неделю после травмы (1-6 сутки) у 68 пациентов. Среди них изолированная ЧМТ отмечалась у 33 пациентов, сочетанная челюстно-лицевая – у 6, сочетанная скелетная – у 16, сочетанная паренхиматозная – у 6 человек, скелетно-паренхиматозная – у 7 пациентов. Уровни маркера NR2ab не отличались среди пациентов с изолированной и сочетанной травмой. Значения данного маркера для каждой категории сочетанной травмы представлены на рисунке 9.23. Видно, что уровни маркера NR2ab несколько выше у пациентов с изолированной или сочетанной с челюстно-лицевой травмой. Наличие скелетной и паренхиматозной травмы не оказывает влияния на уровень маркера, что свидетельствует о достаточной специфичности биомаркера NR2ab для повреждения головного мозга.

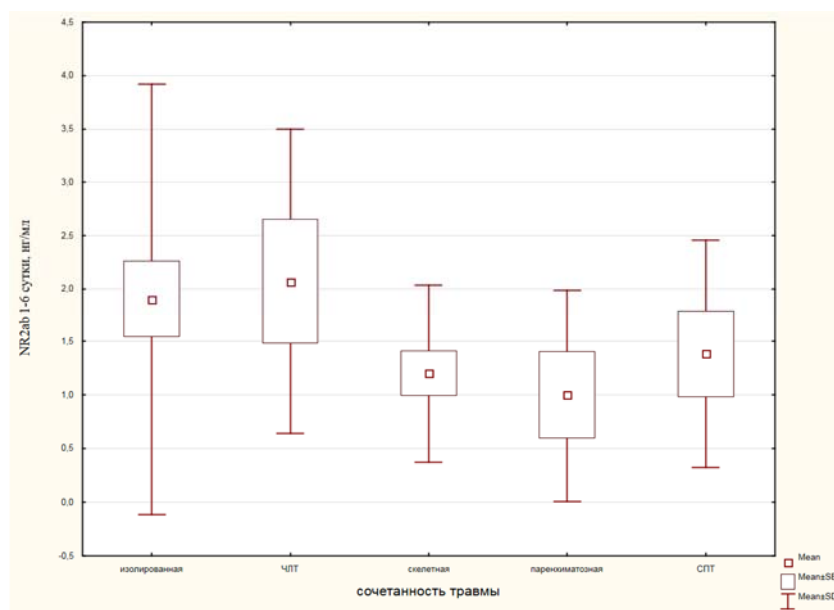


Рисунок 9.23 - Уровни маркера NR2ab в первую неделю после травмы у пациентов с изолированной и сочетанной ЧМТ

Были проанализированы уровни маркера АМРАab в первую неделю после травмы (1-6 сутки) у 48 пациентов. Среди них изолированная ЧМТ отмечалась у 15 пациентов (группа 1); сочетанная с одним регионом (группа 2, N=10 пациентов): челюстно-лицевая – у 3; скелетная – у 5; паренхиматозная – у 2 человек; сочетанная с двумя-тремя регионами (группа 3, N=4 пациента): скелетно-паренхиматозная – у 2, паренхиматозно-челюстно-лицевая - у 2 человек.

Проанализированы уровни маркера KAPab в первую неделю после травмы (1-6 сутки) у 48 пациентов. Среди них изолированная ЧМТ отмечалась у 20 пациентов (группа 1); сочетанная с одним регионом (группа 2, 10 пациентов): челюстно-лицевая – у 6; скелетная – у 9; паренхиматозная – у 2 человек; сочетанная с двумя-тремя регионами (группа 3, 9 пациентов): скелетно-челюстно-лицевая (2), скелетно-паренхиматозная (4), паренхиматозно-челюстно-лицевая (4) и скелетно-паренхиматозно- челюстно-лицевая (3) – у 13 пациентов.

Уровни маркеров АМРАab и KAPab не отличались среди пациентов с изолированной и сочетанной травмой. Значения данного маркера для каждой категории сочетанной травмы представлены на рисунке 9.24А и Б соответственно. Видно, что уровни маркеров АМРАab и KAPab не отличались среди пациентов трех групп. Наличие сочетанной травмы не оказывает влияния на уровень маркера, что

свидетельствует о достаточной специфичности биомаркеров AMPAab и KARab для повреждения головного мозга.

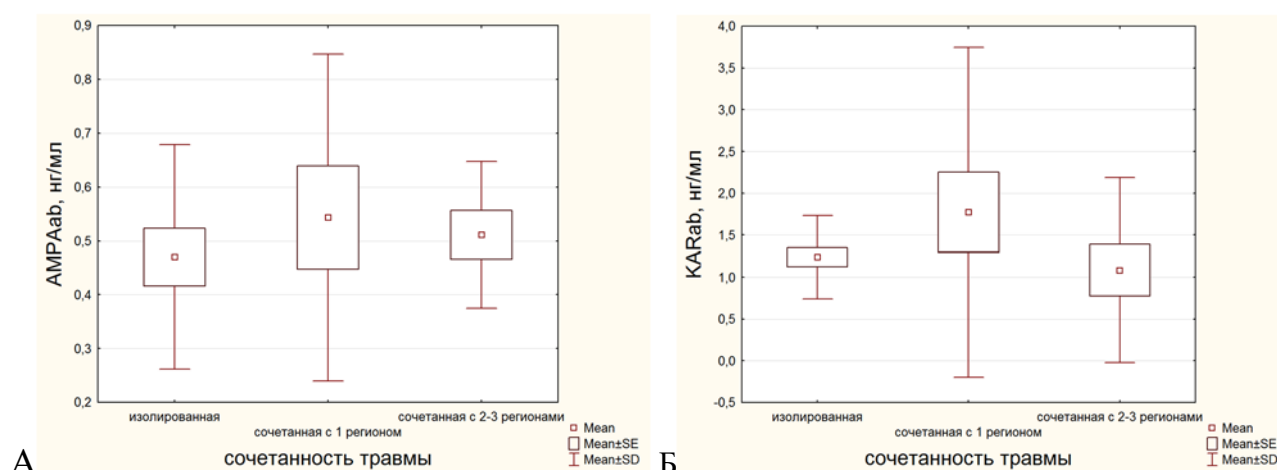


Рисунок 9.24 - Уровни маркеров AMPAab (А) и KARab (Б) в первую неделю после травмы у пациентов с изолированной и сочетанной ЧМТ

9.11 Корреляционный анализ с показателями течения и исхода

Был проведен анализ корреляций по Спирману уровней трех биомаркеров - антител к глутаматным рецепторам с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ (Рисунок 9.25). В анализ включены 72 пациента в возрасте 17-59 лет ($34 \pm 13,8$ лет), у которых венозная кровь была взята в первые 6 суток после травмы.

В результате анализа выявлена корреляция маркеров между собой, наиболее выраженная между NR2ab и KARab ($r=0,71$). Уровни NR2ab слабо отрицательно коррелировали с длительностью комы ($r=-0,3$) и внутричерепной гипертензии ($r=-0,27$). Уровни KARab имели среднюю степень корреляции с оценкой по шкале CRS-R через 1 ($r=-0,38$) и 3 ($r=-0,57$) месяца, максимальной величиной ВЧД ($r=0,43$), ШИГ через 3 ($r=-0,44$), 6 ($r=-0,56$) и 12 ($r=-0,49$) месяцев, и слабую отрицательную корреляцию с минимальным значением по ШКТ ($r=-0,36$) и FOUR ($r=-0,32$).

Spearman Rank Order Correlations			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant			
	NR2ab	KARab	AMPAab
Variable			
NR2ab	1,000000	0,706713	0,484660
KARab	0,706713	1,000000	0,200839
AMPAab	0,484660	0,200839	1,000000
ШКГ при поступлении	0,080690	-0,149635	-0,050152
ШКГ мин	0,069722	-0,355782	0,269444
FOUR при поступлении	0,074965	-0,089495	-0,055356
FOUR мин	0,019843	-0,321085	0,216885
Питтсбург	-0,023536	-0,291609	0,140197
CRS1	-0,038648	-0,378371	0,146257
CRS3	-0,185115	-0,569412	0,277637
coma	-0,299794	0,027742	-0,086095
БС	-0,243180	0,054374	-0,196598
ИВЛ	-0,154370	0,088357	-0,165808
ВЧГ	-0,272499	0,275136	0,018557
ВЧД	0,068050	0,426138	0,108501
ГД	-0,205712	0,261724	-0,057080
ОРИТ	-0,237868	-0,001221	-0,246375
дл-ть госпитализации	-0,160076	-0,190000	-0,044001
ШИГ3	-0,116456	-0,437485	0,164351
ШИГ6	-0,166443	-0,556616	0,219307
ШИГ12	-0,192643	-0,488988	0,354115

Рисунок 9.25 - Результаты корреляционного анализа уровней NR2ab, AMPAab и KARab с показателями течения и исхода тяжелой ЧМТ

9.12 Резюме по 9 главе

Процессы нейротоксичности при тяжелой ЧМТ отражают повышения уровней антител к различным рецепторам глутамата: NMDA (на второй неделе), AMPA (на третьей-четвертой неделях), KAR (на третьей неделе).

Уровни антител к NMDA-рецепторам глутамата в первую неделю при тяжелой ЧМТ значимо повышаются следующих ситуациях (по сравнению с отсутствием таковых): при развитии вторичной ишемии мозга (в 2 раза), при сдавлении головного мозга оболочечными гематомами (в 2 раза), двусторонних повреждениях таламуса (в 2 раза), ушибах мозга 3-4 видов (в 1,4 раза), развитии посттравматической эпилепсии (в 1,5 раза).

Уровни антител к канинатым рецепторам глутамата в первую неделю при тяжелой ЧМТ значимо повышаются следующих ситуациях (по сравнению с

отсутствием таковых): выраженной латеральной дислокации мозга (в 1,8 раза), наличии ДАП (в 2 раза), двустороннем повреждении базальных ядер и таламуса (в 3 раза), плохом исходе по ШИГ через 3 месяца (в 2 раза).

Уровни антител к AMPA-рецепторам глутамата в первую неделю при тяжелой ЧМТ значительно повышаются следующих ситуациях (по сравнению с отсутствием таковых): выраженной латеральной дислокации мозга, (в 3 раза), наличии ДАП (в 1,5 раза).

Наличие при ЧМТ сочетанных повреждений не влияет на уровни биомаркеров, что указывает на специфичность маркеров для повреждения глутаматных рецепторов, находящихся в структурах головного мозга.

Уровни NR2ab слабо отрицательно коррелируют с длительностью комы и внутричерепной гипертензии. Уровни KARab имеют среднюю степень корреляции с оценкой по шкале CRS-R через 1 и 3 месяца, максимальной величиной ВЧД, ШИГ через 3, 6 и 12 месяцев, и слабую отрицательную корреляцию с минимальным значением по ШКГ и FOUR.

ГЛАВА 10 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИСХОДОВ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

10.1 Прогностические модели

Для моделирования исходов пациентов, получивших тяжелую и среднетяжелую ЧМТ, использовались наиболее значимые госпитальные предикторы, в частности объективные данные пациента, классификационные характеристики травмы, интервальные показатели и данные динамической оценки по клиническим шкалам, минимальные/максимальные значения лабораторных показателей. Для разработки моделей прогноза применяли методы машинного обучения с разделением набора данных на обучающую и тестовую выборки в отношении 3:2 с последующим расчетом точности модели и площади под ROC-кривой на тестовой выборке. Моделирование и анализ данных выполнены с помощью библиотек системы mlr3verse на языке программирования R.

С помощью математических моделей, оценивающих исходы выживших в остром периоде пациентов, было количественно исследовано значение следующих факторов: возраст, пол, характер ЧМТ, вид ушиба мозга, количество ушибов, оценка КТ по Маршалу, данные МРТ (оценка степени повреждения ядер ретикулярной формации), оценка МРТ по шкалам Захаровой, Фиршинга, ШОДС, минимальный уровень гемоглобина в остром периоде, уровень глюкозы при поступлении, уровень СОЭ при поступлении, наличие декомпрессии в остром периоде, минимальный балл по ШКГ, сутки на момент поступления в НМИЦ НХ имени Н.Н. Бурденко, наличие вторичной ишемии, максимальные цифры ВЧД, а также интервальные показатели - длительности комы, ИВЛ, нестабильной гемодинамики, ВЧГ. На этапе предварительной обработки данных были исключены пациенты с летальным исходом в остром периоде, удалены наблюдения с пропущенными значениями и проверено количество уникальных значений по каждому предиктору. Для повышения точности предсказаний исходы по ШИГ (через 6 месяцев) были сгруппированы в две категории — «благоприятный» (4-5 баллов) и «неблагоприятный» (2-3 балла) прогноз.

Согласно результатам, наилучшие показатели качества классификации были достигнуты для прогнозирования исходов на основании ШИГ через 6 месяцев, вероятности развития продолжительного бессознательного состояния (более 28 суток) и необходимости проведения вентрикуло-перитонеального шунтирования. Для всех целевых показателей точность прогнозирования превышала 90%.

Дополнительно был проведён отбор наиболее значимых предикторов, по результатам которого удалось повысить точность прогнозирования каждой из целевых переменных.

10.2 Прогнозирование исходов по ШИГ

Таблица с девятью наиболее значимыми предикторами исходов травмы средней и тяжелой степени тяжести (247 пациентов), оцененной по ШИГ через 6 месяцев, представлена в таблице 10.1.

Таблица 10.1 – Значимость наиболее эффективных девяти предикторов в модели прогноза исхода тяжелой и среднетяжелой ЧМТ, оцененной по ШИГ через 6 месяцев

Предиктор	Значимость предиктора для прогноза модели	Значимость предиктора для прогноза модели без МРТ
1.Длительность ИВЛ	0,282	0,270
2.Длительность комы	0,213	0,204
3.Шкала оценки дисфункции ствола (СДС)	0,194	0,187
4.ШКГ минимальный балл	0,193	0,163
5.Гемоглобин, минимальный	0,17	0,155
6.Длительность нестабильной гемодинамики	0,137	0,137
7.Градация изменений на МРТ (по Н.Е. Захаровой)	0,127	-
8.Оценка по КТ-классификации Маршала	0,12	0,113
9.Длительность ВЧГ	0,104	0,112

Использовали метод отбора предикторов JMIM (Максимизация совместной взаимной информации) и модель деревьев решений. Обучали разные варианты математических моделей и тестировали качество предсказаний на тестовой

выборке. Наилучшие результаты прогнозирования ШИГ через 6 месяцев получили с помощью модели дерева решений. Значимость предикторов оценивали с помощью метода отбора предикторов JMIM (Максимизация совместной взаимной информации). ROC-кривые для этой модели с включением и невключением данных MPT в качестве предикторов выглядели следующим образом (Рисунок 10.1). Площади под ROC-кривыми составили 0,967 и 0,942 соответственно. Таким образом, данные MPT-предикторов несколько повышали качество прогнозирования исходов ЧМТ в данной конфигурации предикторов (Рисунок 10.1).

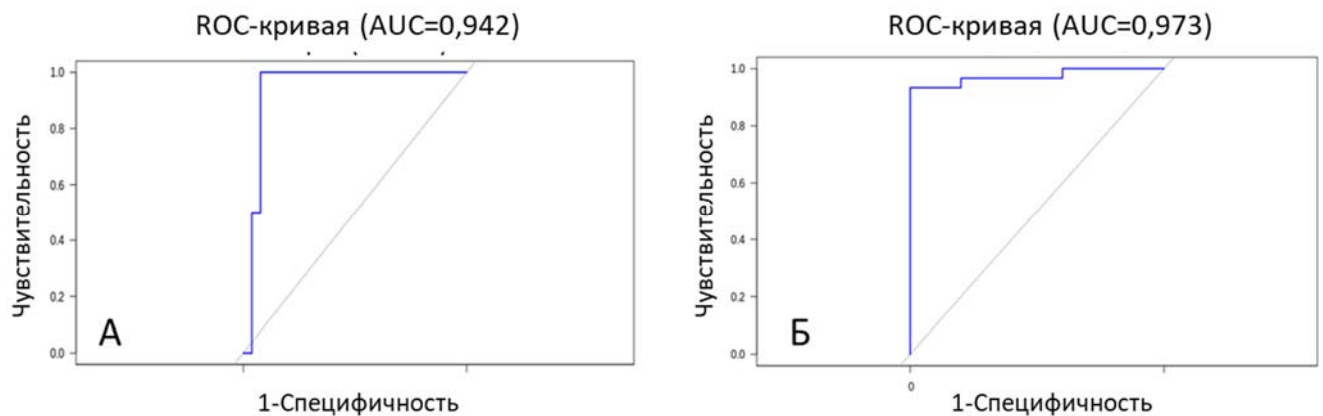


Рисунок 10.1 - Прогнозирование исхода тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев на основе девяти наиболее значимых предикторов, обозначенных в таблице 10.1 при исключении данных MPT (N=226) (А) и при включении данных MPT (N=197) (Б)

При использовании прогностических калькуляторов IMPACT и CRASH на данной выборке пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести были получены следующие ROC-кривые (Рисунок 10.2). Площади под ROC-кривыми составили 0,878 и 0,871 соответственно, что значительно ниже, чем в представленной выше прогностической модели.

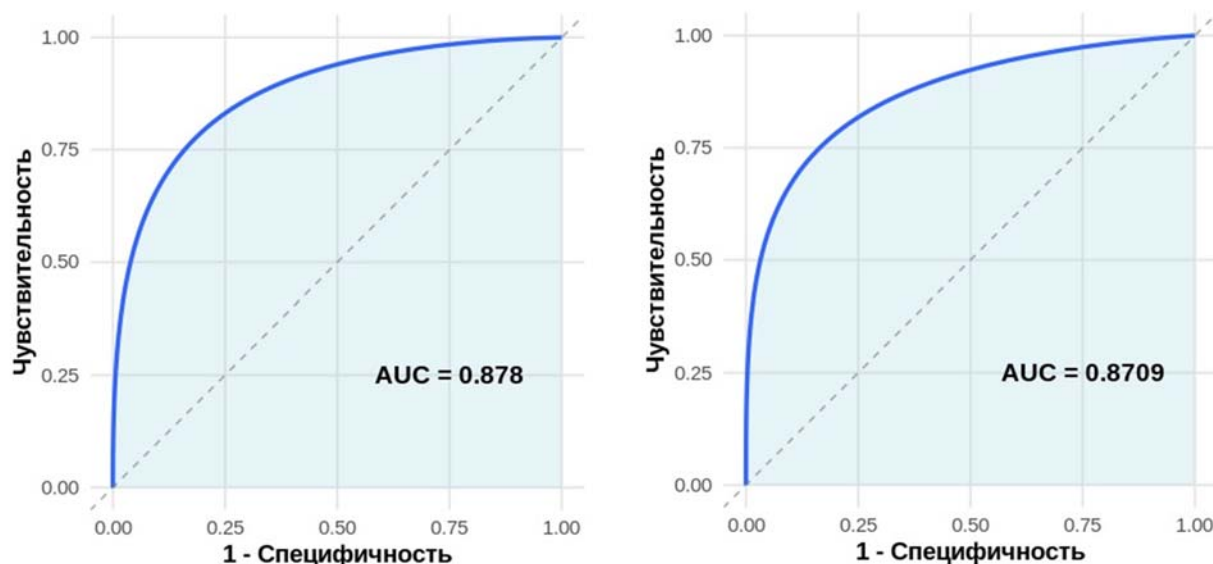


Рисунок 10.2 - Прогнозирование исхода ЧМТ средней и тяжелой степени через 6 месяцев согласно прогностическим калькуляторам IMPACT (слева) и CRASH (справа). Для визуализации использовала smooth = TRUE, которое включает алгоритм сглаживания

10.3 Вероятность выхода из продленного бессознательного состояния

Оценивали вероятность развития продолжительного бессознательного состояния у выживших пациентов с ЧМТ. Группа пациентов 322 человека были разделены на 2 категории: менее 28 суток (N=281) и более 28 суток (N=157). Прогностические модели были построены только для среднетяжелой и тяжелой ЧМТ (N=286). При построении прогностической модели исходов были выделены методом отбора предикторов Information Gain следующие десять наиболее значимых факторов (Таблица 10.2).

Таблица 10.2 – Значимости наиболее эффективных девяти предикторов вероятности развития продленного бессознательного состояния (более 28 суток) при ЧМТ любой степени тяжести

Предиктор	Значимость предиктора для прогноза модели
1.Длительность комы	0,210
2.Длительность ИВЛ	0,160
3.Градация изменений на МРТ (по Н.Е. Захаровой)	0,136
4.Шкала оценки дисфункции ствола	0,122
5.Длительность нестабильной гемодинамики	0,117
6.Оценка по КТ-классификации Маршала	0,098
7.ШКГ мин	0,095
8.Гемоглобин, минимум	0,085
9.Длительность ВЧГ	<<0,001

ROC-кривые для моделей оценки вероятности развития продолжительного бессознательного состояния при ЧМТ средней и тяжелой степени с данными МРТ (N=248) и без них (N=286) представлены на рисунке 10.3 слева и справа соответственно. Площади под ROC-кривыми составили 0,937 и 0,917 соответственно, что означает положительное влияние включения данных МРТ на качество прогнозирования развития продолжительного бессознательного состояния.

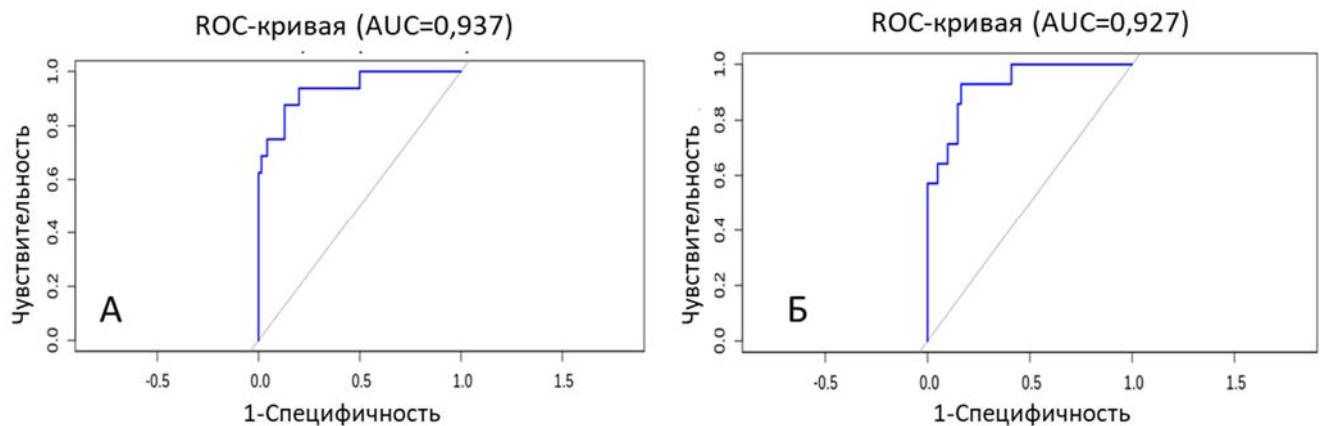


Рисунок 10.3 - Прогнозирование вероятности развития продолжительного бессознательного состояния вследствие ЧМТ средней и тяжелой степени на основе девяти наиболее значимых предикторов, обозначенных в таблице 10.2, с учетом данных МРТ (А) и при исключении данных МРТ (Б)

10.4 Прогнозирование развития посттравматической гидроцефалии

На этапе предварительной обработки данных были удалены наблюдения с пропущенными значениями и проверено количество уникальных значений по каждому предиктору. Выборка была представлена двумя группами: 1) пациенты с посттравматической гидроцефалией, потребовавшей проведения ликворошунтирующей операции (N=54); 2) пациенты, не потребовавшие проведения шунтирующей операции (N=215) (Таблица 10.3). Использовался метод отбора предикторов, а для построения модели прогнозирования — алгоритм классификации JRip (инкрементальное усечение правил для снижения ошибки). Для создания модели прогнозирования вероятности развития посттравматической гидроцефалии, требующей проведения ликворошунтирующей операции, при среднетяжелой и тяжелой ЧМТ с помощью машинного анализа были выявлены 11 наиболее значимых предиктивных факторов, обозначенных в таблице 10.3.

Таблица 10.3 – Значимости наиболее эффективных 11 предикторов вероятности развития посттравматической гидроцефалии, требующей проведения ликворошунтирующей операции, при ЧМТ средней и тяжелой степени

Предиктор	Значимость предиктора для прогноза модели	Значимость предиктора для прогноза модели без МРТ
1. CRS-R через 1 месяц	0,065	0,06
2. Длительность ИВЛ	0,064	0,064
3. Длительность комы	0,059	0,06
4. Длительность нестабильной гемодинамики	0,055	0,047
5. Оценка по КТ-классификации Маршала	0,055	0,046
6. ШКГ мин	0,051	0,043
7. Шкала оценки дисфункции ствола	0,042	<<0,001
8. Гемоглобин, минимум	0,037	0,036
9. Градация изменений на МРТ (по Н.Е. Захаровой)	0,03	-
10. Длительность ВЧГ	<<0,001	<<0,001
11. Менингит/менингоэнцефалит	<<0,001	<<0,001

ROC-кривые для модели оценки вероятности посттравматической гидроцефалии у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени с включением данных МРТ (N=223) и без них (N=269) представлены на рисунке 10.4 слева и справа соответственно. Площади под ROC-кривыми составили 0,969 и 0,703 соответственно, что говорит о существенном значении данных МРТ-предикторов для прогнозирования развития посттравматической гидроцефалии, требующей проведения ликворошунтирующих операций.

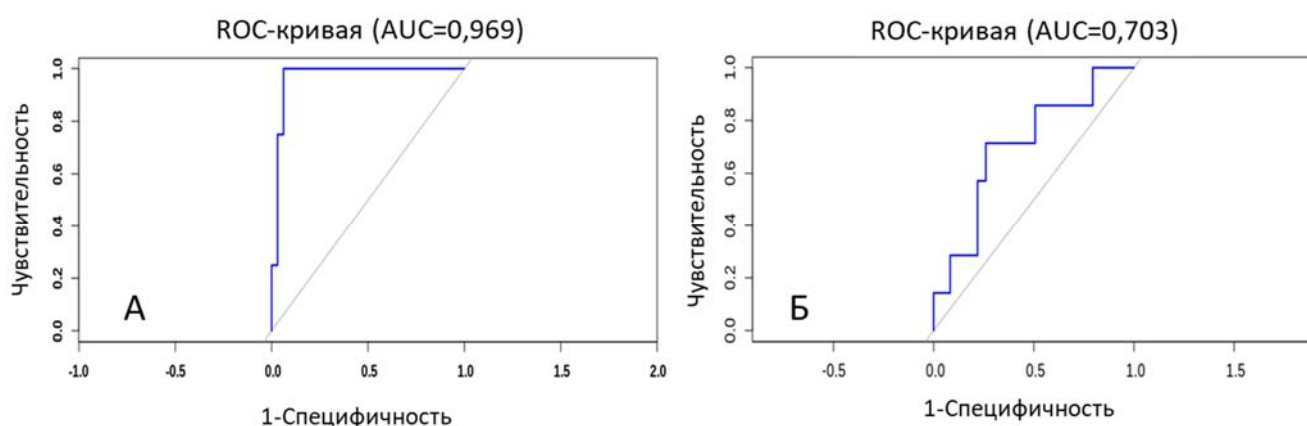


Рисунок 10.4 - Прогнозирование вероятности развития посттравматической гидроцефалии, потребовавшей проведения ВПШ, вследствие ЧМТ средней и тяжелой степени на основе 12 наиболее значимых предикторов, обозначенных в таблице 10.7, с учетом данных МРТ (А) и при исключении данных МРТ (Б)

10.5 Резюме по 10 главе

Таким образом, в настоящей работе была разработана эффективная предиктивная модель для прогнозирования риска неблагоприятного исхода (1-3 балла по ШИГ) и вероятности благоприятного исхода (4-5 баллов по ШИГ) через 6 месяцев у выживших в остром периоде пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ.

Настоящая модель прогнозирования исходов ЧМТ средней и тяжелой степени продемонстрировала значительно лучшую дискриминационную эффективность по сравнению с моделями CRASH и IMPACT (ROC 0,942 против 0,878 и 0,871 для CRASH и IMPACT).

Разработана предиктивная модель для эффективного прогнозирования вероятности развития продолжительного нарушения сознания (более 28 суток).

Разработана предиктивная модель для прогнозирования вероятности развития посттравматической гидроцефалии, требующей проведения в дальнейшем ликворошунтирующих операций.

Настоящие модели нацелены, главным образом, на прогнозирование неблагоприятного и благоприятного исходов за пределами острого периода травмы (21 суток), не применимы для пациентов с летальным исходом в остром периоде, пациентов с сочетанной травмой (ISS составляет более 45 баллов) и пациентов с травмой орбиты, приводящей к повреждению черепных нервов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе на основании обследования 460 пациентов с ЧМТ разной степени тяжести осуществлена попытка многосторонней и многоуровневой оценки пациентов с использованием новых технологических возможностей (современной нейровизуализации, молекулярно-генетических методик) и использования результатов этих исследований в систематизации классификации ЧМТ, прогнозировании ее течения и исходов, построении прогностических моделей с использованием машинного обучения.

В качестве показателей течения ЧМТ использовались интегральные показатели - длительности пребывания в ОРИТ, госпитализации, комы, бессознательного состояния, ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики, и динамические показатели - максимальное ВЧД, минимальный уровень гемоглобина, минимальная оценка по шкалам ШКГ, FOUR. Показатели исхода включали степень восстановления сознания по шкале CRS через 1 и 3 месяца, ШИГ через 6 и 12 месяцев, развитие продленного (ПНС, более 28 суток) или хронического (ХНС, более 180 суток) нарушения сознания, посттравматической эпилепсии, вегетативных пароксизмов и психомоторного возбуждения.

С этой точки зрения наиболее значимыми можно считать следующие результаты.

Разработка неврологической шкалы оценки степени дисфункции ствола в остром периоде ЧМТ

Хорошо известно, что важнейшее значение в остром периоде травмы имеет клиническая оценка повреждения ствола мозга, частота которого возрастает по мере нарастания тяжести травмы. Так, по нашим данным, стволые нарушения имеют место у 5% пострадавших с легкой ЧМТ, у 37% пострадавших со среднетяжелой ЧМТ и в 100% случаев тяжелой ЧМТ. При тяжелой ЧМТ в 32% случаев они представлены дисфункцией среднего мозга, в 62% - дисфункцией моста и 6% - продолговатого мозга. Важно отметить, что клинические признаки могут возникать как при структурных, так и при функциональных нарушениях, поэтому они могут не совпадать с данными методов нейровизуализации. В литературе мало

внимания уделяется именно частоте встречаемости стволовой неврологической симптоматики при различных типах травмы, однако отмечено, что обратимые повреждения ствола мозга на любом уровне могут выявляться у пострадавших в сопоре, оглушении и даже в сознании [73], т.е. при любой тяжести травмы.

Проведено сравнение клинических и инструментальных признаков повреждения различных отделов ствола мозга с показателями течения и исхода ЧМТ. При анатомически интактном стволе примерно у половины пациентов обнаруживаются клинические признаки дисфункции среднего мозга или моста, что свидетельствует о наличии в данном случае функциональных стволовых нарушений, которые не визуализируются при использовании структурных режимов МРТ, однако могут оказывать влияние на течение заболевания. С другой стороны, примерно в 30% случаев анатомические повреждения среднего мозга и моста не видны клинически.

И функциональные, и структурные признаки повреждения ствола мозга оказывали влияние на большинство показателей течения и исхода травматической болезни. Однако, исключительно клинические признаки имели связь с длительностью ВЧГ и нестабильной гемодинамики, частотой развития посттравматической эпилепсии в первые 6 месяцев после травмы, а структурные повреждения ствола оказывали влияние на развитие вторичной ишемии мозга и формирование в дальнейшем гидроцефалии, требовавшей проведения ликворорешающих операций.

В настоящее время используются несколько неврологических шкал для оценки функции ствола мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ. Элементы оценки функции ствола содержатся в шкале FOUR, однако в ней рефлексы среднего мозга и моста (фотореакции и корнеальные) оцениваются совместно. Шкала Шахновича [100] (Приложение И) наиболее полно оценивает функции ствола и включает шесть показателей: окулоцефалический, корнеальный, кашлевой рефлексы, двусторонний мидриаз, симптом Мажанди, фотореакции. Шкала Питтсбург (Приложение З), разработанная специально для оценки основных рефлексов со всех уровней ствола включает в себя только две опции для каждого рефлекса – наличие или полное

отсутствие, что не позволяет отслеживать более тонкую динамику дисфункции стволовых структур.

Предложенная в настоящей работе шкала оценки степени дисфункции ствола (СДС) представляет собой трехбалльную оценку основных неврологических проявлений нарушения функции ствола в виде изменения положения глазных яблок, симптомов среднего мозга (фотореакции и наличия мидриаза), моста (корнеальный рефлекс) и продолговатого мозга (кашлевой рефлекс), у пациентов в коме и при посткоматозных нарушениях сознания в остром периоде тяжелой и среднетяжелой ЧМТ.

Преимущества предложенной шкалы СДС перед другими (ШКГ, FOUR, Питтсбург, Шахновича) подтверждается более значимой корреляцией с оценкой по ШИГ, CRS-R, длительностью посткоматозных нарушений сознания, ВЧГ и нестабильной гемодинамики. Шкала СДС также обладает преимуществом по сравнению с оценкой только фотореакции, которая используется в наиболее применяемых прогностических калькуляторах острого периода ЧМТ (CRASH, IMPACT).

Согласно результатам настоящего исследования, важное значение имеет клиническая оценка функций нижних отделов ствола. Показано, что при тяжелой ЧМТ наличие клинических признаков дисфункции моста и продолговатого мозга ухудшает исход по ШИГ через 6 месяцев в среднем в 1,2 и 2 раза, степень восстановления сознания по шкале CRS-R через 1 месяц – в 1,3 и 5 раз, повышает длительность госпитализации в 1,7 и 3 раза, продолжительность бессознательного состояния в 1,5 и 5 раз, длительность периода ВЧГ в 2,5 и 4 раза соответственно. При дисфункции продолговатого период нестабильной гемодинамики в 4,5 раза дольше, чем при дисфункции среднего мозга. Наличие клинических признаков дисфункции моста и продолговатого мозга ассоциируется с большей частотой неблагоприятных исходов в среднем на 10% и 50%, с меньшей частотой благоприятных исходов на 30% и 60%, с большей частотой развития ПНС на 20% и 55% и посттравматической эпилепсии на 15% и 35%. Важно, что при отсутствии у пациента в коме клинических признаков повреждения нижних отделов ствола мозга

вероятность развития хронических нарушений сознания (более 6 месяцев) крайне низкая (менее 1%). Частота развития посттравматической эпилепсии также увеличивается с углублением симптомов поражения ствола мозга и составляет 10% при дисфункции среднего мозга, 25% при дисфункции моста и 45% при дисфункции продолговатого мозга. Частота развития вегетативных пароксизмов при наличии признаков дисфункции продолговатого мозга на 50% выше, чем при дисфункции среднего мозга. Психомоторное возбуждение развивалось преимущественно при повреждении верхнего (до 40%) и среднего (до 30%) отделов ствола, но не продолговатого мозга, что свидетельствует о том, что для его развития необходима большая сохранность мозговых структур.

При среднетяжелой ЧМТ пациентам с признаками дисфункции ствола соответствовала большая тяжесть травмы по ШКГ, они характеризовались худшим исходом по ШИГ, большей длительностью пребывания в ОРИТ (в среднем в 5 раз). Длительная утрата сознания у пациентов с дисфункцией ствола отмечалось на 30% чаще, а полное восстановление (5 баллов по ШИГ) через 6 месяцев - на 25% реже.

Согласно полученным в настоящей работе данным, наличие анизокории без мидриаза по большинству показателей не является критерием, ухудшающим течение и исход тяжелой ЧМТ. Однако, при одностороннем мидриазе ШИГ через 6 месяцев значительно хуже (в среднем в 1,3 раза), чем при нормальных симметричных размерах зрачков, а при двустороннем мидриазе – примерно в 2 раза хуже. Длительность бессознательного состояния в среднем в 8 раз больше у пациентов с двусторонним мидриазом, в 2 раза больше у пациентов с мидриазом с одной стороны и в 1,5 раза больше у пациентов с анизокорией без мидриаза по сравнению с группой с нормальными размерами зрачков.

Ранее было доказано выраженное отрицательное влияние отдельных признаков повреждения среднего мозга, таких как фиксированный мидриаз, анизокория 1 мм и более, отсутствие фотореакции (сужение на свет менее 1 мм), расширение зрачка более 4 мм на исход ЧМТ. Фиксированный мидриаз ассоциирован с вероятностью неблагоприятного или летального исхода в 70-90% случаев (I класс доказательности, [467]). Анатомическая близость структур,

отвечающих за иннервацию зрачка, движения глазных яблок и уровень бодрствования, определяет тесную взаимосвязь между зрачковыми симптомами, подвижностью глазных яблок и уровнем бодрствования [82]. Нарушение иннервации зрачков отмечается у 85% поступающих в стационар пациентов с тяжелой ЧМТ. Анизокория является симптомом вклинения височной доли в отверстие намета мозжечка и симптомом непосредственного повреждения среднего мозга в области ядра глазодвигательного нерва или по ходу нерва. Выявлена значимая связь между анизокорией и уровнем ВЧД в раннем послеоперационном периоде [12].

Наличие двустороннего мидриаза является давно доказанным фактором, существенно ухудшающим прогноз восстановления после травмы. По нашим данным также длительность госпитализации, пребывания в ОРИТ, ИВЛ и нестабильной гемодинамики была больше у пациентов с мидриазом с двух сторон по сравнению с группой с нормальными зрачками. В настоящей выборке пациенты с двусторонним мидриазом имели значительно менее частые летальные (25% против 52% и 66%) и неблагоприятные исходы по сравнению с предполагаемыми по вероятностным калькуляторам IMPACT и CRASH (57% против прогнозируемых 76% и 89%) и данными НИИ СП им. Склифосовского [82]. Это различие, вероятно, обусловлено особенностями нашей выборки, которая включала пациентов первичных стационаров, доступных транспортировке и не имевших тяжелой сочетанной травмы. Важно отметить, что ХНС развиваются преимущественно у пациентов с двусторонним мидриазом (в 17% случаев) и фиксированным двусторонним мидриазом (в 27% случаев).

Оценка клинических шкал имеет важное прогностическое значение, причем степени корреляции с показателями течения и исхода ЧМТ практически совпадают при ШКГ и FOUR. По данным литературы, для прогноза наиболее показательной и удобной является ШКГ при поступлении (The Brain Trauma Foundation, 2000), однако, согласно данным настоящего исследования, наиболее хорошо коррелирует с отдаленными исходами минимальная оценка по ШКГ за весь острый период (21 день).

Влияние немодифицируемых факторов

Половозрастные характеристики. Возраст является наиболее хорошо изученным прогностическим фактором при травме мозга и впервые описан как независимый фактор неблагоприятного исхода при тяжелой ЧМТ Graham Teasdale в 1979г [463]. В целом, с увеличением возраста ухудшается прогноз течения и исхода практически любого заболевания. Однако, при ЧМТ результаты исследований оказывались противоречивыми: по одним данным отмечалась связь между возрастом пациентов и их психическим восстановлением [164], по другим влияние возраста на исход оказывалось незначительным [141].

Для оценки половозрастных влияний на течение и исход проведен сравнительный анализ женщин и мужчин в разных возрастных группах у 327 пациентов с тяжелой ЧМТ. В настоящей выборке большую часть пациентов составили лица молодого возраста (18-44 лет) (86%), средний возраст которых 30 лет, поэтому данная выборка была разделена по возрасту на 3 группы: 1) молодого возраста - от 18 до 29 лет – 166 человек; 2) молодого возраста - от 30 до 44 лет – 111 человека и 3) среднего возраста (от 45 до 59 лет) – 43 человека. Пациенты пожилого возраста согласно ВОЗ (60-74 года) не вошли в анализ ввиду малой численности группы (14 человек).

Длительность комы и БС в самой молодой возрастной группе (18-29 лет) у женщин была больше, чем у мужчин ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Среди женщин этой возрастной группы также отмечены более длительные периоды нестабильной гемодинамики ($p=0,002$) и высокие максимальные цифры ВЧД ($p=0,001$). В возрастной группе 30-44 лет различий между мужчинами и женщинами по исследованным показателям течения и исхода травмы выявлено не было. Длительность комы и БС в самой старшей возрастной группы (45-65 лет) среди женщин была меньше, чем среди мужчин ($p=0,006$ и $p=0,04$ соответственно). Среди женщин этой возрастной группы по сравнению с мужчинами также отмечены меньшая длительность ИВЛ ($p=0,03$), пребывания в ОРИТ ($p=0,01$), продолжительность ВЧГ ($p=0,007$). У женщин молодой возрастной группы (18-44 лет) по сравнению с мужчинами чаще развивались ПНС (более 28 суток), особенно

в подгруппе от 18 до 29 лет ($p=0,0009$). Женщинам в возрасте 30-44 лет чаще проводилось ВПШ ($p=0,04$), тогда как у пациентов старшей возрастной группы отмечалась противоположная тенденция.

Еще с 70-х годов прошлого века обсуждается влияние пола пострадавшего на исход и течение травматической болезни мозга, однако травма у женщин остается мало изученным вопросом [147,148]. Вероятно, это обусловлено тем, что вероятность получить травму у мужчин в 2,22 раза выше, чем у женщин [238]. Однако, в недавних исследованиях показано, что среди пациентов старшей возрастной группы (более 65 лет) у женщин ЧМТ встречается чаще, а также чаще обращаемость женщин к врачу при легкой ЧМТ [112, 244]. В ряде исследований показано либо отсутствие различий между мужчинами и женщинами, либо лучший исход у женщин или у мужчин [227, 322, 353, 450, 507]. Например, в одном исследовании показано, что в возрасте до 45-50 лет меньшая летальность и лучший исход отмечается у мужчин, а после 45-50 лет - у женщин [143, 200, 322]. Это, вероятно, обусловлено гормональными перестройками в результате наступающего у женщин в возрасте 45-55 климакса, и постепенного снижения уровня тестостерона у мужчин старше 50 лет [351]. Противоположные результаты были получены Ottochian и соавт. [391], которые показали преимущество мужчин старше 55 лет в выживании после ЧМТ. В исследовании Yeung и соавт., включавшем женщин до 45 лет, не было показано половых различий в исходе травмы [507].

Таким образом, в нашей выборке в старшей возрастной группе (45-60 лет) тяжелой ЧМТ, более тяжелое течение отмечалось у мужчин по сравнению с женщинами: у них отмечена большая длительность комы и бессознательного состояния, большая длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ, продолжительность ВЧГ, что подтверждает данные других исследований [143,200]. В самой молодой возрастной группе (18-29 лет) травма у женщин по сравнению с мужчинами (при одинаковой изначальной тяжести по ШКГ и FOUR) характеризовалась более тяжелым течением: большей длительностью комы и бессознательного состояния, более длительными периодами нестабильной гемодинамики и более высокими максимальными цифрами ВЧД, более частым развитием продолжительных

нарушений сознания, более частой потребностью в проведении шунтирующих операций.

Механизм ЧМТ. По механизму пациенты с тяжелой ЧМТ были разделены на три группы: 1) ДТП; 2) нападение; 3) падения.

Пациенты с тяжелой ЧМТ при механизме «падение» и «нападение» на 30 и 40% чаще подвергались нейрохирургическим вмешательствам в остром периоде, в отличие от пациентов, получивших травму в результате ДТП ($p=0,009$ и $p=0,003$). В этих же группах на 15% чаще развивалась вторичная ишемия мозга, причем при нападениях ишемия развивалась значительно чаще, чем при ДТП ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Вероятно, это обусловлено тем, что при ДТП биомеханика травмы чаще представлена ускорением-замедлением, что приводит к диффузному повреждению белого вещества, тогда как нападения и падения сопровождаются преимущественно очаговой травмой с ударно-противоударным механизмом, при котором чаще формируются внутричерепные гематомы.

В настоящей работе подтверждено, что признаки ДАП по данным КТ и/или МРТ могут присутствовать не только у пациентов, попавших в ДТП, но и при травме в результате падения и нападения (30-35% случаев). При падениях частота подтвержденного методами нейровизуализации ДАП достигала 30% при тяжелой ЧМТ, 33% при среднетяжелой ЧМТ и 16% при легкой ЧМТ. При нападениях частота ДАП достигала 37% при тяжелой ЧМТ и 20% при среднетяжелой ЧМТ. Полученные данные согласуются с результатами недавнего исследования, при котором были также выявлены признаки ДАП у 83% пациентов после ДТП и у 62% после падений [372].

Категории ЧМТ. В данный анализ были включены: 1) автомобильные травмы, в которых пациент был водителем (38 человек), 2) автомобильные аварии, где пациент - пассажир (49 человек), 3) мотоциклетная травма (38 человек), 4) травма в результате наезда на пешехода (42 человек). Также 8 пациентов получили травму на велосипеде, 8 – на квадроцикле, остальные пациенты пострадали в результате автомобильной травмы, но их роли не были установлены. Женщин, получивших травму на мотоцикле, значительно меньше, чем при других типах ДТП.

Наименьшая ШКГ при поступлении и в динамике отмечена среди пассажиров автомобилей по сравнению с водителями и пешеходами.

У водителей автомобилей значительно реже (в среднем на 13-26%) проводились нейрохирургические операции в остром периоде, чем у пациентов других групп. Следует отметить, что в категории водителей травма преимущественно носила характер изолированного ДАП (86%), только у 10,5% ДАП сочеталось со сдавлением, у 3,5% – с очаговыми ушибами. В остальных категориях довольно часто присутствовали сдавления мозга, которые требовали в остром периоде нейрохирургического лечения: у 36% пассажиров, 42% мотоциклистов и 34% пешеходов. Среди водителей автомобилей отмечен самый низкий процент вторичной ишемии (5,3%), что достоверно ниже, чем при мотоциклетной травме (21%) ($p=0,04$), и самый низкий процент посттравматической эпилепсии (на 25% ниже по сравнению с пассажирами автомобиля, $p=0,03$).

Полученные данные указывают на различную биомеханику травмы среди водителей автомобилей и пациентов других групп, что может быть обусловлено более частым использованием ремней безопасности на водительском сиденье, а также механизмом рефлекторного избегания водителем прямого удара.

Характер ЧМТ. Открытая проникающая травма по сравнению с закрытой характеризовалась большей продолжительностью бессознательного состояния ($p=0,01$). Проведение нейрохирургических операций в остром периоде значительно чаще требовалось пациентам с открытой непроникающей травмой, чем с закрытой ($p=0,01$). При закрытой тяжелой ЧМТ только треть пациентов имели сдавление мозга внутричерепными гематомами или отеком, более характерным механизмом травмы для них было ДАП. Открытая проникающая травма сопровождалась сдавлением мозга в 40% случаев, однако такой характер травмы чаще всего не требовал декомпрессии мозга ввиду наличия ликвореи, компенсирующей повышенное ВЧД. Посттравматическая эпилепсия на 12% чаще развивалась у пациентов с открытой ЧМТ, чем с закрытой ($p=0,04$).

Тип ЧМТ. Пациенты с изолированной и сочетанной челюстно-лицевой травмой меньше времени (в 1,4 и 1,3 раза) проводили в стационаре ($p=0,04$), чаще (на 28%) подвергались нейрохирургическим операциям ($p<<0,05$), чем пациенты с сочетанной скелетной, паренхиматозной и множественной травмой. Пациенты с сочетанной челюстно-лицевой травмой по сравнению с изолированной ЧМТ имели больший процент благоприятных (4-5 баллов) исходов (75,6% против 58,4%), меньший процент неблагоприятных (1-2 балла) исходов по ШИГ (4,8% против 19,1%) ($p=0,03$ и $p=0,04$). У них на 15% реже по сравнению с группой с множественной сочетанной травмой развивались ПНС ($p=0,04$). Изолированная тяжелая ЧМТ характеризуется наибольшим процентом вторичной ишемии мозга (23%) по сравнению с сочетанной челюстно-лицевой (5,6%) ($p=0,003$) и множественной (12,7%) травмой ($p=0,048$). Сочетанная среднетяжелая ЧМТ характеризовалась увеличением времени нахождения в ОРИТ в 3,5 раза.

Тяжесть сочетанной травмы (ISS). Тяжесть сочетанной травмы, оцененная по шкале ISS и составившая от 25 до 45 баллов (в среднем $28,8 \pm 4,2$ балла) и от 1 до 32 баллов (в среднем $8,6 \pm 6,1$ балл) для тяжелой ЧМТ и среднетяжелой ЧМТ соответственно. При сочетанной среднетяжелой ЧМТ период нахождения в ОРИТ был больше в 3,5 раза. Тяжесть сочетанной травмы, оцененная по шкале ISS, не коррелировала с показателями течения и исхода травмы, что, вероятно, обусловлено малым количеством в выборке тяжелой политравмы.

Клинические формы ЧМТ. Выделены две группы пациентов в зависимости от клинических форм тяжелой ЧМТ согласно результатам КТ/МРТ: 1) относительно изолированные формы - случаи, при которых можно выделить одну преимущественную форму повреждения мозга (УМ 3-4 степени, сдавление мозга ОГ или ДАП) и 2) смешанные клинические формы - сочетание двух (ОГ+ДАП, ДАП+УМ, ОГ+УМ) или трех форм (УМ, ДАП и сдавление ОГ), при этом выделить какую-либо преимущественную форму не представляется возможным.

При анализе клинических форм ЧМТ с учетом данных современных МРТ-режимов, визуализирующих мелкие кровоизлияния в структурах мозга, было выявлено их присутствие при травме средней (18%) и легкой (10%) степеней

тяжести. По данным CENTER-TBI, признаки ДАП при легкой ЧМТ выявляются у 3,8%, при среднетяжелой ЧМТ - у 18,1% пациентов. Согласно данным TRACK-TBI, они присутствуют у 4,3% пациентов с легкой ЧМТ и у 25,2% пациентов со среднетяжелой ЧМТ [208,510]. Следовательно, ДАП характерно не только для тяжелой ЧМТ, как считалось ранее, но и может встречаться изолированно при более легких травмах, однако его выявление требует специальных режимов МРТ - градиентного эха (GRE) или SWI. В современной литературе отмечается, что клинические проявления ДАП могут варьировать. При легком ДАП характерны головные боли, головокружения, тошнота, рвота, общая слабость, а при тяжелом – снижение уровня сознания вплоть до комы [367].

Ранее уже отмечалось, что диффузные повреждения мозга, имея общую биомеханику, могут быть разделены по тяжести на несколько степеней [34]. Сотрясение головного мозга относится к наиболее легкой форме диффузных поражений. Tomas Gennarelli [249], опираясь на длительность комы и выраженность стволовой симптоматики, выделял три степени ДАП: легкую (кома от 6 ч до 24 ч), умеренную (кома более 24 ч, но без грубых стволовых симптомов) и тяжелую (длительная кома с грубыми персистирующими стволовыми симптомами). Однако, в эту классификацию не входят пациенты ДАП, у которых длительность утраты сознания составила менее 6 ч. В настоящей работе признаки ДАП были визуализированы и у этих групп пациентов, что можно связать с улучшением качества нейровизуализации [82, 271, 436].

В исследованной выборке пациентов с относительно изолированными клиническими формами ЧМТ наиболее тяжелой была форма ДАП (изолированное ДАП или ДАП+УМ 1-2 степени), что соответствовало более низким баллам по шкалам ШКГ и FOUR. Превалирующим механизмом при данных формах травмы служили ДТП (до 90%), пациенты с ДАП были самого молодого возраста. В группе пациентов с ДАП частота благоприятных исходов через 6 месяцев была ниже на 32%, чем в группах с ушибами мозга и оболочечными гематомами. У пациентов с УМ 3-4 степени или ОГ на 20% чаще развивалась ПТЭ, в отличие от пациентов с ДАП. В группе с относительно изолированным ДАП значительно реже

проводились нейрохирургические операции в остром периоде травмы (до 8%) в отличие от пациентов с другими клиническими формами (до 67%).

В настоящей работе проведен сравнительный анализ течения и исходов травматической болезни между относительно изолированными, сочетанием двух и сочетанием трех клинических форм тяжелой ЧМТ. Пациенты с сочетанием трех форм значительно медленнее восстанавливали сознание согласно оценке по CRS-R через 3 месяца ($\approx$ в 1,8 раза ниже, чем при сочетании двух и в 1,8 раза меньше, чем при изолированных формах). Длительность комы у пациентов с изолированными клиническими формами была в 1,4 раза меньше, чем у пациентов с сочетанием двух форм и в 1,8 раза меньше, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Длительность БС у них в 2 и 7 раз меньше, чем у пациентов с сочетанием двух и трех форм соответственно. Продолжительность ИВЛ среди пациентов с изолированными формами в 1,3 и 1,5 раза меньше, длительность госпитализации - в 1,4 и 2,2 раза меньше, чем у пациентов с сочетанием двух и трех форм соответственно, а продолжительность пребывания в ОРИТ - в 1,5 раза меньше, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Исходы по ШИГ у пациентов с сочетанием трех клинических форм были в 1,3 и 2 раза хуже, чем у пациентов с сочетанием двух форм и в 1,3 и 2,5 раза хуже, чем при изолированных формах тяжелой ЧМТ через 6 и 12 месяцев соответственно.

Кроме того, нейрохирургическому лечению в остром периоде подверглись большинство (80-100%) пациентов с сочетанием двух или трех форм, что на 60% больше, чем при изолированных формах. Частота ликворошунтирующих операций в отдаленном периоде достигала у пациентов смешанными формами 17-38%, что на 11-32% чаще, чем при изолированных формах. Вторичная ишемия головного мозга чаще отмечалась среди пациентов с сочетанием трех форм: на 18% чаще, чем при сочетании двух форм и на 27% чаще, чем при изолированных формах. Неблагоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев выявлялся при сочетании трех на 35% чаще, чем при сочетании двух форм, и на 44% чаще, чем при изолированных формах. Благоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев выявлялся при сочетании

трех на 29% реже, чем при сочетании двух форм, и на 39% реже, чем при изолированных формах.

ПНС при сочетании трех форм выявлялись в среднем на 14% чаще, чем при сочетании двух форм, и на 30% чаще, чем при изолированных формах. ХНС выявлялись на 27% чаще при сочетании трех, чем при сочетании двух форм, и на 30% чаще, чем при изолированных формах. У таких пациентов отмечалась наибольшая частота ПНС ($\approx 50\%$) и ХНС ($\approx 30\%$) среди всех форм травмы. ХНС редко отмечались при изолированных формах ЧМТ ($\approx 1\%$). ПМВ чаще развивалось у пациентов с менее тяжелой травмой (при изолированных формах и сочетании двух форм) и достигало 26 и 35%, что на 18% и 26% реже, чем у пациентов с сочетанием трех форм. Вегетативные пароксизмы на 19% чаще развивались при сочетании трех форм, чем двух. Вероятно, для развития двигательного и психического возбуждения необходима большая сохранность структур мозга, тогда как для вегетативных пароксизмов играет роль сохранность стволовых структур. ПТЭ на 38% чаще развивалась при сочетании трех форм, чем при изолированных формах.

Таким образом, в настоящей работе детально изучено прогностическое значение выделения относительно изолированных и сочетанных клинических форм. Среди изолированных клинических форм тяжелой ЧМТ наиболее тяжелыми и имеющими худший прогноз были пациенты с ДАП (в том числе в сочетании с УМ 1-2 степени). У пациентов с сочетанием трех форм выявлены худшие показатели течения и исхода среди всех групп.

Модифицируемые факторы в прогнозировании течения и исхода ЧМТ

Сроки госпитализации в специализированный стационар. В данный анализ включены 243 пациента с тяжелой ЧМТ, которые переводились из первичного в специализированный стационар (НМИЦ НХ им. ак. Н.Н. Бурденко) в течение первых трех суток от момента травмы. Среди них в день травмы (0 сутки) поступили 39 человек (20,5% женщин) в возрасте 26 (18-37) лет, в течение первых суток – 85 (25,9% женщин) в возрасте 29 (18-51) лет, на вторые сутки – 78 (30,8% женщин) в возрасте 31 (20-62) лет, на третьи сутки – 40 пациентов (20% женщин) в

возрасте 31 (19-46) лет. Пациенты четырех групп не отличались между собой по половозрастному составу, тяжести травмы, при оценке по вероятностным прогностическим калькуляторам IMPACT и CRASH, что свидетельствовало о том, что согласно вероятностным оценкам исхода травмы без учета сроков поступления в специализированный стационар исходы должны быть сопоставимы среди этих групп пациентов. Открытая проникающая травма, как фактор риска развития внутричерепных инфекционных осложнений, также встречалась с одинаковой частотой во всех группах (около 30%).

Перевод на 2-е и 3-и сутки сопровождался замедлением восстановления сознания по CRS-R в среднем в 1,2 и 1,4 раза и увеличением длительности бессознательного состояния в среднем в 1,2 и 2 раза соответственно. Перевод на 2 или 3 сутки по сравнению с госпитализацией в день травмы приводил к худшему исходу по ШИГ через 6 месяцев (в 1,3 раза) и большей длительности пребывания в ОРИТ (в 1,3 и 1,4 раза). У пациентов, переведенных позднее 2-х суток, в среднем на 35% реже отмечались благоприятные исходы через 6 месяцев ($p=0,01$). Перевод на 3-и сутки сопровождался большей частотой развития менингита/менингоэнцефалита (в среднем на 20%, $p=0,04$) и гидроцефалии (на 15%), требующей проведения ликворошунтирующих операций.

Длительность нарушения сознания. Для пациентов с длительной комой (более 14 суток) характерны более низкие показатели исхода по ШИГ через 6 и 12 месяцев (в среднем в 1,3 и 1,7 раз), в 5 раз большая продолжительность БС, ИВЛ (в 2 раза), ВЧГ (в 2,5 раза), нестабильной гемодинамики (в 3,5 раза), пребывания в ОРИТ (в 2 раза), госпитализации (в 2,3 раза). У них на 13% чаще развивалась вторичная ишемия мозга, чаще формировались ПНС (на 53%) и ХНС (на 15%), им в среднем на 17% чаще требовались ликворошунтирующие операции.

Для пациентов с продленным БС (более 28 суток) были характерны худшие исходы по ШИГ через 6 и 12 месяцев ($\approx$ в 1,3 и 1,7 раз), большая длительность ИВЛ ($\approx$ в 2 раза), ВЧГ ($\approx$ в 2 раза), нестабильной гемодинамики ($\approx$ в 2 раза), пребывания в ОРИТ ($\approx$ в 2 раза), госпитализации ($\approx$ в 2,5 раза), более частое развитие вторичной ишемии мозга (на 25%), более частые шунтирующие операции (на 30%),

более частый неблагоприятный исход (на 58%) и более редкий благоприятный исход по ШИГ через 6 мес (на 70%) . Ранее было показано, что длительность бессознательного состояния является ключевым модифицируемым фактором, влияющим на полноту дальнейшего восстановления психической деятельности [24].

Наиболее значимые предикторы исхода ЧМТ. Связь предикторов с исходом тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев была дополнительно изучена с помощью модели бинарной логистической регрессии и отношений шансов для каждого независимого предиктора с 95% доверительными интервалами.

Выявлено, что увеличение длительности ИВЛ более 28 суток связано с уменьшением шансов на благоприятный исход на 20% (ОШ=0,8, $p<0,001$). Длительность ВЧГ 8 суток и более (ОШ=0,8, $p<0,001$) снижает шансы на благоприятный исход на 20%. Оценка по СДС 7-15 баллов соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 20% (ОШ=0,8, $p=0,017$). Оценка по шкале СДС 4-6 баллов соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ=0,9, $p=0,006$). Длительность комы более 14 суток соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ=0,9, $p=0,039$). Степень диффузного повреждения мозга по данным КТ, соответствующая 4-5 баллам по классификации Маршала, соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ=0,9, $p=0,03$).

Значение МРТ головного мозга в прогнозировании течения и исходов ЧМТ

Высокое прогностическое значение МРТ-исследований при ЧМТ показано многими авторами [28,73,233,273,282]. В настоящей работе проведен анализ влияния анатомических повреждений при ДАП, визуализированных с использованием стандартных режимов МРТ и режима визуализации микрокровоизлияний (SWI), на длительность комы, бессознательного состояния, исходы по ШИГ, течение травматической болезни (развитие ВП и ПМВ).

Показано, что длительная кома (14 и более суток) ассоциирована с повреждением области локализации латеродорзального покрышечного ядра моста

с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,04$), черной субстанции с двух сторон (ОШ=1,4; $p=0,003$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,002$), вентральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,2; $p=0,0048$). Пациенты с глубокой и терминальной комой (ШКГ 3-4 балла) отличались более частым повреждением среднего мозга (на 25%), наличием двусторонних очагов в центральной покрышечной области - СТА (на 35%). Ранее на меньшей выборке пациентов нами было показано, что длительная и глубокая кома ассоциированы с повреждением дорзолатеральных отделов моста (LC, PPT, LDT) и таламуса [113].

Попытки определить наиболее значимые в патогенезе травматической комы структуры мозга производятся давно. Еще Plum F и Posner J.B. в 1980 году [410] первыми установили, что кому вызывает повреждение ретикулярной формации ствола мозга в определенной области – от верхней трети моста до верхней границы среднего мозга. При сканировании мозга умерших от стволового инсульта пациентов на 4,7Т МРТ [400] также показано, что кома ассоциирована с локализацией повреждений в покрышке среднего мозга и верхней трети моста, более длительное коматозное состояние отмечалось при двусторонних повреждениях покрышки среднего мозга.

В череде дальнейших детальных исследований была показана роль ядер, локализованных в мезопонтинном тегментуме (педункулопонтитное ядро, мезенцефальная ретикулярная формация, дорсальное ядро шва, околотоводопроводное серое вещество, ретикулярная формация перешейка) [146, 234, 449], а также вентральном среднем мозге (черная субстанция (SN), вентральная покрышечная область с парабрахияльным ядром (VTA-PBN)) [146]. Вовлечение вентрального среднего мозга (нигральной и вентральной покрышечной областей) позволяет предположить, что микрокровоизлияния в этой области также могут принимать участие в генезе комы у пациентов с тяжелой ЧМТ, возможно, вследствие нарушения дофаминергических путей, идущих от вентральной тегментальной области (VTA) [217], и оказывающих возбуждающее влияние на кору [216,399]. Кроме того, средний мозг является областью, в которой

микрокровоизлияния наблюдаются наиболее часто, что согласуется с хорошо известной биомеханической восприимчивостью к линейному и вращательному ускорению при травме головы [390].

Таким образом, подтверждена роль стволовых и таламических структур в генезе травматической комы, рассчитаны отношения шансов повреждения отдельных областей мозга для развития длительной комы и посткоматозных нарушений сознания.

Анатомические основы посткоматозных нарушений сознания в меньшей степени освещены в литературе. Тем не менее, описано, что вегетативное состояние ассоциировано с гипометаболизмом области клина и преклинья медиальных отделов теменной коры [331], нарушением ассоциативных связей между лобной и теменной корой и кортикоталамических связей [334], двусторонним повреждением парамедианных структур ствола и парамедианных отделов таламуса [435], повреждением таламуса и глубинных отделов белого вещества [109,262,299].

В настоящей работе на модели ДАП мозга показано, что продленное нарушение сознания ассоциировано с повреждением области локализации педункулопонтинного покрышечного ядра моста с двух сторон (холинергические ядра) (ОШ=1,3; $p=0,03$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$) или одной стороны (ОШ=1,3; $p=0,03$), вентральной покрышечной области среднего мозга с двух сторон (ОШ=1,3; $p=0,03$), двустороннее повреждение хвостатого ядра (ОШ=1,5; $p=0,01$), ядра Мейнерта (ОШ=1,4; $p=0,025$), таламуса (ОШ=1,2; $p=0,01$) и одностороннее повреждение ядра Мейнерта (ОШ=1,3; $p<0,001$) и таламуса (ОШ=1,2; $p=0,0018$).

Показано, что большинство пациентов, у которых развилось ПНС после выхода из комы, имели меньше 6 баллов по клинической шкале FOUR (при минимальной оценке за весь период коматозного состояния), а по МРТ-градации Н.Е. Захаровой – больше 6. Таким образом, совместное использование шкалы FOUR и МРТ-градации Н.Е. Захаровой может быть использовано для прогнозирования продолжительных нарушений сознания.

Анализировалось влияние локализации повреждений мозга на развитие ВП и ПМВ в остром периоде травматической болезни. Показано, что ВП чаще развиваются при большей тяжести травмы: ШКГmin 4 балла (4-6) и FOUR 6 баллов (3-7), а ПМВ – при менее тяжелой травме (ШКГmin 7 баллов (5-9)). Наименее глубокие повреждения отмечались у пациентов с ПМВ (в среднем до уровня одностороннего повреждения ствола). Примерно одинаковая глубина повреждения (до уровня двустороннего повреждения среднего мозга) отмечалась у пациентов с ВП и в группе без каких-либо симптомов раздражения, что указывает на то, что повреждения только стволовых структур недостаточно для развития ВП. ВП развивались значительно чаще при наличии повреждений таламуса (Se=85%, Sp=61%), базальных ядер (Se=75%, Sp=52%), среднего мозга (Se=95%, Sp=25%), ствола (Se=95%, Sp=22%), СТА среднего мозга (Se=74%, Sp=40%), скорлупы (Se=75%, Sp=71%). Видно, что повреждения среднего мозга и ствола обладают очень низкой специфичностью (до 25%) для развития ВП, что, вероятно, свидетельствует в пользу подкорковой природы ВП, ассоциированной с повреждениями скорлупы и таламуса. В частности, сочетанное повреждение трех структур (неостриатума, палеостриатума и таламуса) часто встречается при наличии ВП (Se=60%, Sp=86%).

Нейровизуализация ретикулярной формации ствола. В данной работе показана клиническая значимость разработанной нами впервые в России методики построения волокон ретикулярной формации с использованием двух основных алгоритмов: CSD-HARDI и ДК-MPT. Последний алгоритм показал себя как наиболее точный и надежный. ДК-MPT является наиболее новым направлением диффузионной МРТ, которая одновременно оценивает гауссовскую и негауссовскую молекулярную диффузию [26, 95, 412]. При средней и легкой ЧМТ показатели ДК-трактографии не отличаются от таковых у здоровых добровольцев, описанные ранее. [4].

Первая работа по визуализации волокон и ядер ретикулярной формации была опубликована в 2012г на кадаверном материале с использованием алгоритма CSD-HARDI и детерминистического метода обработки, но время сканирования

достигало 5,5 часов [219]. В настоящее время это направление активно развивается [219,295,430]. В частности, были визуализированы связи PPN на уровне среднего мозга с бледным шаром, выявлено, что волокна PPN проецируются преимущественно на ассоциативные области бледного шара [144, 392]. Попытки оценить локализацию и связи PPN с помощью МР-трактографии также проводились с учетом того, что данное ядро является целью глубокой стимуляции мозга у пациентов с нарушениями походки и постуральной неустойчивостью при паркинсонизме [115]. Визуализированы структурные связи вегетативных, ноницептивных, лимбических и сенсорных ядер РетФор, подготовив почву для их изучения у пациентов с вегетативной дисфункцией, хроническим болевым синдромом, психическими и вестибулярными расстройствами [444]. Авторы использовали разработанный ими вероятностный атлас стволовых ядер [316] в настоящее время встроенный в приложение «навигатор ствола» (<https://www.nitrc.org/projects/brainstemnavig/>).

Последние несколько лет, МР-трактография РетФор активно изучается при различных заболеваниях мозга, ассоциированных с дисфункцией стволовых структур, в том числе при гипоксическом/ишемическом поражении мозга [242]. В недавно опубликованном клиническом случае отмечено частичное восстановление волокон верхней части РетФор (на уровне базальных отделов переднего мозга и префронтальной коры) у 31-летней женщины с гипоксически-ишемическим поражением мозга при сканировании с разницей в 6 лет, что клинически сопровождалось выходом из бессознательного состояния (в состоянии минимальных проявлений сознания плюс) [294].

В настоящем исследовании изучены параметры МР-трактографии РетФор на большой выборке пациентов с ЧМТ различной степени тяжести, проведен их сравнительный анализ с показателями у сопоставимой по полу и возрасту группы здоровых добровольцев. Полученные данные МР-трактографии РетФор в области локализации холинергических ядер (PPN и LDT) на уровне верхних отделов моста подтверждают участие этих структур в поддержании уровня сознания. Средняя ФА волокон РетФор коррелировала с длительностью БС, степенью восстановления

сознания по шкале CRS-R, в остром периоде имела наиболее низкие значения у пациентов с продолжительным отсутствием сознания (более 28 суток) и соответственно неблагоприятными исходами по ШИГ (1-2 балла), что указывает на возможность использования подобной оценки для прогнозирования развития длительных нарушений сознания вследствие тяжелой ЧМТ.

Известно, что РетФор тесно связана с регуляцией основных вегетативных функций, в том числе, периферической вегетативной нервной системы [239,400]. Поэтому поражение срединно-стволовых структур мозга при ДАП может влиять не только на сознание, но и на весь вегетативный гомеостаз и, следовательно, на изменение долгосрочной выживаемости пациентов с ЧМТ.

В настоящее время появляется все больше работ, указывающих на связь нарушения сознания и других психических функций, включая эмоции, с повреждением той или иной нейротрансмиттерной системы ствола мозга [3, 125, 131, 434, 484]. Известно, что холинергическая система участвует в поддержании уровня бодрствования. Холинергические нейроны PPN ядра активируются преимущественно во время быстрой фазы сна (REM-сна) и обеспечивают снижение мышечного тонуса, отмечающееся во время фазы REM-сна [171]. PPN простирается более, чем на 10 мм в rostrocaudальном направлении на уровне моста и среднего мозга, плотно прилегая к LDT на уровне верхних отделов моста и нижних отделов среднего мозга. Около 85-90% афферентов холинергических ядер ствола иннервируют различные ядра таламуса. Стволовые холинергические волокна активируют передне-вентральное ядро таламуса, которое имеет проекции к ретроспленальной коре, являющейся частью заднемедиальной коры [487], повышение метаболической активности последней является одним из маркеров начала восстановления сознания.

Следует отметить, что HARDI-трактография не может окончательно различить обратимо и необратимо поврежденные аксоны, что может объяснить отсутствие корреляции между ее количественными показателями и длительностью комы [448]. Поскольку ВРАС представляет собой полисинаптическую структуру со множеством внутренних и внешних связей, нельзя исключить, что в построенных

трактах могут содержаться как нисходящие, так и восходящие волокна.

В настоящей работе показана возможность использования трактографии волокон РетФор на уровне верхних отделов моста в прогнозировании течения и исходов тяжелой ЧМТ.

Магнитно-резонансная спектроскопия ствола мозга

Получены значения соотношений основных метаболитов МР-спектроскопии (креатина-Cr, холина-Cho, глутамата-глутамина-Glx, N-ацетиласпартата-NAA) у здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в центральной покрывной области среднего мозга, через которую проходят большинство волокон РетФор. Показатели 2D и 3D МР-спектроскопии не отличались среди здоровых мужчин и женщин, что подтверждается данными недавнего мета-анализа о том, что пол не влияет на уровни метаболитов, полученных при МРС [310]. Несмотря на небольшую численность исследованных групп пациентов с ЧМТ, были получены некоторые интересные для обсуждения и дальнейшего изучения данные.

Для построения раннего прогноза течения и исхода ЧМТ мы взяли наиболее ранний и клинически относительно стабильный острый период травмы (от 3 суток до 2 недель для легкой и средней степени тяжести и от 9 суток до 2 недель – для тяжелой травмы). Именно этот промежуток времени оказался наиболее прогностически значимым, были получены более сильные корреляции с ШИГ и другими показателями течения и исхода. Согласно данным литературы в первые сутки после ЧМТ соотношения метаболитов меняются и достигают максимально низкого значения через 48 ч после травмы [166]. Считается, что наиболее информативно измерение метаболитов методом МРС по прошествии трех недель от момента травмы после регресса отека мозга, когда относительно стабильны соотношения и количества метаболитов [33], однако их оценка в этот период носит констатационный характер (оценка степени глиоза и нейродегенерации), поскольку большинство процессов, которые имеют прогностическое значение при травме, к этому моменту уже завершились. Это мнение подтверждает опубликованное недавно исследование МРС-метаболитов всего мозга (64 области интереса) в

хронической стадии средней и тяжелой ЧМТ [304]. МР-спектроскопия мозга в остром периоде позволяет выделить пациентов с благоприятным прогнозом и тяжелой инвалидизацией, вегетативным состоянием или летальным исходом [166].

При 2D-спектроскопии соотношение маркера нейрональной плотности NAA/Cr при легкой ЧМТ соответствовало уровню здоровых добровольцев, однако постепенно снижалось при среднетяжелой (достоверно по сравнению с легкой ЧМТ) и при тяжелой ЧМТ (достоверно по сравнению со здоровыми добровольцами). Подобное снижение указывает на логичное увеличение тяжести повреждения ствола мозга от легкой к тяжелой ЧМТ. В одном недавно опубликованном исследовании также не было обнаружено различий уровней МРС-метаболитов у пациентов с легкой ЧМТ и здоровых добровольцев [167], что указывает на отсутствие достаточной чувствительности МРС для диагностики легких метаболических изменений, отмечающихся при легкой ЧМТ. При тяжелой ЧМТ снижение соотношения NAA/Cr, как правило, ассоциировано с плохим исходом [158, 245], в динамике сохраняющееся снижение ассоциировано с отсутствием выхода из бессознательного состояния [478].

При 3D МР-спектроскопии соотношение Glx/Cr было самым высоким при легкой ЧМТ, и значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, при легкой травме мозга присутствуют функциональные изменения на уровне ствола мозга, которые заключаются в большем выбросе глутамата, входящего в состав изученного комплекса Glx (глутамин+глутамат). Соотношение маркера разрушения и синтеза мембран клеток Cho/Cr было самым высоким у пациентов с тяжелой ЧМТ, достигало степени статистической значимости по сравнению со здоровыми добровольцами, что также объяснимо наличием более частых и обширных повреждений ствола при тяжелой травме мозга.

При 2D-спектроскопии были получены средние корреляции соотношения NAA/Cr с длительностью комы ($r=-0,45$) и БС ($r=-0,42$), максимальным ВЧД ($r=-0,62$); соотношения NAA/Cho с оценкой по CRS-R через 1 мес ($r=0,48$), длительностью нестабильной ГД ($r=-0,39$), пребывания в ОРИТ ($r=-0,46$) и

госпитализации ($r=-0,4$). В аналогичной зарубежной работе проводилась МРС ствола мозга в среднем на $17,5 \pm 6,4$ день после тяжелой ЧМТ, у двух из 40 пациентов выявлено низкое соотношение NAA/Cr ($<1,5$) на фоне отсутствия видимых повреждений ствола, и эти пациенты остались в ВС [166], что свидетельствовало о самостоятельном значении МРС ствола для формирования прогностической оценки восстановления сознания. Другие авторы показали, что добавление данных МРС к режимам FLAIR и T2* в анализ главных компонент позволяет точнее предсказать исход по ШИГ [166].

Согласно данным литературы, при средней и тяжелой ЧМТ раннее снижение уровня NAA в подкорковых регионах мозга является индикатором тканевого повреждения, которое отражает степень дальнейшего нейрокогнитивного восстановления [284]. Таким образом, наиболее значимым маркером для оценки длительности комы и последующих нарушений сознания, степени восстановления сознания через месяц, длительности госпитализации и пребывания в ОРИТ является NAA, показывающий степень сохранения нейрональной плотности.

Интересны данные об отрицательной корреляции NAA с максимальным уровнем ВЧД в остром периоде травмы, поскольку существует гипотеза о его роли в регуляции осмотического давления в нейроне [135]. Таким образом, повышение ВЧД, обусловленное отеком мозга, включающим в себя как вазогенный, так и цитотоксический компоненты, вероятно, приводит к компенсаторному снижению уровня NAA в связи с его выведением в межклеточное пространство и далее в кровотоки.

При 3D-спектроскопии были получены корреляции соотношения Glx/Cr со степенью повреждения мозга по МРТ-градации Фиршинга ($r=0,46$); соотношения Cho/Cr со шкалами ШКГ ($r=0,55$) и FOUR ($r=0,54$) при поступлении, ШИГ через 1 год ($r=-0,53$); соотношения NAA/Cho с ШИГ через 3 мес ($r=0,43$) и 12 мес ($r=0,6$). Маркер мембранного синтеза и разрушения Cho/Cr коррелирует с тяжестью травмы по ШКГ и FOUR и исходом по ШИГ через 12 месяцев. По данным литературы снижение соотношений NAA/Cho и NAA/Cr в остром периоде тяжелой ЧМТ коррелирует с плохим неврологическим исходом [128].

Согласно данным литературы, повышение уровня Cho обнаруживается и в острой, и в хронической стадии ЧМТ [245,499]. Одни авторы выявляют корреляцию уровня Cho в белом веществе с тяжестью травмы [245], что было выявлено и в настоящем исследовании. Другие авторы, наоборот, опровергают наличие такой связи [499]. Вероятно, неоднозначность результатов обусловлена возможными изменениями уровня самого внутреннего стандарта Cr, что редко анализируется в статьях. Корреляция соотношения NAA/Cho с ШИГ, полученная в настоящем исследовании, подтверждает данные другого исследования [166], о наличии связи повышения уровня Cho/NAA с хорошим восстановлением когнитивных функций.

При легкой ЧМТ соотношение NAA/Cr при 3D-спектроскопии коррелировало с длительностью госпитализации ($r=0,58$). Причем, у всех исследованных пациентов отсутствовали структурные повреждения ствола мозга согласно данным МРТ. Таким образом, при легкой ЧМТ нейрохимические изменения на уровне верхних отделов ствола мозга даже при отсутствии его структурного повреждения могут оказывать влияние на наличие клинических проявлений, а следовательно – длительность госпитализации таких пациентов. Согласно данным литературы, повышение уровня Cho наряду со снижением уровня NAA в остром периоде легкой ЧМТ при отсутствии видимых изменений при стандартном МРТ-исследовании, свидетельствует о наличии травматического аксонального повреждения [280,441]. Данные изменения чаще носят транзиторный характер. В мета-анализе [143] проанализировано 11 исследований с использованием МРС при легкой ЧМТ. Согласно их заключению, метаболические нарушения могут сохраняться даже при полном регрессе клинической симптоматики. Соотношение NAA/Cr при легкой ЧМТ может быть снижено и в остром, и в отдаленном периодах [280].

Таким образом, в ряде работ показаны хорошие прогностические возможности МРС. Комплексный анализ снижения уровней NAA и Cr наряду с повышением Cho, обычно обнаруживающимися при ЧМТ, может использоваться для оценки тяжести, течения ЧМТ и функциональных исходов, однако в связи с неоднородностью травмы необходимо большее количество хорошо спланированных исследований для формирования определенных рекомендаций с

учетом основных особенностей травмы. Существующая с 2016 года в составе консорциума ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis) группа по изучению ЧМТ опубликовала некоторые рекомендации по стандартизации в использовании метода МРС при ЧМТ, что подтверждает перспективность этой методики изучения метаболизма мозга при ЧМТ [155].

Генетические факторы течения и исхода ЧМТ

С целью оценки влияния генетических факторов на течение и исход ЧМТ были определены генетические полиморфизмы трех генов (АПО-Е, рецептора аденозина А1, IL-1В) у 230 пациентов: 197 пациентов с тяжелой ЧМТ, 27 – с среднетяжелой ЧМТ и 6 – с легкой ЧМТ.

В человеческой популяции наиболее распространен аллель $\epsilon 3$ гена АРОЕ, его частота составляет от 0,60 до 0,88 [199, 298]. В нашей выборке его частота составила 0,69. Частота аллеля $\epsilon 2$ подвержена значительным колебаниям, его относительная частота мала в популяциях Японии (0,02), коренных народов Северной Азии (0,03) и максимальна во Франции (0,14), некоторых популяциях Африки (0,09) и Новой Гвинее (0,142). В нашей выборке частота аллеля $\epsilon 2$ составила 0,12. Аллель $\epsilon 4$ также обладает вариабельной частотой, редко встречается в популяции Китая (0,06), но часто в популяциях коренных жителей Северной Европы (0,23) [183], Северной Азии (0,24) и некоторых популяциях Африки (0,30) [182, 518]. Его частота в нашей выборке составила 0,18. Частота встречаемости комбинации аллелей апо E2/E4 составляет до 5% среди пациентов с болезнью Альцгеймера [176], в нашей популяции – у 0,4%. В нашей выборке вариант апо $\epsilon 4/\epsilon 4$ отмечен у 6 пациентов (2,6%). По данным литературы в европейской популяции он встречается примерно в 2% случаев [396]. Таким образом, распространенность основных аллелей АПО-Е в нашей выборке соответствует распространенности их в общей популяции.

При тяжелой ЧМТ среди носителей аллеля АПО-Е4 реже отмечалось развитие психомоторного возбуждения в остром периоде травмы: на 20% по сравнению с носителями E3 ($p=0,04$) и на 17% по сравнению с носителями E2 (тенденция). Вероятно, это обусловлено отсутствием аллеля TT Cys112Arg среди носителей АПО-Е4, поскольку среди носителей аллелей TT Cys112Arg гена АПО-

Е чаще (также на 20%) отмечалось развитие психомоторного возбуждения в остром периоде травмы. В литературе последних двух десятилетий активно обсуждается роль полиморфизма гена АПО-Е в развитии психотических симптомов у пациентов с болезнью Альцгеймера, поскольку вклад данного гена в развитие этого нейродегенеративного заболевания ранее уже доказан. Однако, до сих пор связь между полиморфизмом АПО-Е и развитием продуктивных симптомов остается неясной ввиду множества противоречивых данных. Показана ассоциация гомозиготного аллеля Е4 с развитием возбуждения/агрессии и иллюзий [482], получены противоречивые данные о связи аллеля Е4 с развитием психотических нарушений при болезни Альцгеймера [176,515]. В продольном исследовании было показано отсутствие связи Е4 аллеля с развитием психотической симптоматики при болезни Альцгеймера после корректировки множественных сравнений [415]. На китайской популяции (196 человек), показано наличие ассоциации аллеля Е4 с развитием возбуждения на выходе из наркоза при абдоминальной хирургии [520]. Аналогичные данные получены в другом исследовании [337]. Ранее выявлено, что эффекты АПО-Е4 на психотическую симптоматику могут зависеть от пола пациента и более характерны для женщин [504]. В нашем исследовании половых различий влияния гена выявлено не отмечено. При наличии аллеля Е4 и у мужчин, и у женщин отмечалось более редкое развитие психомоторного возбуждения, чем у носителей других аллелей. Таким образом, полученные нами данные подтверждают влияние полиморфизма АПО-Е на развитие психотической симптоматики, в частности психомоторного возбуждения у пациентов с тяжелой ЧМТ. Различия в характере влияния аллеля Е4 могут быть обусловлены разными возрастными категориями больных, для ЧМТ характерен преимущественно молодой возраст, тогда как пациенты с болезнью Альцгеймера чаще старше 65 лет.

В исследованной выборке среди носителей аллелей СС Cys158Arg гена АПО-Е реже (на 14%) отмечалось развитие хронических нарушений сознания. Подобных данных в литературе не описано.

В настоящей работе выявлено, что пациенты с сочетанием аллелей СС rs10920573 гена рецептора аденозина А1 имели самые низкие показатели плохого

исхода (1-2 балла по ШИГ) через 12 месяцев (на 18% по сравнению с группой ТТ, $p=0,04$). Тогда как среди пациентов с сочетанием аллелей ТТ была выявлена наибольшая длительность проведения ИВЛ по сравнению с носителями аллелей СС ($p=0,048$). В литературе данный ген исследован главным образом как фактор риска развития посттравматических судорог, в частности, показано, что у носителей аллеля СТ чаще выявляется посттравматическая эпилепсия [185,489]. Сам аденозин является важной нейропротективной и нейроингибиторной молекулой, которая высвобождается сразу после травмы и, реализуя свои эффекты через рецепторы A1, A2, A3, подавляет процессы эпилептогенеза и нейровоспаления.

Среди пациентов-носителей аллелей GA rs1143634 гена провоспалительного цитокина IL-1B выявлена наибольшая частота развития хронических нарушений сознания (до 10%). Вегетативные пароксизмы имели тенденцию к более частому развитию среди носителей аллелей GG (на 10% по сравнению с носителями GA и на 20% по сравнению с носителями AA). Среди пациентов с сочетанием аллелей AA rs1143634 гена IL-1B была выявлена большая длительность нестабильной гемодинамики (в 1,6 раза) по сравнению с носителями аллелей GG ($p=0,04$). Полученные данные указывают на возможное участие гена IL-1B в регуляции активности вегетативной системы, но подобных ассоциаций ранее не описано.

Среди пациентов с генотипами AA/GA rs1143634 гена IL-1B была выявлена большая частота (на 58%) развития посттравматической эпилепсии ($p=0,049$). Согласно данным литературы, носители СТ генотипа rs1143634 имеют больший риск развития эпилепсии (47,7%) [185,206]. Активная секреция IL-1 β вследствие ЧМТ была описана ранее, она способствует повышению эксайтотоксичности через активацию глутаматэргической и торможение ГАМК-эргической систем, что приводит к изменению концентрации ионов кальция – провокатора эпилептической активности [30]. Повышенное соотношение IL-1 β в ликворе и крови при острой травме ассоциировано с повышенным риском развития ПТЭ [206].

Таким образом, на настоящей выборке были получены интересные данные о возможности влияния генетических полиморфизмов не только на исход, но и на течение ЧМТ, в частности развитие психомоторного возбуждения, вегетативных

пароксизмов, посттравматической эпилепсии, формирование хронических нарушений сознания.

Биомаркеры эксайтотоксичности при ЧМТ

В настоящей работе на выборке из 60 пациентов с тяжелой ЧМТ были проанализированы уровни антител к трем типам рецепторов глутамата: NMDA (NR2ab), AMPA (AMPAab) и каинатному (KARab).

Согласно результатам настоящего исследования, уровень NR2ab после травмы мозга имеет два значимых пика повышения: к концу первой недели (в 2 раза) и к концу второй недели (в 3,7 раза). Уровень AMPAab значимо повышается на 3-4-й неделях травмы (в 1,8 раза). Уровни KARab значительно повышаются (в 2,3-7,5 раза), главным образом, на третьей неделе травмы.

По данным литературы наиболее изученными являются антитела к рецепторам NMDA при ишемических событиях в мозге [17,88,98,191,496], а также рисках неврологических осложнений при кардиохирургических вмешательствах [152,318] и сосудистой нейрохирургии [63]. Эти рецепторы локализируются на поверхности эпителия микрососудов, формирующих ГЭБ, и участвуют в регуляции функции микрососудов. В результате ишемии в кровь выбрасывается большое количество субъединиц разрушенного NMDA-рецептора, которые захватываются циркулирующими антителами. Максимум повышения антител при инсульте приходился на 3-5-7 сутки. Уровень NR2ab значительно повышается на 3-4 сутки острой ишемии и сохраняется повышенным до 3 месяцев после инсульта [20,190].

Полученные данные согласуются с тем, что иммуноглобулины G образуются к концу первой недели после выброса в кровь пептидов. Второй пик повышения биомаркеров указывает на то, что процессы нейротоксичности при тяжелой ЧМТ не заканчиваются острейшим периодом, а имеют двухволновое течение, возможно, вследствие присоединения вторичных факторов, в том числе ишемии при выраженном отеке мозга. Согласно данным литературы, незначительное повышение уровня NR2ab в крови сохраняется у ряда пациентов с ЧМТ (17-31% случаев) спустя 1 месяц после события (вторичная ишемизация) [190].

Уровни NR2ab в первую неделю среди пациентов со вторичной ишемией были в 2 раза выше, что подтверждает роль этого показателя в качестве маркера ишемических процессов в мозге.

При сдавлении головного мозга оболочечными гематомами в первую неделю обнаруживается повышение всех трех маркеров - антител к фрагментам трех типов глутаматных рецепторов. При ДАП повышенными оказались только два из них – антитела к AMPA-рецепторам и KAR. Вероятно, частое повреждение глубинных структур мозга при сдавлениях (93%) и ДАП (91%) приводит к значительному росту антител к AMPA-рецепторам и KAR, локализующихся преимущественно в глубинных структурах мозга, которые значительно реже ($p=0,02$) страдают при очаговых ушибах (67%). По той же причине уровни AMPAab в 2,8-3 раза и KARab в среднем в 1,4 и 1,8 раза выше у пациентов, перенесших выраженную латеральную дислокацию мозга, чем у пациентов без дислокации или с умеренной дислокацией. Дополнительное повышение уровня NR2ab у пациентов со сдавлениями мозга оболочечными гематомами, вероятно, обусловлено частыми вторичными ишемическими изменениями и микроишемическими событиями, которые не всегда возможно визуализировать при рутинных режимах нейровизуализации.

Более высокие уровни KARab были характерны для двусторонних повреждений базальных ядер и таламуса, а более высокие уровни NR2ab – для двусторонних повреждений таламуса. Полученные данные согласуются с локализацией каинатных рецепторов, которые обнаружены преимущественно височно-подкорковых областях: CA3 [169] и CA1 [184] регионах гиппокампа, мозжечке [163], таламокортикальных связях [317], миндалях [340] и спинном мозге [341].

Значительно более высокие концентрации KARab в остром периоде отмечались у пациентов с плохими исходами по ШИГ через 3 мес после травмы. Тяжесть травмы была значительно выше при двусторонних повреждениях глубинных структур мозга, чем при их одностороннем повреждении или отсутствии такового, что, вероятно, объясняет полученные различия.

Среди пациентов с ушибами мозга проводился сравнительный анализ уровней биомаркеров при различных степенях тяжести ушибов (видах по КТ-классификации В.Н. Корниенко). Менее тяжелые ушибы мозга (1-2 вида) сопровождалось значительно меньшим повышением уровней биомаркера NR2ab по сравнению с ушибами тяжелой степени (3-4 вида) и изолированным ДАП. Уровни NR2ab при ушибах мозга 3-4 вида соответствовали его уровням при изолированном ДАП. Ранее для ишемических инсультов было показано зависимость между концентрацией NR2-пептида и объемом инфаркта мозга. В случае ЧМТ ушибы 3-4 вида, как правило, характеризуются большими размерами и выраженностью перифокального отека, что может приводить к развитию вторичных ишемических процессов, характеризующихся большим повышением маркера ишемии мозга NR2ab.

Среди пациентов с ПТЭ у 46% отмечались значительно более высокие уровни маркера NR2ab на первой и второй неделях. По данным литературы эпилепсия в 33% случаев сопровождается повышением NR2ab [338], однако, их роль в патогенезе данного заболевания, в отличие от АМРАаб, ясно не определена [339]. В настоящей работе изменения уровней АМРАаб у пациентов с ПТЭ выявлено не было ввиду малой численности группы пациентов с ПТЭ, у которых были определены данные маркеры. Сочетанность травмы не влияла на уровни биомаркеров, что указывает на специфичность маркеров для повреждения глутаматных рецепторов, находящихся в структурах головного мозга. В другом аналогичном исследовании также уровни NR2ab и АМРАаб были выше при сочетанной ЧМТ, чем при травме других органов [101].

Прогностические модели исходов тяжелой и среднетяжелой ЧМТ

Ввиду значительной гетерогенности и многофакторности травмы прогнозирование исхода травматического повреждения головного мозга представляет собой сложную задачу. Несмотря на рекомендации, ни одна из имеющихся на сегодняшний день прогностических моделей не была широко интегрирована в руководства по лечению ЧМТ, что привело к ограниченному использованию этих моделей в клинических условиях. В недавнем опросе 41

специалиста по ЧМТ всего 7,3 % из них указали, что они проводят прогностические расчеты для большинства или всех пациентов с тяжелой ЧМТ в рамках рутинной клинической работы [432]. Основными причинами ограниченного использования в клинике калькуляторов CRASH и IMPACT являются: 1) их разработка на основе данных, собранных более 20 лет назад, которые не отражают современные исходы; 2) отсутствие четких пороговых значений исхода или риска летальности для конкретного пациента, при котором интенсивная помощь становится бесполезной.

В настоящей работе проведен экспериментальный отбор моделей машинного обучения, с наибольшей точностью прогнозирующих исход ЧМТ по бинарной шкале исходов Глазго через 6 месяцев после травмы, вероятность выхода из травматического бессознательного состояния через 1 месяц и вероятность развития хирургически значимой гидроцефалии. Отбор выполняли с помощью варьирования 45 архитектур моделей классификации, состава обучающей 70% (160-202 пациентов) и тестовой 30% (69-87 пациентов) выборки, селекции наиболее значимых предикторов и кросс-валидации. Для прогнозирования благоприятного (4-5 баллов) или неблагоприятного (2-3 балла) исхода по ШИГ через 6 месяцев использованы 9 наиболее значимых предиктивных фактора: длительность ИВЛ, длительность комы, шкала дисфункции ствола СДС, ШКГ_{min}, гемоглобин _{min}, длительность нестабильной ГД, оценка по КТ-классификации Маршала, градация МРТ-изменений по Захаровой Н.Е., длительность ВЧГ (в порядке убывания значимости).

Прогноз выход из бессознательного состояния строили по следующим десяти наиболее значимым факторам: длительность комы, ИВЛ, градация МРТ по Захаровой Н.Е., шкала СДС, длительность нестабильной ГД, КТ-классификация Маршала, ШКГ _{min}, гемоглобин _{min}, длительность ВЧГ.

Развитие гидроцефалии предсказывали на основании 11 наиболее значимых предиктивных факторов: оценка по CRS-R, длительность комы, ИВЛ, нестабильной ГД, КТ-классификация Маршала, ШКГ _{min}, шкала СДС, гемоглобин _{min}, градация МРТ по Захаровой Н.Е., длительность ВЧГ, наличие менингита/менингоэнцефалита.

В настоящих разработанных прогностических моделях использованы предикторы, которые не включали догоспитальные показатели, большинство из которых зачастую невозможно достоверно собрать и оценить. Преимуществом данных моделей является также то, что они содержат сочетание интервальных показателей (длительности комы, посткоматозного бессознательного состояния, ИВЛ, нестабильной гемодинамики, внутричерепной гипертензии), динамических показателей с минимальными и максимальными значениями за острый период (ШКГ, концентрация гемоглобина, СОЭ, СРБ), данными шкалы неврологической оценки дисфункции стволовых структур и оценки структурных нарушений по КТ и МРТ грациям. Данный подход позволяет сформировать наиболее точную прогностическую оценку исхода ЧМТ через 6 месяцев (модель классификации дерево решений, построенное методом рекурсивного разбиения, ROC AUC = 0,973), вероятности выхода из бессознательного состояния через 1 месяц (метод градиентного бустинга над деревьями решений, ROC AUC = 0,937) и риска развития посттравматической гидроцефалии, требующей в дальнейшем проведения ликворошунтирующих операций (модель на основе правил, реализация алгоритма RIPPER, ROC AUC = 0,969).

Настоящая модель прогнозирования исходов ЧМТ средней и тяжелой степени продемонстрировала значительно лучшую дискриминационную способность по сравнению с моделями CRASH (ROC AUC = 0,871) и IMPACT (ROC AUC = 0,878). Данная модель нацелена, главным образом, на прогнозирование неблагоприятного и благоприятного исходов за пределами острого периода травмы (21 суток), поскольку в данной выборке присутствовало небольшое количество летальных исходов в остром периоде (12 пациентов), которые были исключены из модели ввиду невозможности использования их интервальных показателей.

Данная прогностическая модель не применима для пациентов с сочетанной травмой, у которых ISS составляет более 45 баллов. Поскольку данные были получены только на базе учреждения, не являющегося первичным звеном помощи пострадавшим с ЧМТ, ее использование будет справедливо для нейротравматологических центров аналогичного уровня. Также в прогностическое

моделирование не вошли пациенты с травмой орбиты с повреждением черепных нервов ввиду невозможности оценить стволовую симптоматику.

Добавление данных МРТ в качестве предикторов вносит вклад в повышение точности прогнозирования исхода ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев (ROC AUC=0,973 против 0,942) и прогнозирования развития продолжительного посттравматического БС (ROC AUC =0,937 против 0,927).

В настоящей работе были созданы прогностические модели развития посттравматической гидроцефалии и продолжительных посткоматозных нарушений сознания. В литературе обсуждаются, главным образом, факторы риска, связанные с исходом посттравматической гидроцефалии [458], ряд факторов риска ее развития, однако отсутствуют комплексные прогностические модели для оценки ее вероятности у конкретного пациента. Общепризнанными факторами риска развития посттравматической гидроцефалии являются тяжесть ЧМТ, САК, менингоэнцефалит или венитрикулит, широкая декомпрессивная трепанация черепа, близкое расположение верхнего края трепанации к верхнему сагиттальному синусу, поздняя краниопластика (более 35 суток) [45,56]. В настоящей работе показано, что при прогнозировании развития гидроцефалии при ЧМТ важное значение для повышения точности имеет учет данных МРТ (ROC AUC =0,969 против 0,703).

Длительность бессознательных состояний является важным фактором, влияющим на исход ЧМТ, однако ее предикторы до сих пор изучены недостаточно, отсутствуют исследования на больших выборках пациентов с тяжелой ЧМТ, позволяющие сделать достоверные выводы о причинах, приводящих к развитию продолжительных нарушений сознания. В настоящей работе выделены факторы, часть которых вошли в состав прогностической модели развития продолжительных нарушений сознания.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления повреждений ствола по данным МРТ при наличии стволовой неврологической симптоматики в остром периоде тяжелой и среднетяжелой ЧМТ составляет 79% и 33% соответственно. Разработанная неврологическая шкала оценки дисфункции ствола, включающая в себя основные стволовые симптомы с уровней среднего мозга, моста и продолговатого мозга, ранжированные по трехбалльной системе, обладает высокой чувствительностью (94%) в выявлении структурных повреждений ствола на МРТ, достоверно коррелирует с исходом по ШИГ ($r=-0,63$, $p<0,05$), длительностью бессознательного состояния ($r=0,52$, $p<0,05$), шкалой восстановления сознания CRS-R ($r=-0,57$, $p<0,05$).

2. В условиях специализированного нейрохирургического стационара негативное влияние на исход тяжелой ЧМТ через 6 месяцев согласно модели бинарной логистической регрессии оказывают: продолжительность искусственной вентиляции легких более 28 суток (ОШ=0,8 $p<0,01$), внутричерепной гипертензии более 7 суток (ОШ=0,8 $p<0,01$); комы более 14 суток (ОШ=0,9 $p<0,05$), оценка по шкале степени дисфункции ствола более 3 баллов (ОШ=0,9 $p<0,01$); по КТ-классификации Маршала более 3 баллов (ОШ=0,9 $p<0,05$).

3. Среди госпитализированных в специализированный нейрохирургический стационар диффузное аксональное повреждение мозга, изолированное относительно других клинических форм, по данным МРТ отмечается в 7% случаев при легкой, 12% - при среднетяжелой ЧМТ. При тяжелой ЧМТ его частота достигает 35% и ассоциируется со снижением благоприятных исходов через 6 месяцев в среднем на 30% по сравнению с другими клиническими формами.

4. Сочетание диффузного аксонального повреждения с оболочечной гематомой и/или ушибом мозга тяжелой степени (смешанные клинические формы) составляет около 47% случаев тяжелой ЧМТ. Сочетание всех трех форм (10%

случаев) ассоциируется с наиболее плохим прогнозом: в среднем на 44% чаще развиваются неблагоприятные ($p<0,01$) и на 39% реже – благоприятные ($p<0,01$) исходы, на 27% чаще формируется вторичная ишемия мозга ($p<0,01$), в среднем на 32% чаще развивается гидроцефалия ($p<0,01$), хронические нарушения сознания (около 31%, $p<0,01$), посттравматическая эпилепсия (на 38% чаще, $p<0,05$), в среднем в 1,5 раза длительнее период пребывания в ОРИТ ($p<0,05$), в 2 раза длительнее период госпитализации ($p<0,01$).

5. Локализация структурных изменений по данным МРТ при диффузном аксональном повреждении мозга в составе тяжелой и среднетяжелой ЧМТ имеет важное значение для прогнозирования исхода, в частности, с неблагоприятным исходом ассоциировано наличие очагов в проекции педункулопонтинного покрышечного ядра моста с двух (ОШ=1,8; $p<0,01$) или с одной стороны (ОШ=1,5; $p<0,01$), центральной покрышечной области среднего мозга с двух (ОШ=1,5; $p<0,01$) или с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,01$), черной субстанции с одной стороны (ОШ=1,4; $p<0,01$).

6. Количественные диффузионные показатели ретикулярной формации дорзолатеральных отделов моста имеют значение для прогнозирования восстановления сознания: фракционная анизотропия и средняя относительная плотность волокон в остром периоде имеют более низкие значения у пациентов с развившимся впоследствии продолжительным бессознательным состоянием, наиболее низкие значения фракционной анизотропии отмечаются у пациентов с хроническими нарушениями сознания ($p<0,05$).

7. Соотношения метаболитов, полученные в остром периоде тяжелой травмы при 2D-MP-спектроскопии центральных отделов покрышки среднего мозга, значимо коррелируют с продолжительностью бессознательного состояния (NAA/Cr, $r=-0,42$), степенью восстановления сознания через 1 месяц (NAA/Cho, $r=0,48$), длительностью госпитализации и пребывания в ОРИТ (NAA/Cho, $r=-0,4$). Снижение соотношения NAA/Cr через две недели после травмы до уровня ниже 2 по данным 3D-MP-спектроскопии соответствует плохому исходу по ШИГ через 1 год после травмы ($p<0,05$).

8. Генотип СС гена рецептора аденозина А1 ассоциирован со снижением (в среднем на 18%) частоты плохих исходов по ШИГ через 12 месяцев по сравнению с генотипом ТТ ($p<0,05$). Генотип АПО-Е4 гена аполипопротеина Е ассоциирован с более низкой (на 19%) частотой развития психомоторного возбуждения в остром периоде травмы по сравнению с Е2 и Е3 ($p<0,05$). Полиморфизм rs1143634 гена IL-1В ассоциирован с повышением (в среднем на 14%) частоты развития вегетативных пароксизмов среди носителей генотипа GG по сравнению с носителями GA и AA ($p<0,05$) и повышением в среднем на 29% частоты развития посттравматической эпилепсии в течение 1 года среди носителей AA/GA ($p<0,05$).

9. Максимальное повышение уровней антител к рецепторам глутамата NMDA в сыворотке крови отмечается на второй неделе ($p<0,01$), каинатным - на третьей неделе ($p<0,01$), AMPA - на третьей-четвертой неделях тяжелой ЧМТ ($p<0,05$). Развитие вторичной ишемии мозга ассоциировано с повышением уровней антител к NMDA-рецепторам в первую неделю после травмы в среднем в 2 раза ($p<0,01$). Развитие выраженной латеральной дислокации мозга ассоциировано с повышением уровней антител к AMPA ($p<0,01$) и каинатным ($p<0,05$) рецепторам. Развитием плохого исхода по ШИГ ассоциировано с повышением антител к каинатным рецепторам в первую неделю после травмы ($p<0,01$).

10. Разработанные с учетом интегральных динамических клинико-лабораторных показателей математические модели для пациентов, выживших в остром периоде тяжелой и среднетяжелой ЧМТ, позволяют эффективно прогнозировать исход через 6 месяцев (ROC AUC = 0,973), выход из посттравматического бессознательного состояния через 1 месяц (AUC = 0,937), развитие гидроцефалии (ROC AUC = 0,969) и превосходят по дискриминационной способности модели CRASH (ROC AUC = 0,871) и IMPACT (ROC AUC=0,878).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно сокращать сроки перевода пациентов с тяжелой ЧМТ в специализированный стационар: перевод до первых суток от момента травмы сопровождается меньшей длительностью бессознательного состояния (в среднем в 2 раза), пребывания в ОРИТ, лучшим исходом по ШИГ через 6 месяцев (в 1,3 раза), большей частотой благоприятных исходов (в среднем на 35%), меньшей частотой развития гидроцефалии (в среднем на 15%) и менингита (в среднем на 20%), чем перевод на 3-и сутки.

2. При осуществлении неврологического мониторинга пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде для формирования прогноза необходимо фиксировать: минимальный балл по ШКГ за весь период (лучше коррелирует с исходом), развитие одностороннего мидриаза (в среднем в 4 раза удлиняет период бессознательного состояния и в 1,4 раза - период ИВЛ, на 26% повышает частоту продолжительных нарушений сознания, на 15% - частоту вегетативных пароксизмов) или двустороннего фиксированного мидриаза (в среднем на 49% повышает частоту неблагоприятных исходов, на 34% - вторичной ишемии, на 14% - хронических нарушений сознания и на 39% - эпилепсии).

3. Использование разработанной шкалы степени дисфункции ствола позволяет уточнить показания для проведения МРТ пациентам с тяжелой ЧМТ для подтверждения структурного повреждения ствола мозга: при оценке 5-8 баллов повреждения ствола по данным МРТ подтверждаются в 85%, при оценке более 8 баллов – в 95% случаев.

4. Рекомендуется для прогнозирования развития продолжительных нарушений сознания при диффузном аксональном повреждении мозга произвести оценку по шкале FOUR (менее 6 баллов) и МРТ-градации повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (более 6 баллов).

5. При наличии механизма ускорения/замедления, выявлении стволовой неврологической симптоматики независимо от тяжести ЧМТ рекомендуется

назначать МРТ головного мозга в режиме SWI для исключения диффузного аксонального компонента. Выявление ДАП в составе смешанных клинических форм (около 20%) имеет крайне важное значение для прогнозирования исхода: в среднем на 40% чаще неблагоприятный и на 35% реже благоприятный исход, в 2 раза длительнее период госпитализации, чаще формирование хронических нарушений сознания (31%) и посттравматической эпилепсии (в среднем на 29%).

6. Классификация ЧМТ по клиническим формам требует корректировки с учетом данных, полученных с использованием современной МРТ: 1) выделение в отдельную категорию тяжелой ЧМТ смешанной клинической формы (около 47%), состоящих из двух или трех клинических форм; 2) целесообразно добавление в классификацию клинических форм среднетяжелой и легкой ЧМТ формы диффузного аксонального повреждения.

7. При оценке эффективности лечения пациентов с тяжелой ЧМТ с целью избежания неблагоприятного исхода необходимо ориентироваться на следующие показатели: длительность ИВЛ менее 28 суток, ВЧГ менее 7 суток, оценка по шкале СДС менее 4 баллов, длительность комы менее 14 суток, степень повреждения мозга по КТ-классификации Маршала до 3 баллов.

8. В качестве предикторов развития посттравматической эпилепсии следует рассматривать ушиб мозга 3-4 вида, смешанные клинические формы ЧМТ, развитие двустороннего мидриаза; продленное бессознательное состояние; повышение уровня антител к NMDA-рецепторам глутамата, наличие генотипа AA/GA полиморфизма rs1143634 IL-1B.

9. Разработанные прогностические модели рекомендуется использовать для пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по прошествии острого периода для формирования индивидуального прогноза, оценки возможности выхода из бессознательного состояния в течение 1 месяца после травмы и развития нейрохирургически значимой гидроцефалии. Модели не применимы для пациентов с летальным исходом в остром периоде, при индексе сочетанной травмы ISS более 45 баллов и периферическом генезе повреждения II-VII черепных нервов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АПО-Е – аполипопротеин Е

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипотензия

АКМ – акинетический мутизм

АМН – амнестическая спутанность

БС – бессознательное состояние

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВМГ – внутримозговая гематома

ВПС – вентрикуло-перитонеальное шунтирование

ВРАС – восходящая ретикулярная активирующая система

ВС – вегетативное состояние

ВП – вегетативные пароксизмы

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричерепное давление

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГД - гемодинамика

ГКМ – гиперкинетический мутизм

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДАП – диффузное аксональное поражение

ДК-MPT – диффузионно-куртозисная МР-трактография

ДТ-MPT - диффузионно-тензорная МР-трактография

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КТ – компьютерная томография

МПР – мутизм с пониманием речи

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОриИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОВСВ – околowodопроводное серое вещество
ОГ – оболочечная гематома
ОШ – отношение шансов
ПМВ – психомоторное возбуждение
ПНС – продленное нарушение сознания
ПТС – посттравматические судороги
ПТЭ – посттравматическая эпилепсия
РетФор – ретикулярная формация
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СГД – синдром глутаматергической диссоциации
СГИ – синдром глутаматергической избыточности
СГН – синдром глутаматергической недостаточности
СДГ – субдуральная гематома
СДИ - синдром дофаминергической избыточности
СДН - синдром дофаминергической недостаточности
СКТ – спиральная компьютерная томография
СМПС – состояние минимальных проявлений сознания
СХН - синдром холинергической недостаточности
ТАП – травматическое аксональное повреждение
УГС – угнетённое сознание
УМ – ушиб мозга
ФА – фракционная анизотропия
ХНС – хронические нарушения сознания
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭДГ – эпидуральная гематома

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЯС – ясное сознание

ADORA1 – A1 рецептор аденозина

AMPA - α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

AMPAab – антитела к AMPA-рецепторам глутамата

APOE – аполипопротеин E

AUC ROC (area under the curve ROC, площадь под ROC-кривой) - интегративный показатель чувствительности и специфичности, характеризующий валидность модели

Cho – холин

Cr – креатин

CRASH – Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury

CRS-R – пересмотренная шкала восстановления сознания после комы

CSD-HARDI – алгоритм MPT с высоким угловым разрешением и разложением по сферическим функциям (Constrained Spherical Deconvolution-High Angular Resolution Diffusion Imaging)

СТА – центральная покрышечная область

DKI – диффузионно-куртозисное изображение

DTI – диффузионно-тензорное изображение

FLAIR – (Fluid-attenuated inversion recovery) - режим MPT с подавлением сигнала свободной воды

FOUR - Full Outline of UnResponsiveness, шкала оценки глубины комы

Glx – глутамат+глутамин

GPe – Globus Pallidus externa (наружный сегмент бледного шара)

GPe – Globus Pallidus externa (наружный сегмент бледного шара)

GRE – режим градиентного эха

HARDI – (High Angular Resolution Diffusion Imaging) - диффузионные изображения с высоким угловым разрешением

IL-1B – интерлейкин 1B

IMPACT - International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI

ISS - Injury Severity Score – шкала оценки тяжести сочетанной травмы

KARab - антитела к каинатным рецепторам глутамата

KURTOSIS – модальность МРТ, которая выявляет микроструктурные изменения в тканях через неГауссовское распределение диффузии молекул воды

LC – Locus Coeruleus (голубоватое место)

LDT – латеро-дорзальное покрышечное ядро

mI – миоинозитол

MN – Meynert Nucleus (ядро Мейнерта)

NAA – N-ацетиласпартат

NC – Nucleus Caudatus (хвостатое ядро)

NMDA – N-метил-D-аспартат

NR2ab- антитела к NMDA-рецепторам глутамата

PPN – педункуло-понтийное ядро

Put – Putamen (скорлупа)

ROC-кривая (receiver operating characteristic curve, рабочая характеристика приёмника) - график зависимости «чувствительности» от «1-специфичности»

Se - чувствительность

SN – Substantia Nigra (черная субстанция)

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

Sp – специфичность

SWAN/SWI – (Susceptibility-Weighted Imaging with short acquisition times) – режим взвешенных по восприимчивости изображений с коротким временем получения

VTA – Ventral Tegmental Area (вентральная область покрышки)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.В., Баталов А.И., Погосбекян Э.Л., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Кравчук А.Д., Пронин И.Н., Потапов А.А. Новые возможности магнитно-резонансной томографии: алгоритм CSD-HARDI трактографии в построении волокон ретикулярной формации ствола. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2018. - Т. 82(1). - С. 5-12.
2. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2015. - Т. 115, № 7. - С. 40-46.
3. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний. Вопросы нейрохирургии, 2014. - С. 26-32.
4. Александрова Е.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Захарова Н.Е., Крюкова К.К., Баталов А.И., Савин И.А., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга: роль нейроанатомических факторов. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2018. - Т. 82(3). - С. 5-14.
5. Александрова Е.В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: автореф. канд. дисс., 2013.
6. Александрова Е.В., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д., Сычев А.А., Носиков В.В., Потапов А.А. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III). Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2014. - Т. 78(3). - С. 53-61.
7. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. К проблеме индивидуализации нейромодуляторной фармакотерапии при пролонгированных и хронических нарушениях сознания вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2024. - Т. 88, № 3. - С. 74-

80.

8. Амчеславский В.Г. Интенсивная терапия вторичных повреждений головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы (диагностика, мониторинг, лечение). Москва: автореф. дисс. д-ра мед. наук, 2002.

9. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга». Москва: Научно-практический Совет Минздрава РФ, 2022.

10. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации. Сотрясение головного мозга. [Электронный ресурс] URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/concussion-2022.pdf> (дата обращения: 01.01.2023).

11. Белкин А.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Зайцев О.С., Замполини М., Иванова Н.Е., Иванова Г.Е., Кондратьева Е.А., Лубнин А.Ю., Петрова М.В., Петриков С.С., Пирадов М.А., Попугаев К.А., Пряников И.В., Рябинкина Ю.В., Савин И.А., Сергеев Д.В., Щеголев А.В. Продленное нарушение сознания — новое понятие в оценке нарушений сознания у пациентов ОРИТ. Междисциплинарный консенсус. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова, 2021. - С. 7-16.

12. Васильева Е.Б., Талыпов А.Э., Синкин М.В., Петриков С.С. Особенности клинического течения черепно-мозговой травмы при различных видах повреждения головного мозга. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», 2019. - Т. 8(3). - С. 295-301.

13. Воевода М.И., Устинов С.Н., Куликов И.В. и др. Сборник трудов юбилейной научной сессии НИИ терапии СО РАМН. Некоторые молекулярно-генетические аспекты атерогенеза в этнических группах Сибири, 2002. - С. 45-50.

14. Гаврилов А.Г. Внутрочерепная гипертензия, смещение и деформация мозга при тяжёлой черепно-мозговой травме: диагностика, хирургическое лечение и прогноз. Москва: диссертация ... доктора медицинских наук, 2016.

15. Гайтур Е.И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме (диагностика, тактика лечения и прогноз). Москва: дисс. д-ра мед. наук, 1999.

16. Гельфенбейн М.С., Крылов В.В., Ермолов А.С. Экстренная консультативная нейрохирургическая помощь пострадавшим с черепно-мозговой травмой в Москве. Материалы II съезда нейрохирургов РФ: тез. докл., 1998. - С. 14.
17. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Скоромец А.А., Смолко Д.Г., Коренко А.Н., Пугачева В.А., Шумилина М.В. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином. Медлайн-экспресс, 2009. - С. 4-5(203).
18. Гридасова Н.А., Лебедев Э.Д. Организация помощи детям с черепно-мозговой травмой в Санкт-Петербурге. Материалы II съезда нейрохирургов РФ: тез. докл., 1998. - С. 15.
19. Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А. Аутоантитела к подтипам глутаматных рецепторов — маркеры функционального поражения головного мозга: их диагностическое значение для выявления пароксизмальной активности и ишемии. Журнал высшей нервной деятельности, 1997. - Т. 47. - С. 439-446.
20. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии. Санкт-Петербург, 2013.
21. Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Поэтапная модель прогноза исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. [Дневник]. [б.м.], 2016. - Т. 4(75). - С. 79-83.
22. Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н. и др. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой. Журнал невропатологии и психиатрии, 1985. - № 5. - С. 720-726.
23. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: МЕДпресс-информ, 2011.
24. Зайцев О.С. Выбор нейрометаболического средства при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии, 2010. - С. 66-69.
25. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: автореф., 2004.
26. Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Савин И.А. Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации

травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 2019. - Т. 83, № 4. - С. 45-55.

27. Захарова Н.Е. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме: клинико-компьютерно-магнитно-резонансно-томографические исследования. Москва: дисс. д-ра медицинских наук, 2013.

28. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Данилов Г.В., Гаврилов А.Г., Зайцев О.С., Кравчук А.Д., Сычев А.А. Новая классификация травматических поражений головного мозга, основанная на данных магнитно-резонансной томографии. Вестник Российского фонда фундаментальных исследований, 2016. - Т. 2. - С. 12-19.

29. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н., Данилов Г.В., Александрова Е.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Баталов А.И., Горайнов С.А. Изменения параметров диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2019. - Т. 83(3). - С. 5-16.

30. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. Acta Biomedica Scientifica, 2020. - Т. 5(5). - С. 60-67.

31. Комаров Б.Д., Лебедев В.В. Стратегические принципы организации лечения черепно-мозговой травмы. В книге: Хирургическое лечение ушибов и дислокаций мозга. / авт. книги Комаров Б.Д., Лебедев В.В. Москва: [б.н.], 1974. - С. 5-10.

32. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб: СпецЛит, 2002. - 271 с.

33. Кондратьева Е.А., Димент С.В., Кондратьев С.А., Иванова Н.Е., Буккиева Т.А., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е., Кондратьев А.Н., Лоуренс С. Прогнозирование восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии с применением метода водородной магнитно-резонансной спектроскопии. Журнал

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2019. - Т. 119(10). - С. 7-14.

34. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Практическое пособие в 3-х томах. Том 1. Москва: АНТИДОР, 1998. - 550 с.

35. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. В 2 т. Москва: АНТИДОР, 2002. - Т. 1. - 550 с.

36. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Нейротравматология. Справочник. Москва: ИПЦ ВАЗАР-ФЕРРО, 1994. - 415 с.

37. Коновалов А.Н., Самотокин Б.А., Васин Н.Я., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническая классификация острой черепно-мозговой травмы. Москва: АНТИДОР, 1998.

38. Корниенко В.Н., Васин Н.Я., Кузьменко В.А. Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. Москва: Медицина, 1987.

39. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Том 3. Москва, 2009.

40. Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Лавренюк А.Н. Динамика очаговых травматических паренхиматозных повреждений головного мозга в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы. // Нейрохирургия, 2016. - С. 16-23.

41. Крылов В.В. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие. Москва: Медицина, 2020. - 320 с.

42. Крылов В.В., Царенко С.В. Диагностика и принципы лечения вторичных повреждений головного мозга. // Нейрохирургия, 2005. - № 1. - С. 4-8.

43. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Гринь А.А., Петриков С.С., Солодов А.А., Кордонский А.Ю. Эпидемиология и патофизиология черепно-мозговой травмы. В книге: Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. под ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, А.А. Гриня. Москва: АБВ-пресс, 2022.

44. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Ефременко С.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. // Российский медицинский журнал, 2009. - № 3. - С. 23-28.

45. Латышев Я.А., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Захарова Н.Е., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Потапов А.А. Современная диагностика и лечение посттравматической гидроцефалии. // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко, 2018. - Т. 82(3). - С. 81-87.
46. Латышев Я.А. Посттравматическая гидроцефалия: оценка эффективности и безопасности ликворошунтирующих операций у пациентов в состоянии вегетативного статуса и минимальных проявлений сознания. Москва: дисс. канд. мед. наук, 2020.
47. Лебедев В.В., Волков П.В. Диффузное аксональное повреждение головного мозга. // Нейрохирургия, 2005. - № 3. - С. 10-15.
48. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2000. - 568 с.
49. Лебедев В.В., Крылов В.В., Иоффе И.С. и др. Организация экстренной нейрохирургической помощи больным с черепно-мозговой травмой в неспециализированных стационарах Москвы. // Поленовские чтения. Санкт-Петербург: науч. тр. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1995. - Вып. 1. - С. 16-19.
50. Лебедев В.В., Охотский В.П., Каншин Н.Н. Неотложная помощь при сочетанных травматических поражениях. Москва: Медицина, 1980.
51. Лебедев В.В., Коришпатова И.В. Компьютерно-томографические критерии прогноза исходов при внутричерепных оболочечных гематомах в остром периоде черепно-мозговой травмы. // Нейрохирургия, 2005. - № 1. - С. 9-19.
52. Лихтерман Б. Черепно-мозговая травма. Что делать? // Медицинская газета, 2009. - Т. 11. - С. 19-22.
53. Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов. - Москва: Книга ЛТД, 1993. - 193 с.
54. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы: часть II. Современные принципы классификации ЧМТ. // Судебная медицина, 2015. - Т. 1, № 3. - С. 37-48.
55. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. и др. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы. // Неврология и Ревматология

(Прил. к журн. Consilium Medicum), 2019. - Т. 1. - С. 56-60.

56. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Посттравматическая гидроцефалия // Consilium Medicum, 2013. - № 9. - С. 5-12.

57. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Кравчук А.Д. Современные подходы к диагностике и лечению черепно-мозговой травмы и ее последствий. // Вопросы нейрохирургии, 1996. - Т. 1. - С. 35.

58. Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Потапов А.А. [и др.]. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов. - Москва: Книга ЛТД, 1993. - 193 с.

59. Мещеряков С.В. Прогнозирование исходов тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. - Москва, 2017.

60. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т. 118(3). - С. 25-31.

61. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В. и соавт. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствия. [Раздел книги] // Клин. рук. по черепно-мозговой травме / авт. книги Коновалова под ред. А.Н. - Москва: Антидор, 1998-2002.

62. Одинак М.М., Емельянов А.Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм. // Военно-медицинский журнал. - 1998. - Т. 319, № 1. - С. 46-51.

63. Очколяс В.Н., Сокуренок Г.Ю. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата. // Новости хирургии. - 2014. - С. 171-178.

64. Ошоров А.В., Александрова Е.В., Мурадян К.Р., Сосновская О.Ю., Соколова Е.Ю., Савин И.А. Пупиллометрия как метод мониторинга фотореакции в нейрореанимации. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2021. - Т.

85(3). - С. 117–124.

65. Ошоров А.В. Мониторинг церебрального перфузионного давления и ауторегуляции мозгового кровотока при интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. - Москва: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2016. - 284 с.

66. Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г. Аутоиммунные механизмы модуляции активности глутаматных рецепторов у детей с эпилепсией и черепно-мозговой травмой. // Вестник РАМН. - 2008. - Т. 12. - С. 44-51.

67. Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Карасева О.В., Мещеряков С.В., Чернышева Т.А., Арсеньева Е.Н., Рошаль Л.М. Биомаркеры повреждения мозга при черепно-мозговой травме у детей. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115(8). - С. 66-72.

68. Потапов А.А. под ред. Доказательная нейротравматология. - Москва: [б.н.], 2003. - 517 с.

69. Усачёв Д.Ю. под ред. Нейрохирургия. Национальное руководство. Том 2. Черепно-мозговая травма. - Москва: [б.н.], 2022.

70. Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Александрова Е.В., Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков А.В., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. - 2020. - Т. 84, № 4. - С. 5-16.

71. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н. Прогностическое значение мониторинга внутричерепного и церебрального перфузионного давления, показателей регионарного кровотока при диффузных и очаговых повреждениях мозга. // Вопросы нейрохирургии. - 2011. - Т. 3. - С. 3–18.

72. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Данилов Г.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А. Нейроанатомические основы

травматической комы: клинические и магнитно-резонансные корреляты. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2014. - Т. 78. - С. 4-13.

73. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Данилов Г.В. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии. // Вестник РАН. - 2015. - Т. 85, № 4. - С. 299-309.

74. Потапов А.А., Кравчук А.Д., Захарова Н.Е. Черепно-мозговая травма. [Раздел книги] // Диагностическая нейрорадиология. - Москва: [б.н.], 2009. - С. 11-103.

75. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика. // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. - 2015. - Т. 79(6). - С. 100-106.

76. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2010. - Т. 4, № 1. - С. 4—12.

77. Потапов А.А., Носиков В.В., Никитин А.Г., Тенедиева В.Д., Юсупова М.М. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров гена АпоЕ при черепно-мозговой травме. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2010. - Т. 3. - С. 54—62.

78. Потапов А.А., Носиков В.В., Никитин А.Г., Тенедиева В.Д., Юсупова М.М. Клиническое и прогностическое значение маркеров генов, участвующих в воспалительных процессах при черепно-мозговой травме. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2012. - Т. 3. - С. 90—95.

79. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д. Доказательная нейротравматология. - Москва: Антидор, 2003. - 517 с.

80. Пошатаев К.Е. Организация медицинской помощи пострадавшим при черепно-мозговой травме. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - Т. 1. - С. 107-110.

81. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Пронин А.И., Шульц Е.И., Баталов А.И. Импульсная последовательность SWI/SWAN в МРТ-диагностике микрокровоизлияний и сосудистых микромальформаций. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2018. - Т. 1, № 3. - С. 49-57.

82. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С., Крылов В.В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». - 2012. - Т. 1. - С. 56-65.

83. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Факторы риска развития неблагоприятного исхода в хирургическом лечении острой черепно-мозговой травмы. // Нейрохирургия. - 2013. - Т. 2. - С. 8–16.

84. Семенов А.В. Оптимизация диагностики и лечения сочетанной черепно-мозговой травмы. - Москва: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2021.

85. Семенова Ж.Б., Карасева О.В., Иванова Т.Ф., Мещеряков С.В. Пути оптимизации догоспитальной помощи детям с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2007. - Т. 2. - С. 32-37.

86. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018. - Т. 12(3). - С. 5–12.

87. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Билецкий П.С., Седова О.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Смолко Д.Г., Хунтеев Г.В., Шикеев А.В., Шумилина М.В. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. // Международный неврологический журнал. - 2009. - Т. 5(27). - С. 15-20.

88. Смирнов Л.И. Патологическая анатомия и патогенез травматических

заболеваний нервной системы. - Москва: [б.н.], 1948.

89. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Гранстрем О.К., Косицын Н.С., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Кошелев В.Б., Фадюкова О.Е., Дамбинова С.А., Пинелис В.Г. Изучение механизмов образования аутоантител при эпилепсии и гипоксии. // Нейроиммунология. - 2003. - Т. 1. - С. 2: 137-138.

90. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А., Мещеряков С.В., Реутов В.П., Горюнова А.В., Пинелис В.Г., Рошаль Л.М. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - Т. 12. - С. 44-51.

91. Сычев А.А. Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. - Москва: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2023. - 238 с.

92. Сычев А.А., Савин И.А., Баранич А.И., Бирг Т.М., Ошоров А.В., Полупан А.А., Потапов А.А. Анализ инотропной и вазопрессорной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. // Анестезиология и реаниматология. - 2022. - Т. 3. - С. 63–67.

93. Талыпов А.Э. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы. - Москва: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2014. - 44 с.

94. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография – новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии. // Медицинская физика. - 2014. - С. 57–63.

95. Тюрина А.Н., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Мерцалова М.П., Родионов П.В., Погосбемян Э.Л., Пронин И.Н. Протонная 3D МР-спектроскопия серого и белого вещества головного мозга. Исследование 15 добровольцев. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82(6). - С. 23-29.

96. Филимонов Б.А., Качков И.А., Амчеславский В.Г. Материалы II съезда

нейрохирургов РФ: тезисы докладов. // Региональная нейротравматологическая служба: критический анализ, перспективы улучшения качества диагностической и лечебной помощи при тяжелой черепно-мозговой травме. - Санкт-Петербург: [б.н.], 1998. - С. 18.

97. Хунтеев Г.А. Значение показателей содержания в крови аутоантител к NR2A подтипу глутаматного рецептора, глутамата и гомоцистеина для диагностики хронических нарушений мозгового кровообращения. - Санкт-Петербург: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2004.

98. Шагинян Г.Г., Древаль О.Н., Зайцев О.С. Черепно-мозговая травма. - Москва: Издательство Гэотар, 2010. - 288 с.

99. Шахнович А.Р., Мамадалиев А.М., Абакумова Л.Я. Прогнозирование исходов коматозных состояний в первые сутки после черепно-мозговой травмы. // Журнал «Вопросы нейрохирургии». - 1991. - № 6. - С. 11-12.

100. Шевелев П.Ю. Совершенствование мониторинга течения сочетанной черепно-мозговой травмы. - Санкт-Петербург: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2021. - 187 с.

101. Щербук А.Ю., Щербук Ю.А. Современная система организации нейротравматологической помощи в Санкт-Петербурге. // Вестник хирургии. - 2010. - Т. 1. - С. 127-131.

102. Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г. Современные возможности магнитно-резонансной томографии при черепно-мозговой травме. // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. - Т. приложение 3(63). - С. 118-120.

103. Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г. Современные возможности магнитно-резонансной томографии при черепно-мозговой травме. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. приложение 3 (63). С. 118-120.

104. Яковенко И.В. Медико-социальные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы и пути совершенствования медицинской помощи пострадавшим

в городах с различной численностью населения. Санкт-Петербург: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2008. 304 с.

105. Marmarou J., Lu I., Butcher et al. IMPACT database of traumatic brain injury: Design and description. // *J Neurotrauma*. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 239–250.

106. Abu Hamdeh S., Marklund N., Lannsjö M., Howells T., Raininko R., Wikström J., Enblad P. Extended Anatomical Grading in Diffuse Axonal Injury Using MRI: Hemorrhagic Lesions in the Substantia Nigra and Mesencephalic Tegmentum Indicate Poor Long-Term Outcome. // *J Neurotrauma*. – 2017. – Т. 34(2). – С. 341-352.

107. Abu Hamdeh S., Marklund N., Lewén A., Howells T., Raininko R., Wikström J., Enblad P. Intracranial pressure elevations in diffuse axonal injury: association with nonhemorrhagic MR lesions in central mesencephalic structures. // *J Neurosurg*. – 2018. – Т. 131(2). – С. 604-611.

108. Adams J.H., Doyle D., Ford I., Gennarelli T.A., Graham D.I., McLellan D.R. Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. // *Histopathology*. – 1989. – Т. 15. – С. 49–59.

109. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. // *Brain*. – 2000. – Т. 123. – С. 1327-1338.

110. Administration U.S.F.D. Medical devices for assessing head injury. – 2019.

111. Åkerlund C.A., Donnelly J., Zeiler F.A., et al. Impact of duration and magnitude of raised intracranial pressure on outcome after severe traumatic brain injury: a CENTER-TBI high-resolution group study. // *PLoS One*. – 2020. – Т. 15. – e0243427.

112. Albrecht J.S., Hirshon J.M., McCunn M., Bechtold K.T., Rao V., Simoni-Wastila L., et al. Increased rates of mild traumatic brain injury among older adults in US emergency departments, 2009-2010. // *J Head Trauma Rehabil*. – 2016. – Т. 31. – С. 1-7.

113. Alexandrova E.V., Zakharova N.E., Tonoyan A.S., Potapov A.A. Neuroanatomy of coma due to traumatic axonal injury. // *Controversies in neurotraumatology*. – 2016. – С. 238.

114. Algattas H., Jason H. Traumatic Brain Injury Pathophysiology and Treatments: Early, Intermediate, and Late Phases Post-Injury. // *Int J Mol Sci*. – 2014. – Т. 15. – С. 309-341.

115. Alho A.T.D.L., Hamani C., Alho E.J.L., da Silva R.E., Santos G.A.B., Neves R.C., et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for the pedunculopontine nucleus: proof of concept and histological correlation. // *Brain Struct Funct.* – 2017. – C. 222-228.
116. Amoo M., Henry J., O'Halloran P.J., et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. // *Neurosurg Rev.* – 2022. – T. 45(2). – C. 1171-1193.
117. Andelic N., Forslund M.V., Perrin P.B., et al. Long-term follow-up of use of therapy services for patients with moderate-to-severe traumatic brain injury. // *J Rehabil Med.* – 2020. – T. 52. – jrm00034.
118. Andelic N., Røe C., Tenovuo O., et al. Unmet rehabilitation needs after traumatic brain injury across Europe: results from the CENTER-TBI Study. // *J Clin Med.* – 2021. – T. 10. – 1035.
119. Anderson C.V., Wood D.M., Bigler E.D., Blatter D.D. Lesion volume, injury severity, and thalamic integrity following head injury. // *J Neurotrauma.* – 1996. – T. 13(2). – C. 59–65.
120. Andine Rudolphi K.A., Fredholm B.B., Hagberg H. Effect of propentofylline (HWA 285) on extracellular purines and excitatory amino acids in CA1 of rat hippocampus during transient ischaemia. // *Br J Pharmacol.* – 1990. – T. 100. – C. 814–8.
121. Andreasen S.H., Andersen K.W., Conde V., et al. Colocalization of Microbleeds and Microstructural Changes after Severe Traumatic Brain Injury. // *J Neurotrauma.* – 2020. – T. 37(4).
122. Andreasen S.H., Andersen K.W., Conde V., et al. Two Coarse Spatial Patterns of Altered Brain Microstructure Predict Post-traumatic Amnesia in the Subacute Stage of Severe Traumatic Brain Injury. // *Front Neurol.* – 2020. – T. 11. – 800.
123. Andriessen T.M., Horn J., Franschman G., et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. // *J Neurotrauma.* – 2011. – T. 28, № 10. – C. 2019–2031.

124. Archelos J.J., Hartung H.-P. Pathogenic role of autoantibodies in neurological diseases. // *Trends Neurosci.* – 2000. – T. 23. – C. 317-327.
125. Arciniegas D.B. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. // *Curr Psychiatry Rep.* – 2003. – C. 391–400.
126. Arciniegas D.B., Topkoff J., Silver J.M. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury. // *Curr Treat Options Neurol.* – 2000. – C. 169–186.
127. Ariza M., Junqué C., Mataró M., et al. Neuropsychological correlates of basal ganglia and medial temporal lobe NAA/Cho reductions in traumatic brain injury. // *Arch Neurol.* – 2004. – T. 61(4). – C. 541–544.
128. Ashwal S., Holshouser B., Tong K., et al. Proton MR spectroscopy detected glutamate/glutamine is increased in children with traumatic brain injury. // *J Neurotrauma.* – 2004. – T. 21(11). – C. 1539–1552.
129. Ashwal S., Holshouser B., Tong K., et al. Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. // *Pediatr Res.* – 2004. – C. 630–638.
130. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W., Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. // *J Trauma.* – 1974. – T. 14. – C. 187–196.
131. Bales J.W., Wagner A.K., Kline A.E., Dixon C.E. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis. // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2009. – C. 981–1003.
132. Balestreri M., Czosnyka M., Chatfield D.A., et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2004. – T. 75. – C. 161–162.
133. Bardin J. Neurodevelopment: unlocking the brain. // *Nature.* – 2012. – T. 487(7405). – C. 24-26.
134. Bartnik-Olson B.L., Holshouser B., Wang H., et al. Impaired neurovascular unit function contributes to persistent symptoms after concussion: A pilot study. // *J Neurotrauma.* – 2014. – T. 31(17). – C. 1497–1506.
135. Baslow M.H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Canavan disease: a mechanistic explanation. // *J Mol Neurosci.* – 2003.

– C. 185–190.

136. Basser P.J., Mattiello J., LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. // *J Magn Reson.* – 1994. – T. 103. – C. 247–254.

137. Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C., Duda J., Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. // *Magn Reson Med.* – 2000. – T. 44(4). – C. 625–632.

138. Bates T.E., Strangward M., Keelan J., et al. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for ¹H MRS studies in vivo. // *Neuroreport.* – 1996. – T. 7(8). – C. 1397–1400.

139. Bazarian J.J., Biberthaler P., Welch R.D., et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. // *Lancet Neurol.* – 2018. – T. 17. – C. 782–789.

140. Beauchamp M.H., Ditchfield M., Babl F.E., et al. Detecting traumatic brain lesions in children: CT versus MRI versus susceptibility weighted imaging (SWI). // *J Neurotrauma.* – 2011. – T. 28(6). – C. 915–927.

141. Becker D.P., Miller J.D., Ward J.D., et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. // *J Neurosurg.* – 1977. – T. 47. – C. 491-502.

142. Behrens T.E., Woolrich M.W., Jenkinson M., et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. // *Magn Reson Med.* – 2003. – T. 50(5). – C. 1077–1088.

143. Berry C., Ley E.J., Tillou A., et al. The effect of gender on patients with moderate to severe head injuries. // *J Trauma.* – 2009. – T. 67. – C. 950-953.

144. Bertino S., Basile G.A., Anastasi G., et al. Anatomical characterization of the human structural connectivity between the pedunculopontine nucleus and globus pallidus via multi-shell multi-tissue tractography. // *Medicina (Kaunas).* – 2020. – C. 452-461.

145. Betz J., Zhuo J., Roy A., et al. Prognostic value of diffusion tensor imaging parameters in severe traumatic brain injury. // *J Neurotrauma.* – 2012. – T. 29. – C. 1292–1305.

146. Bianciardi M., Izzy S., Rosen B.R., Wald L.L., Edlow B.L. Location of

subcortical microbleeds and recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. // *Neurology*. – 2021. – T. 97(2). – C. e113-e123.

147. Biegon A. Considering biological sex in traumatic brain injury. // *Front Neurol*. – 2021. – C. 1-12.

148. Blaya M.O., Raval A.P., Bramlett H.M. Traumatic brain injury in women across lifespan. // *Neurobiol Dis*. – 2022. – T. 164. – C. 1-15.

149. Blaylock R.L., Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy: A unifying hypothesis. // *Surg Neurol Int*. – 2011. – T. 2. – C. 107.

150. Blennow K., Hardy J., Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. // *Neuron*. – 2012. – T. 76. – C. 886–899.

151. Böhmer A.E., Oses J.P., Schmidt A.P., et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. // *Neurosurgery*. – 2011. – T. 68. – C. 1624–1630.

152. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B., Easley K.A., Dambinova S.A. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. // *Stroke*. – 2006. – T. 37(6). – C. 1432-1436.

153. Brandstack N., Kurki T., Tenovuo O. Quantitative diffusion-tensor tractography of long association tracts in patients with traumatic brain injury without associated findings at routine MR imaging. // *Radiology*. – 2013. – T. 267. – C. 231–239.

154. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. // *J Neurotrauma*. – 2007. – T. 24 Suppl 1. – C. S14-20.

155. Bartnik-Olson B.L., Alger J.R., Babikian T., Harris A.D., Holshouser B., Kirov I.I., Maudsley A.A., Thompson P.M., Dennis E.L., Tate D.F., Wilde E.A., Lin A. The clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury: recommendations from the ENIGMA MRS working group. // *Brain Imaging Behav*. – 2021. – T. 15(2). – C. 504–525.

156. Bretzin A.C., Covassin T., Wiebe D.J., Stewart W. Association of sex with adolescent soccer concussion incidence and characteristics. // JAMA Netw Open. – 2021. – T. 4. – e218191.
157. Brooks W.M., Friedman S.D., Gasparovic C. Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. // J Head Trauma Rehabil. – 2001. – T. 16. – C. 149–164.
158. Brooks W.M., Stidley C.A., Petropoulos H., Jung R.E., Weers D.C., Friedman S.D., Barlow M.A., Sibbitt W.L., Yeo R.A. Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study. // J Neurotrauma. – 2000. – T. 17. – C. 629-640.
159. Browne K.D., Chen X.-H., Meaney D.F., et al. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine. // J Neurotrauma. – 2011. – T. 28(9). – C. 1747–1755.
160. Bruggeman G.F., Haitsma I.K., Dirven C.M.F., Volovici V. Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging—a narrative review. // Acta Neurochir (Wien). – 2021. – T. 163(1). – C. 31-44.
161. Bullock R., Chestnut R., Clifton G., et al. Guidelines for management of severe traumatic brain injury. // J Neurotrauma. – 2000. – T. 17. – C. 451-553.
162. Bulstrode H., Nicoll J.A.R., Hudson G., Chinnery P.F., Di V., Belli A. Mitochondrial DNA and traumatic brain injury. // Ann. Neurol. – 2014. – T. 75. – C. 186–195.
163. Bureau I., Dieudonne S., Coussen F., Mulle C. Kainate receptor-mediated synaptic currents in cerebellar Golgi cells are not shaped by diffusion of glutamate. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – C. 97. – C. 6838–6843.
164. Carlsson C.A., von Essen C., Lofgren J. Factors affecting the clinical course of patients with severe head injuries. I. Influence of biological factors. II. Significance of post-traumatic coma. // J. Neurosurg. – 1968. – C. 242-251.
165. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edn. // Neurosurgery. – 2017. – T. 80. – C. 6–15.
166. Carpentier A., Galanaud D., Puybasset L., Muller J.C., Lescot T., Boch A.L., Riedl V., Cornu P., Coriat P., Dormont D., van Effenterre R. Early morphologic and

spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect "invisible brain stem damage" and predict "vegetative states". // *J Neurotrauma*. – 2006. – T. 23(5). – C. 674–685.

167. Cartwright P.E., et al. Analysis of magnetic resonance spectroscopy relative metabolite ratios in mild traumatic brain injury and normative controls. // *Undersea Hyperb. Med.* – 2019. – T. 46. – C. 291–297.

168. Castaño-Leon A.M., Cicuendez M., Navarro-Main B., Munarriz P.M., Paredes I., Cepeda S., et al. Sixto Obrador SENEC prize 2019: utility of diffusion tensor imaging as a prognostic tool in moderate to severe traumatic brain injury. Part I. Analysis of DTI metrics performed during the early subacute stage. // *Neurocirugia*. – 2020. – T. 31(3). – C. 132-145.

169. Castillo P.E., Malenka R.C., Nicoll R.A. Kainate receptors mediate a slow postsynaptic current in hippocampal CA3 neurons. // *Nature*. – 1997. – C. 388. – C. 182–186.

170. Cecil K.M., Hills E.C., Sandel M.E., Smith D.H., McIntosh T.K., Mannon L.J., Sinson G.P., Bagley L.J., Grossman R.I., Lenkinski R.E. Proton magnetic resonance spectroscopy for detection of axonal injury in the splenium of the corpus callosum of brain-injured patients. // *J Neurosurg*. – 1998. – T. 88. – C. 795-801.

171. Chase M.H. Confirmation of the consensus that glycinergic postsynaptic inhibition is responsible for the atonia of REM sleep. // *Sleep*. – 2008. – C. 1487-1491.

172. Chesnut R.M. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. // *New Horiz.* – 1995. – T. 3, No 3. – C. 366–375.

173. Chesnut R.M., Temkin N., Carney N., et al. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. // *N Engl J Med*. – 2012. – T. 367. – C. 2471–2481.

174. Chestnut R.M., Ghajar J., Maas A.I.R., Marion D.W., et al. Part 2: Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. // *J Neurotrauma*. – 2000. – T. 17(6). – C. 555-627.

175. Choe B.Y., Suh T.S., Choi K.H., Shinn K.S., Park C.K., Kang J.K. Neuronal dysfunction in patients with closed head injury evaluated by in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. // *Invest Radiol*. – 1995. – T. 30(8). – C. 502-550.

176. Christie D., Shofer J., Millard S.P., Li E., Demichele-Sweet M.A., Weamer E.A., Kamboh M.I., Lopez O.L., Sweet R.A., Tsuang D. Genetic association between APOE*4 and neuropsychiatric symptoms in patients with probable Alzheimer's disease is dependent on the psychosis phenotype. // *Behav Brain Funct.* – 2012. – C. 8:62.
177. Chung S.W., et al. Locations and clinical significance of nonhemorrhagic brain lesions in diffuse axonal injuries. // *J. Korean Neurosurg Soc.* – 2012. – T. 52. – C. 377–383.
178. Claassen J., Doyle K., Matory A., et al. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. // *N Engl J Med.* – 2019. – T. 380. – C. 2497–2505.
179. Cohan P., Wang C., McArthur D.L., et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. // *Crit Care Med.* – 2005. – T. 33. – C. 2358–2366.
180. Conklin J., Longo M.G.F., Cauley S.F., et al. Validation of Highly Accelerated Wave-CAIPI SWI Compared with Conventional SWI and T2*-Weighted Gradient Recalled-Echo for Routine Clinical Brain MRI at 3T. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2019. – T. 40(12). – C. 2073–2080.
181. Conley Y.P., Okonkwo D.O., Deslouches S., Alexander S., Puccio A.M., Beers S.R., Ren D. Mitochondrial polymorphisms impact outcomes after severe traumatic brain injury. // *J Neurotrauma.* – 2014. – T. 31. – C. 34–41.
182. Corbo R.M., Scacchi R., Rickards O., et al. An investigation of human apolipoproteins B and E polymorphisms in two African populations from Ethiopia and Benin. // *Am. J. Human. Biol.* – 1999. – T. 11(3). – C. 297-304.
183. Corella D., Guillen M., Saiz C. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. // *J. Lipid Res.* – 2002. – C. 43. – C. 416-427.
184. Cossart R., Esclapez M., Hirsch J.C., Bernard C., Ben-Ari Y. GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. // *Nat. Neurosci.* – 1998. – C. 1. – C. 470–478.
185. Cotter D., Kelso A., Neligan A. Genetic biomarkers of posttraumatic

epilepsy: A systematic review. // *Seizure*. – 2017. – C. 46. – C. 53-58.

186. Culotta V.P., Sementilli M.E., Gerold K., Watts C.C. Clinicopathological heterogeneity in the classification of mild head injury. // *Neurosurgery*. – 1996. – T. 38(2). – C. 245-250.

187. Czeiter E., Amrein K., Gravesteyn, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. // *EBioMedicine*. – 2020. – T. 56. – C. 102785.

188. D'Souza M.M., Trivedi R., Singh K., Grover H., Choudhury A., Kaur P., Kumar P., Tripathi R.P. Traumatic brain injury and the post-concussion syndrome: A diffusion tensor tractography study. // *Indian J. Radiol Imaging*. – 2015. – T. 25. – C. 404–414.

189. Dalla Libera A.L., Regner A., De Paoli J., Centenaro L., Martins T.T., Simon D. IL-6 polymorphism associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury. // *Brain Inj*. – 2011. – T. 25. – C. 365–369.

190. Dambinova S.A., Hayes R.L., Wang K.K.W. Biomarkers for traumatic brain injury. // Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012.

191. Dambinova S.A., Izykenova G.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Brain NR2 peptide in blood assay for stroke assessment ruling out hemorrhage. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2003. – T. 12. – C. 248.

192. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. // *Clin Chem*. – 2003. – T. 49(10). – C. 1752-1762.

193. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple Panel of Biomarkers for TIA/Stroke Evaluation. // *Stroke*. – 2002. – T. 33. – C. 1181-1182.

194. Dambinova S.A., Maroon J.C., Sufrinko A.M., Mullins J.D., Alexandrova E.V., Potapov A.A. Functional, Structural, and Neurotoxicity Biomarkers in Integrative Assessment of Concussions. // *Front Neurol*. – 2016. – C. 7. – C. 172.

195. Dambinova S.A. Neurodegradomics: the source of biomarkers for mild TBI. // *Biomarkers for TBI* / авт. книги Dambinova S.A., Hayes R.L., Wang K.W. – London,

UK: Royal Society of Chemistry Publishing, 2012. – C. Chapter 4, pp 66 - 86.

196. Dambinova S.A., Shikuev A.V., Weissman J.D., Mullins J.D. AMPAR peptide values in blood of nonathletes and club sport athletes with concussions. // *Mil Med.* – 2013. – T. 178(3). – C. 285-290.

197. Dardiotis E., Dardioti M., Hadjigeorgiou G.M., Paterakis K. Re: Lack of association between the IL1A gene (-889) polymorphism and outcome after head injury. // *Surg. Neurol.* – 2006. – T. 66. – C. 334–335.

198. Davidson J., Cusimano M.D., Bendena W.G. Post-traumatic brain injury: genetic susceptibility to outcome. // *Neuroscientist.* – 2014. – T. 21. – C. 424–441.

199. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. // *Arteriosclerosis.* – 1988. – T. 8. – C. 1–21.

200. Davis D.P., Douglas J.D., Smith W., Sise M.J., Vilke G.M., Holbrook T.L., et al. Traumatic brain injury outcomes in pre- and post-menopausal females versus age-matched males. // *J Neurotrauma.* – 2006. – T. 23. – C. 140-148.

201. de Graaf R.A. *In Vivo NMR Spectroscopy.* // 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

202. DeCarlo L.T. On the Meaning and Use of Kurtosis. // *Psychol Methods.* – 1997. – T. 2(3). – C. 292–307.

203. Deckert J., Jorgensen M.B. Evidence for pre- and postsynaptic localization of adenosine A1 receptors in the CA1 region of rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. // *Brain Res.* – 1988. – T. 446. – C. 161–164.

204. Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S., Deco G., Barttfeld P., Raimondo F., et al. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. // *Sci Adv.* – 2019. – T. 5. – eaat7603.

205. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. // *J Neurosurg.* – 2018. – T. 130. – C. 1080–1097.

206. Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D., Boles J.A., Conley Y.P., Kochanek P.M., Wagner A.K. IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. // *Epilepsia.* – 2014. – T. 55, № 7. – C. 1109-1119.

207. Diaz-Pacheco V., Vargas-Medrano J., Tran E., Nicolas M., Price D., Patel R., Tonarelli S., Gadad B.S. Prognosis and Diagnostic Biomarkers of Mild Traumatic Brain Injury: Current Status and Future Prospects. // *J Alzheimers Dis.* – 2022. – T. 86(3). – C. 943-959.
208. Dijkland S.A., Foks K.A., Polinder S., et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review of contemporary models and validation studies. // *J Neurotrauma.* – 2020. – T. 37. – C. 1–13.
209. Dobrachinski F., Gerbatin R.R., Sartori G., Golombieski R.M., Antoniazzi A., Nogueira C.W., Royes L.F., Figuera M.R., Porciúncula L.O., Cunha R.A., Soares F.A.A. Guanosine Attenuates Behavioral Deficits After Traumatic Brain Injury by Modulation of Adenosinergic Receptors. // *Mol Neurobiol.* – 2019. – T. 56(5). – C. 3145-3158.
210. Donnelly J., Güiza F., Depreitere B., Meyfroidt G., Czosnyka M., Smielewski P. Visualising the pressure-time burden of elevated intracranial pressure after severe traumatic brain injury: a retrospective confirmatory study. // *Br J Anaesth.* – 2021. – T. 126. – e15–17.
211. Donnemiller E., Brenneis C., Wissel J., et al. Impaired dopaminergic neurotransmission in patients with traumatic brain injury: a SPECT study using 123I-beta-CIT and 123I-IBZM. // *Eur J Nucl Med.* – 2000. – T. 27. – C. 1410–1414.
212. Dopperberg E.M., Choi S.C., Bullock R. Clinical trials in traumatic brain injury: lessons for the future. // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2004. – T. 16. – C. 87–94.
213. Bazarian JJ, Zetterberg H, Buki A, et al. Blood-based biomarkers for improved characterization of TBI Recommendations from the 2024 NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative Blood-based Biomarkers Working Group. // *J Neurotrauma.* – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1065–1085.
214. Duhaime A.C., Gean A.D., Haacke E.M., et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2010. – T. 91. – C. 1661–1666.
215. Durak M.A., Gürbüz Ş., Derya S., Yıldırım I.O., Ekmekyapar M., Tetik B., Çolak C. A comparison of computerized tomography and flair-SWI MRI results of

patients with head injury attending the emergency department. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2022. – T. 26(24). – C. 9157-9161.

216. Eban-Rothschild A., Rothschild G., Giardino W.J., et al. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep–wake behaviors. // *Nat Neurosci.* – 2016. – T. 19. – C. 1356-1366.

217. Edlow B.L., Barra M.E., Zhou D.W., Foulkes A.S., Snider S.B., Threlkeld Z.D., Chakravarty S., Kirsch J.E., Chan S.T., Meisler S.L., Bleck T.P., Fins J.J., Giacino J.T., Hochberg L.R., Solt K., Brown E.N., Bodien Y.G. Personalized Connectome Mapping to Guide Targeted Therapy and Promote Recovery of Consciousness in the Intensive Care Unit. // *Neurocrit Care.* – 2020. – T. 33(2). – C. 364-375.

218. Edlow B.L., Haynes R.L., Takahashi E., Klein J.P., Cummings P., Benner T., Greer D.M., Greenberg S.M., Wu O., Kinney H.C., Folkerth R.D. Disconnection of the ascending arousal system in traumatic coma. // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2013. – T. 72(6). – C. 505-523.

219. Edlow B.L., Takahashi E., Wu O., Benner T., Dai G., Bu L., Grant P.E., Greer D.M., Greenberg S.M., Kinney H.C., Folkerth R.D. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders. // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2012. – T. 71(6). – C. 531-546.

220. Edlow B.L., Threlkeld Z.D., Fehnel K.P., Bodien Y.G. Recovery of Functional Independence After Traumatic Transtentorial Herniation With Duret Hemorrhages. // *Front Neurol.* – 2019. – T. 10. – C. 1077. doi: 10.3389/fneur.2019.01077.

221. Edlow B.L., Wu O. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury. // *Semin Neurol.* – 2012. – T. 32(4). – C. 374-400.

222. Edwards K.A., Pattinson C.L., Guedes, et al. Inflammatory cytokines associate with neuroimaging after acute mild traumatic brain injury. // *Front Neurol.* – 2020. – T. 11. – C. 348.

223. Eisenberg H.M., Gary H.E., Aldrich E.F. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. // *J Neurosurg.* – 1990. – T. 73, No 5. – C. 688–698.

224. Ellis M.J., Ryner L.N., Sobczyk O., Fierstra J., Mikulis D.J., Fisher J.A.,

Duffin J., Mutch W.A. Neuroimaging assessment of cerebrovascular reactivity in concussion: current concepts, methodological considerations, and review of the literature. // *Front Neurol.* – 2016. – T. 7. – C. 61.

225. Ezaki Y., et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diffuse axonal injury. // *Acta Radiologica.* – 2006. – T. 47. – № 7. – C. 733-740.

226. Faden A.I., Loane D.J. Chronic neurodegeneration after traumatic brain injury: Alzheimer disease, chronic traumatic encephalopathy, or persistent neuroinflammation? // *Neurotherapeutics.* – 2015. – T. 12(1). – C. 143–150.

227. Farace E., Alves W.M. Do women fare worse: a meta-analysis of gender differences in traumatic brain injury outcome. // *J Neuro-Surg.* – 2000. – T. 93. – C. 539-545.

228. Farkas O., Polgár B., Szekeres-Barthó J., et al. Spectrin breakdown products in the cerebrospinal fluid in severe head injury-preliminary observations. // *Acta Neurochirurgica.* – 2005. – T. 147, No 8. – C. 855-861.

229. Faugeras F., Rohaut B., Valente M., et al. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. // *Brain Inj.* – 2018. – T. 32. – C. 72–77.

230. Menon DK, Silverberg ND, Ferguson AR, et al. Clinical assessment on days 1–14 for the characterization of traumatic brain injury: Recommendations from the 2024 NINDS Traumatic Brain Injury Classification and Nomenclature Initiative Clinical/Symptoms Working Group. // *J Neurotrauma.* – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1038–1055.

231. Fedele D.E., Gouder N., Güttinger M., Gabernet L., Scheurer L., Rüllicke T., Crestani F., Boison D. Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. // *Brain.* – 2005. – T. 128. – C. 2383–2395.

232. Finnoff J.T., Jelsing E.J., Smith J. Biomarkers, genetics, and risk factors for concussion. // *PM R.* – 2011. – T. 2. – C. 452-459.

233. Firsching R., Woischneck D., Klein S., Reissberg S., Dühring W., Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. // *Acta Neurochirurgica.* – 2001. – T. 143. – C. 263-271.

234. Bragge P, McNett M, Bayley M, et al. Starting with the end in mind: Recommendations to optimize implementation of a novel TBI classification from the 2024 NINDS TBI Classification and Nomenclature Workshop's Knowledge to Practice (K2P) Working Group. // *J Neurotrauma*. – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1096–1108.
235. Corrigan JD, Alosco ML, van der Naalt J, et al. Retrospective identification and characterization of traumatic brain injury – Recommendations from the 2024 NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative Retrospective Classification Working Group. // *J Neurotrauma*. – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1086–1095.
236. McFadyen CA, Zeiler FA, Newcombe V, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: a living systematic review and meta-analysis. // *J Neurotrauma*. – 2021. – T. 38. – C. 1124–1136.
237. Fridman E.A., Osborne J.R., Mozley P.D., et al. Presynaptic dopamine deficit in minimally conscious state patients following traumatic brain injury. // *Brain*. – 2019. – T. 142. – C. 1887–1893.
238. Frost R.B., Farrer T.J., Primosch M., Hedges D.W. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis. // *Neuroepidemiology*. – 2013. – T. 40. – C. 154-159.
239. Fuller P.M., Sherman D., Pedersen N.P., Saper C.B., Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. // *J Comp Neurol*. – 2011. – T. 519. – C. 933–956.
240. Galimberti S., Graziano F., Maas A.I.R., et al. Effect of frailty on 6-month outcome after traumatic brain injury: a multicentre cohort study with external validation. // *Lancet Neurol*. – 2022. – T. 21. – C. 153–162.
241. Gallagher C.N., Carpenter K.L.H., Grice P., Howe D.J., Mason A., Timofeev I., et al. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. // *Brain*. – 2009. – T. 132(10). – C. 2839–2849.
242. García-Gomar M.G., Videnovic A., Singh K., Stauder M., Lewis L.D., Wald L.L., Rosen B.R., Bianciardi M. Disruption of Brainstem Structural Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder Using 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging. // *Mov Disord*. –

2022. – C. 847-853.

243. Gardner A., Iverson G.L., Stanwell P. A systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy findings in sport-related concussion. // *J Neurotrauma*. – 2014. – T. 31. – C. 1–18.

244. Gardner R.C., Dams-O'Connor K., Morrissey M.R., Manley G.T. Geriatric traumatic brain injury: epidemiology, outcomes, knowledge gaps, future directions. // *J Neurotrauma*. – 2018. – T. 35. – C. 889-906.

245. Garnett M.R., Blamire A.M., Corkill R.G., Cadoux-Hudson T.A., Rajagopalan B., Styles P. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. // *Brain*. – 2000. – T. 123(Pt 1). – C. 2046–2054.

246. Garnett M.R., Blamire A.M., Rajagopalan B., Styles P., Cadoux-Hudson T.A.D. A magnetic resonance spectroscopy study. // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2000. – T. 123. – C. 1403–1409.

247. Garnett M.R., Corkill R.G., Blamire A.M., Rajagopalan B., Manners D.N., Young J.D., Styles P., Cadoux-Hudson T.A. Altered cellular metabolism following traumatic brain injury: A magnetic resonance spectroscopy study. // *Journal of Neurotrauma*. – 2001. – T. 18(3). – C. 231–240.

248. Gasparovic C.C., Yeo R., Mannell M., Ling J., Elgie R., Phillips J. Neurometabolite concentrations in gray and white matter in mild traumatic brain injury: an ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. // *J Neurotrauma*. – 2009. – T. 26(10). – C. 1635–1643.

249. Gennarelli T.A. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. // *Head Injury*. 3rd ed. / P.R. Cooper (ed.). – Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.

250. Gennarelli T.A., Spielman G.M., Langfitt T.W., Gildenberg P.L., Harrington T., Jane J.A., Marshall L.F., Miller J.D., Pitts L.H. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. // *J Neurosurg*. – 1982. – T. 56. – C. 26–32.

251. George E.O., Roys S., Sours C., Rosenberg J., Zhuo J., Shanmuganathan K., Gullapalli R.P. Longitudinal and prognostic evaluation of mild traumatic brain injury: A ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. // *Journal of Neurotrauma*. – 2014. – T.

31(11). – C. 1018–1028.

252. Gerbatin R.R., Dobrachinski F., Cassol G., Soares F.A.A., Royes L.F.F. A1 rather than A2A adenosine receptor as a possible target of Guanosine effects on mitochondrial dysfunction following Traumatic Brain Injury in rats. // *Neuroscience Letters*. – 2019. – T. 704. – C. 141-144.

253. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. // *Neurology*. – 2002. – T. 58. – C. 349-353.

254. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. // *Nat Rev Neurol*. – 2014. – T. 10. – C. 99–114.

255. Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2004. – T. 85(12). – C. 2020-2029.

256. Gill J., Latour L., Diaz-Arrastia et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. // *Neurology*. – 2018. – T. 91. – C. e1385–e1389.

257. Glenn G.R., Helpert J.A., Tabesh A., Jensen J.H. Quantitative assessment of diffusional kurtosis anisotropy. // *NMR in Biomedicine*. – 2015. – T. 28(4). – C. 448–459.

258. Gomez A., Batson C., Froese L., Zeiler F.A. Genetic Variation and Impact on Outcome in Traumatic Brain Injury: an Overview of Recent Discoveries. // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2021. – T. 21(5). – C. 19.

259. Gomez P.A., Lobato R.D., Ortega J.M., De La Cruz J. Mild head injury: differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 and analysis of factors associated with abnormal CT findings. // *Br J Neurosurg*. – 1996. – T. 10. – C. 453–460.

260. Govind V., Gold S., Kaliannan K., Saigal G., Falcone S., Arheart K.L., Harris L., Jagid J., Maudsley A.A. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging of mild-to-moderate traumatic brain injury and correlation with neuropsychological deficits. // *Journal of Neurotrauma*. – 2010. – T. 27(3). – C. 483–496.

261. Gradisek P., Osredkar J., Korsic M., Kremzar B. Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury. // *Brain Inj.* – 2012. – T. 26. – C. 1472–1481.
262. Graham D.I. Neuropathology of the vegetative state after head injury. // *Neuropsychol Rehabil.* – 2005. – T. 3-4. – C. 198-213.
263. Grassi D.C., Conceicao D.M.D., Leite C.D.C., Andrade C.S. Current contribution of diffusion tensor imaging in the evaluation of diffuse axonal injury. // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2018. – T. 76. – C. 189–199.
264. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C., Viswanathan A., Al-Shahi Salman R., Warach S., Launer L.J., Van Buchem M.A., Breteler M.M., Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. // *Lancet Neurol.* – 2009. – T. 8(2). – C. 165–174.
265. Griffin A.D., Turtzo L.C., Parikh G.Y., et al. Traumatic microbleeds suggest vascular injury and predict disability in traumatic brain injury. // *Brain.* – 2019. – T. 142(11). – C. 3550–3564.
266. Grossman E.J., Inglese M. The role of thalamic damage in mild traumatic brain injury. // *Journal of Neurotrauma.* – 2016. – T. 33(2). – C. 163–167.
267. Grossman E.J., Jensen J.H., Babb J.S., Chen Q., Tabesh A., Fieremans E., Grossman R.I. Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: A longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. // *American Journal of Neuroradiology.* – 2013. – T. 34(5). – C. 951–957.
268. Guedes V.A., Kenney K., Shahim P., et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? // *Neurology.* – 2020. – T. 94. – C. e2412–e2423.
269. Gupte R., Brooks W., Vukas R., Pierce J., Harris J. Sex differences in traumatic brain injury: what we know and what we should know. // *J Neurotrauma.* – 2019. – T. 36. – C. 3063–3091.
270. Haacke E.M., Duhaime A.C., Gean A.D., et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. // *J Magn Reson Imaging.* – 2010. – T. 32(3). – C. 516–543.

271. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z., et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2009. – T. 30(1). – C. 19–30.
272. Hadjigeorgiou G.M., Paterakis K., Dardiotis E., Dardioti M., Aggelakis K., Tasiou A., Xiromerisiou G., Komnos A., Zintzaras E., Scarneas N., Papadimitriou A., Karantanas A. IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms and cerebral hemorrhagic events after traumatic brain injury. // *Neurology.* – 2005. – T. 65. – C. 1077–1082.
273. Haghbayan H., Boutin A., Laflamme M., Lauzier F., Shemilt M., Moore L., Zarychanski R., Douville V., Fergusson D., Turgeon A. The prognostic value of MRI in moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. // *Critical Care Medicine.* – 2017. – T. 45. – C. 1280–1288.
274. Hannawi Y., Stevens R.D. Mapping the connectome following traumatic brain injury. // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2016. – T. 16. – C. 44.
275. Hasiloglu Z.I., Albayram S., Selcuk H., et al. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – T. 32(1). – C. 99–102.
276. Haskó G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. // *TRENDS in Immunology.* – 2004. – T. 25, No. 1. – C. 33-39.
277. Hawryluk G.W.J., Citerio G., Hutchinson P., et al. Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. // *Intensive Care Med.* – 2022. – T. 48(10). – C. 1471-1481.
278. Hawryluk G.W.J., Nielson J.L., Huie J.R., et al. Analysis of normal high-frequency intracranial pressure values and treatment threshold in neurocritical care patients: insights into normal values and a potential treatment threshold. // *JAMA Neurol.* – 2020. – T. 77. – C. 1150–1158.
279. Helmy A., Guilfoyle M.R., Carpenter K.L., Pickard J.D., Menon D.K., Hutchinson P.J. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist promotes M1 microglia biased cytokines and chemokines following human traumatic brain injury. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2016. – T. 36(8). – C. 1434–1448.
280. Henry L.C., Tremblay S., Leclerc S., Khiat A., Boulanger Y., Ellemberg D.,

et al. Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. // BMC Neurol. – 2011. – T. 11. – C. 105.

281. Hess C.P., Mukherjee P. Visualizing white matter pathways in the living human brain: diffusion tensor imaging and beyond. // Neuroimaging Clin N Am. – 2007. – T. 17(4). – C. 407–426.

282. Hilario A., Ramos A., Millan J.M., Salvador E., Gomez P.A., Cicuendez M., Diez-Lobato R., Lagares A. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. // AJNR: American Journal of Neuroradiology. – 2012. – T. 33. – C. 1925-1931.

283. Hoh N.Z., Wagner A.K., Alexander S.A., Clark R.B., Beers S.R., Okonkwo D.O., Ren D., Conley Y.P. BCL2 genotypes: functional and neurobehavioral outcomes after severe traumatic brain injury. // J Neurotrauma. – 2010. – T. 27. – C. 1413–1427.

284. Holshouser B., Pivonka-Jones J., Nichols J.G., Oyoyo U., Tong K., Ghosh N., Ashwal S. Longitudinal metabolite changes after traumatic brain injury: A prospective pediatric magnetic resonance spectroscopic imaging study. // Journal of Neurotrauma. – 2019. – T. 36(8). – C. 1352–1360.

285. Holshouser B.A., Tong K.A., Ashwal S. Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury. // AJNR: American Journal of Neuroradiology. – 2005. – T. 26(5). – C. 1276–1285.

286. Hsu C.C., Sethi S.K., Haacke E.M. The Current State of Susceptibility-Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping in Head Trauma. // Neuroimaging Clin N Am. – 2023. – T. 33(2). – C. 343-356.

287. Huang Y.L., Kuo Y.S., Tseng Y.C., et al. Susceptibility-weighted MRI in mild traumatic brain injury. // Neurology. – 2015. – T. 84(6). – C. 580–585.

288. Huang Z.L., Zhang Z., Qu W.M. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. // International Review of Neurobiology. – 2014. – T. 119. – C. 349-371.

289. Hukkelhoven C.W., Steyerberg E.W., Rampen A.J., et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. // J Neurosurg. – 2003. – T. 99, No. 4. – C. 666-673.

290. Humble S.S., et al. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – T. 85. – C. 155–159.
291. Hutchinson P.J., et al. Decompressive Craniectomy versus Craniotomy for Acute Subdural Hematoma. // *N Engl J.* – 2023. – T. 388. – C. 2219-2229.
292. Ibanez J., Arikan F., Pedraza S., et al. Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. // *J Neurosurg.* – 2004. – T. 100. – C. 825-834.
293. Jang S.H., Lee H.D. Diagnostic Approach to Traumatic Axonal Injury of the Spinothalamic Tract in Individual Patients with Mild Traumatic Brain Injury. // *Diagnostics (Basel).* – 2019. – T. 21-30.
294. Jang S.H., Kim S.H., Seo J.P. Long-term recovery from a minimally responsive state with recovery of an injured ascending reticular activating system: A case report. // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – C. 100-109.
295. Jang S.H., Kwon H.G. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the hypothalamus in the human brain: a diffusion tensor imaging study. // *Neurosci Lett.* – 2015. – C. 58-61.
296. Jang S.H., Seo Y.S. Difference between injuries of the corticospinal tract and corticoreticulospinal tract in patients with diffuse axonal injury: A diffusion tensor tractography study. // *Int J Neurosci.* – 2020. – T. 130. – C. 124–129.
297. Jang S.H. Diagnostic Problems in Diffuse Axonal Injury. // *Diagnostics.* – 2020. – T. 10. – C. 117.
298. Jaramillo-Correa J.P., Keyex G., Ruiz-Garcia M., et al. Population genetic analysis of the genes APOE, APOB (3'VNTR) and ACE in some black and amerindian communities from Columbia. // *Hum Hered.* – 2001. – C. 52: 14-33.
299. Jennett B., Adams J.H., Murray L.S., Graham D.I. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. // *Neurology.* – 2001. – T. 4. – C. 486-490.
300. Jennett B., Teasdale G., Braakman R., et al. Prognosis of patients with severe head injury. // *Neurosurgery.* – 1979. – T. 4. – C. 283–289.
301. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. //

Lancet. – 1975. – T. 1. – C. 480–484.

302. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name. // Lancet. – 1972. – C. 1. – C. 734–737.

303. Jiang J.Y., Gao G.Y., Li W.P., Yu M.K., Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. // J Neurotrauma. – 2002. – T. 19(7). – C. 869-874.

304. Joanne C., Lin C., Mueller K., Campbell K.A., Thannickal H.H., Daredia A.F., Sheriff S., Maudsley A.A., Brunner R.C., Younger J.W. // PM R. – 2022. – T. 14(4). – C. 472–485.

305. Moffett J.R., Ross B., Peethambaran A., Chikkathur N., Namboodiri M.A.A. N-Acetylaspartate in the CNS: From Neurodiagnostics to Neurobiology. // Prog Neurobiol. – 2007. – T. 81(2). – C. 89–131.

306. Johnson V.E., Stewart W., Smith D.H. Axonal pathology in traumatic brain injury. // Exp Neurol. – 2013. – T. 246. – C. 35–43.

307. Jolly A.E., Bălăeț M., Azor A., et al. Detecting axonal injury in individual patients after traumatic brain injury. // Brain. – 2021. – T. 144. – C. 92-113.

308. Jones D.K., Simmons A., Williams S.C., Horsfield M.A. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. // Magn Reson Med. – 1999. – T. 42(1). – C. 37–41.

309. Jovanovic B.Z., Milan L., Markovic-Denic O., Djuric K., Radinovic K., Doklestic K., Velickovic J., Ivancevic N., et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. // The International Journal of Infectious Diseases. – 2015. – T. 38. – C. 46-51.

310. Muehlschlegel S, Rajajee V, Wartenberg KE, Alexander SA, Busl KM, Creutzfeldt CJ, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Critically Ill Adults with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. // Neurocrit Care. – 2024 Apr. – T. 40, №2. – C. 448–476.

311. Kinnunen K.N., Greenwood R.J., Powell J.H. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. // Brain. – 2011. – T. 134, Pt. 2. – C. 449–463.

312. Kakarieka A. Traumatic subarachnoid hemorrhage. // Berlin: Springer-Verlag, 1997. – T. 111 p.
313. Kals M., Kunzmann K., Parodi L., et al. A genome-wide association study of outcome from traumatic brain injury. // EBioMedicine. – 2022. – T. 77. – C. 103933.
314. Kassam I., Gagnon F., Cusimano M.D. Association of the APOE-epsilon4 allele with outcome of traumatic brain injury in children and youth: a meta-analysis and meta-regression. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2016. – T. 87. – C. 433–440.
315. Katzman G.L. Trauma; Diffuse axonal injury. // Diagnostic Imaging: Brain, 2nd ed. / Osborn A.G., Salzman K.L., Barkovich A.J. – Manitoba, ON, Canada: Amirsys, 2010. – C. 36–39.
316. Singh K., García-Gomar M.G., Bianciardi M. Probabilistic Atlas of the Mesencephalic Reticular Formation, Isthmic Reticular Formation, Microcellular Tegmental Nucleus, Ventral Tegmental Area Nucleus Complex, and Caudal-Rostral Linear Raphe Nucleus Complex in Living Humans from 7 Tesla Magnetic Resonance. // Brain Connect. – 2021. – C. 613-623.
317. Kidd F.L., Isaac J.T. Developmental and activity-dependent regulation of kainate receptors at thalamocortical synapses. // Nature. – 1999. – T. 400. – C. 569–573.
318. Kidher E., Jarral O.A., Harling L., Anderson J.R., Chukwuemeka A., Ashrafian H., Evans P.C., Athanasiou T. NR2 antibody is associated with quality of life in aortic valve replacement. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2015. – C. Jul;23(6):690-700.
319. Kim S.K., Roche M.D., Fredericson M., Dragoo J.L., Horton B.H., Avins A.L., Belanger H.G., Ioannidis J.P.A., Abrams G.D. A genome-wide association study for concussion risk. // Med Sci Sports Exerc. – 2021. – T. 53. – C. 704–711.
320. Kirov II, Tal A., Babb J.S., Lui Y.W., Grossman R.I., Gonen O. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: A 3D multivoxel proton MR spectroscopy study. // Journal of Neurology. – 2013. – T. 260(1). – C. 242–252.
321. Kirov II, Whitlow C.T., Zamora C. Susceptibility-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy in concussion. // Neuroimaging Clinics of North America. – 2018. – T. 28(1). – C. 91–105.

322. Klauber M.R., Barrett-Connor E., Marshall L.F., Bowers S.A. The epidemiology of head injury: a prospective study of an entire community– San Diego County, California, 1978. // *Am J Epidemiol.* – 1981. – T. 113. – C. 500-509.

323. Kochanek P.M., Vagni V.A., Janesko K.L., Washington C.B., Crumrine P.K., Garman R.H., Jenkins L.W., Clark R.S., Homanics G.E., Dixon C.E., Schnermann J., Jackson E.K. Adenosine A1 receptor knockout mice develop lethal status epilepticus after experimental traumatic brain injury. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2006. – T. 26. – C. 565–575.

324. Kolias A.G., Adams H., Timofeev I.S., et al. Evaluation of outcomes among patients with traumatic intracranial hypertension treated with decompressive craniectomy vs standard medical care at 24 months: a secondary analysis of the RESCUEicp randomized clinical trial. // *JAMA Neurol.* – 2022. – T. 79. – C. 664–671.

325. Kors E.E., Terwindt G.M., Vermeulen F.L., et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. // *Ann Neurol.* – 2001. – T. 49. – C. 753–760.

326. Koschmieder K., Paul M.M., van den Heuvel T.L.A., van der Eerden A.W., van Ginneken B., Manniesing R. Automated detection of cerebral microbleeds via segmentation in susceptibility-weighted images of patients with traumatic brain injury. // *Neuroimage Clin.* – 2022. – T. 35. – C. 103027.

327. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Papadakis J.A., Karabetsos D.A., Bertsias G., Filippou M., Ioannou C., Neophytou M., Anastasaki G., Samonis G. Infections in traumatic brain injury patients. // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2012. – T. 18, № 4. – C. 359-364.

328. Krishnamoorthy V., Manley G.T., Jain S., et al. Incidence and clinical impact of myocardial injury following traumatic brain injury: a pilot TRACK-TBI study. // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2022. – T. 34. – C. 233–237.

329. Krishnamoorthy V., Temkin N., Barber J., et al. Association of early multiple organ dysfunction with clinical and functional outcomes over the year following traumatic brain injury: a transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury

study. // Crit Care Med. – 2021. – T. 49. – C. 1769–1780.

330. Lancaster M.A., Olson D.V., McCrea M.A., Nelson L.D., LaRoche A.A., Muftuler L.T. Acute white matter changes following sport-related concussion: A serial diffusion tensor and diffusion kurtosis tensor imaging study. // Human Brain Mapping. – 2016. – T. 37(11). – C. 3821–3834.

331. Laureys S., Boly M., Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. // J Clin Invest. – 2006. – T. 7. – C. 1823-1825.

332. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijsen J., León-Carrión J., Sannita W.G., Szabon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. // BMC Med. – 2010. – C. Nov 1;8:68.

333. Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. // Neuroimage. – 2012. – T. 61. – C. 478–491.

334. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. // Trends Cogn Sci. – 2005. – T. 9. – C. 556–559.

335. Lawrence D.W., Compere P., Hutchinson M.D., Sharma G. The role of apolipoprotein E epsilon-4 allele on outcome following traumatic brain injury: a systematic review. // Brain Inj. – 2015. – T. 29. – C. 1018–1031.

336. Manley GT, Dams-O'Connor K, Alosco ML, et al., on behalf of the members of the NIH-NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative. A new characterization of acute traumatic brain injury: The NIH-NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative. // Lancet Neurol. – 2025. – T. 24, №6. – C. 512–523.

337. Leung J.M., Sands L.P., Wang Y., Poon A., Kwok P.Y., Kane J.P., Pullinger C.R. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. // Anesthesiology. – 2007. – C. Sep;107(3):406-411.

338. Levite M., Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. // Expert Rev Neurother. – 2008. – C. Jul;8(7):1141-1160.

339. Levite M., Goldberg H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary

Analysis, Discoveries and Insights. // *Front Immunol.* – 2022. – C. Jan 12;12:762743.

340. Li H., Rogawski M.A. GluR5 kainate receptor mediated synaptic transmission in rat basolateral amygdala in vitro. // *Neuropharmacology.* – 1998. – C. 37. – C. 1279–1286.

341. Li P., Wilding T.J., Kim S.J., Calejesan A.A., Huettner J.E., Zhuo M. Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. // *Nature.* – 1999. – C. 397. – C. 161–164.

342. Li W., Wang X., Wei X., Wang M. Susceptibility-weighted and diffusion kurtosis imaging to evaluate encephalomalacia with epilepsy after traumatic brain injury. // *Annals of Clinical and Translational Neurology.* – 2018. – T. 5(5). – C. 552–558.

343. Lingsma H.F., Roozenbeek B., Steyerberg E.W., et al. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. // *Lancet Neurol.* – 2010. – T. 9. – C. 543–554.

344. Liu G., Ghimire P., Pang H., et al. Improved sensitivity of 3.0 Tesla susceptibility-weighted imaging in detecting traumatic bleeds and its use in predicting outcomes in patients with mild traumatic brain injury. // *Acta Radiol.* – 2014. – T. 56. – C. 10.

345. De Silva I., Roberts M.J., Perel P., Edwards P.G., Kenward M.G., Fernandes J., Shakur H., Patel V. Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle- and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries. // *International Journal of Epidemiology.* – 2009. – T. 38, № 2. – C. 452–458.

346. Maas A.I., Hukkelhoven C.W., Marshall L.F., Steyerberg E.W. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. // *Neurosurgery.* – 2005. – T. 57. – C. 1173–1182.

347. Maas A.I., Roozenbeek B., Manley G.T. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. // *Neurotherapeutics.* – 2010. – T. 7, № 1. – C. 115–126.

348. Maas A.I.R., Lingsma H.F., Roozenbeek B. Predicting outcome after traumatic brain injury. // *Handb Clin Neurol.* – 2015. – T. 128. – C. 455–474.

349. Maas A.I.R., Marmarou A., Murray G.D., et al. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. // *J Neurotrauma*. – 2007. – T. 24. – C. 232–238.
350. Maas A.I.R., Menon D.K., Manley G.T., et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. // *Lancet Neurol*. – 2022. – T. Nov;21(11):1004-1060.
351. Maas D., Jochen A., Lalande B. Age-related changes in male gonadal function: Implications for therapy. // *Drugs Aging*. – 1997. – T. 11. – C. 45-60.
352. Magnoni S., Mac Donald C. L., Esparza T. J., Conte V., Sorrell J., Macri M., et al. Quantitative assessments of traumatic axonal injury in human brain: concordance of microdialysis and advanced MRI // *Brain*. – 2015. – T. 138. – C. 2263–2277.
353. Magnotti L. J., Fischer P. E., Zarzaur B. L., Fabian T. C., Croce M. A. Impact of gender on outcomes after blunt injury: a definitive analysis of more than 36,000 trauma patients // *J Am Coll Surg*. – 2008. – T. 206. – C. 984-991.
354. Management Prognosis Guidelines. 3rd Edition. Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. – New York: 2000. – T. 255C.
355. Mannion R., Cross J., Bradley P., Coles J. P., Chatfield D., Carpenter A., Pickard J. D., Menon D., Hutchinson P. J. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome // *J Neurotrauma*. – 2007. – T. 24. – C. 128-135.
356. Marino S., Zei E., Battaglini M., Vittori C., Buscalferri A., Bramanti P., Federico A., De Stefano N. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. – T. 78(5). – C. 501–507.
357. Marshall L. F., Marshall S. B., Klauber M. R., Van Burkum Clark M., Eisenberg H., Jane J. A., Luerksen T. G., Marmarou A., Foulkes M. A. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography // *J Neurotrauma*. – 1992. – T. 9 Suppl 1. – C. S287–S292.
358. Marshall L. F. Head injury: recent past, present, and future // *Neurosurgery*. – 2000. – T. 47. – C. 546–561.

359. Master C. L., Katz B. P., Arbogast K. B., et al. Differences in sport-related concussion for female and male athletes in comparable collegiate sports: a study from the NCAA-DoD Concussion Assessment, Research and Education (CARE) consortium // *Br J Sports Med.* – 2021. – T. 55. – C. 1387–94.
360. Maudsley A. A., Govind V., Saigal G., Gold S. G., Harris L., Sheriff S. Longitudinal MR spectroscopy shows altered metabolism in traumatic brain injury // *J Neuroimaging.* – 2017. – T. 27(6). – C. 562–569.
361. Maugans T. A., Farley C., Altaye M., Leach J., Cecil K. M. Pediatric sports-related concussion produces cerebral blood flow alterations // *Pediatrics.* – 2012. – T. 129(1). – C. 28–37.
362. Maxwell W. L., Pennington K., MacKinnon M. A., Smith D. H., McIntosh T. K., Wilson J. T., Graham D. I. Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury // *Brain.* – 2004. – T. 127(Pt 11). – C. 2470–2478.
363. McAllister T. W. Neuropsychiatric sequelae of head injuries // *Psychiatr Clin North Am.* – 1992. – T. 15. – C. 395–413.
364. McCrea M., Broglio S. P., McAllister et al. Association of blood biomarkers with acute sport-related concussion in collegiate athletes: findings from the NCAA and Department of Defense CARE Consortium // *JAMA Netw Open.* – 2020. – T. 3. – C. e1919771.
365. McDonald S. J., Sharkey J. M., Sun M., et al. Beyond the brain: peripheral interactions after traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2020. – T. 37. – C. 770–81.
366. McFadyen C. A., Zeiler F. A., Newcombe V., Synnot A., Steyerberg E., Gruen R. L., Rosand J., Palotie A., Maas A. I. R., Menon D. K. Apolipoprotein E4 Polymorphism and Outcomes from Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis // *J Neurotrauma.* – 2021. – T. Apr 15;38(8). – C. 1124-1136.
367. Mesfin F. B., Gupta N., Hays Shapshak A., et al. Diffuse Axonal Injury // *StatPearls / book auth. StatPearls.* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
368. Meyfroidt G., Bouzat P., Casaer M. P., et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist // *Intensive Care Med.* – 2022.

– T. 48. – C. 649–66.

369. Meythaler J. M., Peduzzi J. D., Eleftheriou E., Novack T. A. Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2001. – T. 82. – C. 1461–1471.

370. Mikolić A., Polinder S., Steyerberg E. W., et al. Prediction of global functional outcome and post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury: external validation of prognostic models in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study // *J Neurotrauma.* – 2021. – T. 38. – C. 196–209.

371. Minambres E., Cemborain A., Sanchez-Velasco P., Gandarillas M., Diaz-Reganon G., Sanchez-Gonzalez U., Leyva-Cobian F. Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury // *Crit Care Med.* – 2003. – T. 31. – C. 933–938.

372. Moe H. K., Limandvik Myhr J., Moen K. G., Håberg A. K., Skandsen T., Vik A. Association of cause of injury and traumatic axonal injury: a clinical MRI study of moderate and severe traumatic brain injury // *J Neurosurg.* – 2019. – C. Oct 11:1-9.

373. Moen K. G., Skandsen T., Folvik M., et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2012. – T. 83. – C. 1193–200.

374. Moffett J. R., Ross B., Arun P., Madhavarao C. N., Namboodiri A. M. A. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology // *Prog Neurobiol.* – 2007. – T. 81(2). – C. 89–131.

375. Mori S., Crain B. J., Chacko V. P., van Zijl P. C. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging // *Ann Neurol.* – 1999. – T. 45. – C. 265–269.

376. Morris K. P., Forsyth R. J., Parslow R. C. Intracranial pressure complicating severe traumatic brain injury in children: monitoring and management // *Intensive Care Med.* – 2006. – T. 32, No 10. – C. 1606-1612.

377. Mozaffari K., Dejam D., Duong C., et al. Systematic Review of Serum Biomarkers in Traumatic Brain Injury // *Cureus.* – 2021. – T. 10;13(8):e17056.

378. Mac Donald CL, Yuh EL, Vande Vyvere T, et al. Neuroimaging characterization of acute traumatic brain injury with focus on front line clinicians: Recommendations from the 2024 NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative Imaging Working Group. // J Neurotrauma. – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1056–1064.
379. Murray G. D., Butcher I., McHugh G. S., Lu J., Mushkudiani N. A., Maas A. I., Marmarou A., Steyerberg E. W. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study // J Neurotrauma. – 2007. – T. 24. – C. 329–337.
380. Nandigam R. N. K., Viswanathan A., Delgado P., et al. MRI detection of cerebral microbleeds: Effect of susceptibility-weighted imaging, slice thickness, and field strength // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009. – T. Feb;30(2). – C. 338-343.
381. Narayan R. K., Michel M. E., Ansell B., Baethmann A., Biegon A., Bracken M. B., Bullock M. R., Choi S. C., Clifton G. L., Contant C. F., Coplin W. M., Dietrich W. D., Ghajar J., Grady S. M., Grossman R. G., Hall E. D., Heetderks W., et al. Clinical trials in head injury // J Neurotrauma. – 2002. – T. 19. – C. 503–557.
382. Nasrallah F., Bellapart J., Walsham J., et al. PREdiction and Diagnosis using Imaging and Clinical biomarkers Trial in Traumatic Brain Injury (PREDICT-TBI) study protocol: an observational, prospective, multicentre cohort study for the prediction of outcome in moderate- to-severe TBI // BMJ Open. – 2023. – T. 13. – C. e067740.
383. Nelson D. L., Cox M. M. Principles of Biochemistry (4th ed.) / book auth. Freeman W. H. – New York: ISBN 0-7167-4339-6, 2005.
384. Nelson D. W., Nyström H., MacCallum R. M., Thornquist B., Lilja A., Bellander B. M., Rudehill A., Wanecek M., Weitzberg E. Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients and relations to outcome // J Neurotrauma. – 2010. – T. Jan;27(1). – C. 5.
385. Nelson L. D., Temkin N. R., Dikmen S., et al. Recovery after mild traumatic brain injury in patients presenting to US Level I trauma centers: a Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury (TRACK-TBI) study // JAMA Neurol. – 2019. – T. 76. – C. 1049–1055.
386. Newcombe V., Chatfield D., Outtrim J., Vowler S., Manktelow A., Cross J., et al. Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging: correlations with

functional outcome // PLoS ONE. – 2011. – T. 6. – C. e19214.

387. Nolan A. L., Petersen C., Iacono D., et al. Tractography-pathology correlations in traumatic brain injury: a TRACK-TBI study // J Neurotrauma. – 2021. – T. 38(12). – C. 1620-1631.

388. Nordström A., Nordström P. Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study // PLoS Med. – 2018. – T. 15(1). – C. e1002496.

389. Olivecrona Z., Bobinski L., Koskinen L. O. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury: Prognostic value of the biomarkers // Brain Inj. – 2015. – T. 29. – C. 446–454.

390. Ommaya A. K., Gennarelli T. A. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness: correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries // Brain. – 1974. – T. 97. – C. 633-654.

391. Ottochian M., Salim A., Berry C., Chan L. S., Wilson M. T., Margulies D. R. Severe traumatic brain injury: is there a gender difference in mortality? // Am J Surg. – 2009. – T. 197. – C. 155-163.

392. Özkan M., Köse B., Algin O., Oğuz S., Erden M. E., Çavdar S. Non-motor connections of the pedunculopontine nucleus of the rat and human brain // Neurosci Lett. – 2022. – C. 767-777.

393. Padgett C. R., Summers M. J., Skilbeck C. E. Is APOE ε4 associated with poorer cognitive outcome following traumatic brain injury? A meta-analysis // Neuropsychology. – 2016. – T. 30. – C. 775–790.

394. Palacios E. M., Martin A. J., Boss M. A., et al. Toward precision and reproducibility of diffusion tensor imaging: a multicenter diffusion phantom and traveling volunteer study // AJNR Am J Neuroradiol. – 2017. – T. 38. – C. 537–545.

395. Panigrahy A., Nelson M. D. Jr., Blüml S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: Clinical and research applications // Pediatric Radiology. – 2010. – T. 40(1). – C. 3–30.

396. Panza F., Frisardi V., Seripa D., D'Onofrio G., Santamato A., Masullo C., Logroscino G., Solfrizzi V., Pilotto A. Apolipoprotein E genotypes and neuropsychiatric symptoms and syndromes in late-onset Alzheimer's disease // Ageing Res Rev. – 2012. –

T. Jan;11(1). – C. 87-103.

397. Papa L., Robinson G., Oli M. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients // Expert Opinion on Medical Diagnostics. – 2008. – T. 2, No 8. – C. 937-945.

398. Park J. G., Moon C. T., Park D. S., Song S. W. Clinical utility of an automated pupillometer in patients with acute brain lesion // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2015. – T. 58(4). – C. 363-367.

399. Parvizi J., Damasio A. Consciousness and the brainstem // Cognition. – 2001. – T. 79(1-2). – C. 135-160.

400. Parvizi J., Damasio A. R. Neuroanatomical correlates of brainstem coma // Brain. – 2003. – T. 126. – C. 1524–1536.

401. Pavlovic D., Pekic S., Stojanovic M., Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae // Pituitary. – 2019. – T. 22(3). – C. 270-282.

402. Perel P., Arango M., Clayton T., et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. MRC CRASH Trial Collaborators // BMJ. – 2008. – T. 336, No 7641. – C. 425-429.

403. Perel P., Edwards P., Wentz R., et al. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2006. – T. 6. – C. 38.

404. Perel P., Wasserberg J., Ravi R. Prognosis following head injury: a survey of doctors from developing and developed countries // J Eval Clin Pract. – 2007. – T. 13, No 3. – C. 464-465.

405. Perel P. M., Arango T., Clayton T., et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. MRC CRASH Trial Collaborators // BMJ. – 2008. – T. 336, No 7641. – C. 425-429.

406. Perel P., Edwards R., Wentz R. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2006. – T. 6. – C. 38.

407. Perrot R., Berges R., Bocquet A., Eyer J. Review of the multiple aspects of

neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration // *Mol. Neurobiol.* – 2008. – T. 38. – C. 27–65.

408. Nelson LD, Wilson L, Albrecht JS, et al. Toward more holistic early traumatic brain injury evaluation and care: Recommendations from the 2024 NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative Psychosocial and Environmental Modifiers Working Group. // *J Neurotrauma.* – 2025. – T. 42, №13–14. – C. 1023–1037.

409. Peters M. E., Rahman S., Coughlin J. M., et al. Characterizing the link between glial activation and changed functional connectivity in National Football League players using multimodal neuroimaging // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – T. 32. – C. 191–195.

410. Plum F., Posner J. B. The diagnosis of stupor and coma // 3rd ed. – Philadelphia: F.A. Davis. – 1980.

411. Polimanti R., Chen C. Y., Ursano R. J., Heeringa S. G., Jain S., Kessler R. C., Nock M. K., Smoller J. W., Sun X., Gelernter J., Stein M. B. Cross-phenotype polygenic risk score analysis of persistent post-concussive symptoms in U.S. army soldiers with deployment-acquired traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* – 2017. – T. 34. – C. 781–789.

412. Poot D. H., den Dekker A. J., Achten E., et al. Optimal experimental design for diffusion kurtosis imaging // *IEEE Trans. Med. Imaging.* – 2010. – C. 819–829.

413. Potapov A. A., Alexandrova E. V., Dambinova S. A., Zakharova N. E., Danilov G. V. Predictors for prognosis and recovery from unconsciousness due to brain trauma // *Acute Brain Impairment: Scientific Discoveries and Translational Research* / book auth. Philip V. Peplow, Svetlana A. Dambinova, Thomas A. Gennarelli, and Bridget Martinez. – United Kingdom: The Royal Society of Chemistry. – 2018.

414. Pouwels P. J., Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS // *Magn Reson Med.* – 1998. – T. 38. – C. 53–60.

415. Pritchard A. L., Harris J., Pritchard C. W., Coates J., Haque S., Holder R., Bentham P., Lendon C. L. The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease

// 2007. – T. Feb;78(2). – C. 123-126.

416. Puybasset L., Perlberg V., Unrug J., et al. Prognostic value of global deep white matter DTI metrics for 1-year outcome prediction in ICU traumatic brain injury patients: an MRI-COMA and CENTER-TBI combined study // *Intensive Care Med.* – 2022. – T. 48. – C. 201–212.

417. Raj R., Siironen J., Skrifvars M. B., Hernesniemi J., Kivisaari R. Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score) // *Neurosurgery.* – 2014. – T. 75(6). – C. 632-646.

418. Reilly P. L., Bullock M. R. Head injury. Pathophysiology and management // *Hodder Arnold.* – 2005. – C. 501.

419. Ricci R., Arbarella G., Musi P., Oldrini P., Revisan C., Asaglia N. Localized proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients // *Neuroradiology.* – 1997. – C. 313–319.

420. Richter S., Winzeck S., Kornaropoulos E. N., et al. Neuroanatomical substrates and symptoms associated with magnetic resonance imaging of patients with mild traumatic brain injury // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4. – C. e210994.

421. Robba C., Banzato E., Rebora P., et al. Acute kidney injury in traumatic brain injury patients: results from the collaborative European neurotrauma effectiveness research in traumatic brain injury study // *Crit Care Med.* – 2021. – T. 49. – C. 112–126.

422. Robba C., Bonatti G., Pelosi P., Citerio G. Extracranial complications after traumatic brain injury: targeting the brain and the body // *Curr Opin Crit Care.* – 2020. – T. 26. – C. 137–146.

423. Robba C., Graziano F., Rebora P., et al. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study // *Lancet Neurol.* – 2021. – T. 20. – C. 548–558.

424. Roberts I., Yates D., Sandercock P., Farrell B., Wasserberg J., et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): Randomised placebo-controlled trial //

Lancet. – 2004. – T. 364. – C. 1321-1328.

425. Robertson C. L., Bell M. J., Kochanek P. M., Adelson P. D., Ruppel R. A., Carcillo J. A., Wisniewski S. R., Mi Z., Janesko K. L., Clark R. S., Marion D. W., Graham S. H., Jackson E. K. Increased adenosine in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children: association with severity of injury and excitotoxicity // *Crit Care Med.* – 2001. – T. 29. – C. 2287–2293.

426. Ross B. D., Ernst T., Kreis R., Haseler L. J., Bayer S., Danielsen E., Bluml S., Shonk T., Mandigo J. C., Caton W., Clark C., Jensen S. W., Lehman N. L., Arcinue E., Pudenz R., Shelden C. H. 1H MRS in acute traumatic brain injury // *J Magn Reson Imaging.* – 1998. – T. 8(4). – C. 829–840.

427. Rowland L. P. *Merritt's textbook of neurology* // 9th ed. – Williams and Wilkins. – 1995. – C. 418-423, 437-438.

428. Rudolphi K. A., Schubert P., Parkinson F. E., Fredholm B. B. Adenosine and brain ischemia // *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* – 1992. – T. 4. – C. 346–369.

429. Saatman K. E., Duhaime A. C., Bullock R., Maas A. I., Valadka A., Manley G. T., Workshop Scientific T., Advisory Panel M. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies // *J Neurotrauma.* – 2008. – T. 25. – C. 719–738.

430. Yeo S. S., Chang P. H., Jang S. H. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – C. 416-423.

431. Sariaslan A., Sharp D. J., D'Onofrio B. M., Larsson H., Fazel S. Long-Term Outcomes Associated with Traumatic Brain Injury in Childhood and Adolescence: A Nationwide Swedish Cohort Study of a Wide Range of Medical and Social Outcomes // *PLoS Med.* – 2016. – T. 13(8).

432. Sarigul B., Bell R. S., Chesnut R., Aguilera S., Buki A., Citerio G., Cooper D. J., Diaz-Arrastia R., Diringier M., Figaji A., Gao G., Geocadin R. G., Ghajar J., Harris O., Hoffer A., Hutchinson P., Joseph M., Kitagawa R., Manley G., Mayer S. A., Menon D. K., Meyfroidt G., Michael D. B. Prognostication and Goals of Care Decisions in Severe Traumatic Brain Injury: A Survey of The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference Working Group // *Neurotrauma.* – 2023. – T. 40(15-16). –

C. 1707-1717.

433. Kals M, Kunzmann K, Parodi L, et al. A genome-wide association study of outcome from traumatic brain injury. // *EBioMedicine*. – 2022. – T. 77. – C. 103933.

434. Schiff N. D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis // *Trends Neurosci*. – 2010. – T. 33. – C. 1–9.

435. Schiff N. D., Ribary U., Moreno D. R., Beattie B., Kronberg E., Blasberg R., Giacino J., McCagg C., Fins J. J., Llinas R., Plum F. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain // *Brain*. – 2002. – T. 6. – C. 1210-1234.

436. Schweser F., Deistung A., Lehr B. W., et al. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping // *Med Phys*. – 2010. – T. 37. – C. 5165–5178.

437. Shahim P., Politis A., van der Merwe A., Moore B., et al. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury // *Neurology*. – 2020. – T. 95. – C. e610–e622.

438. Shenton M. E., Hamoda H. M., Schneiderman J. S., Bouix S., Pasternak O., Rath Y., Vu M. A., Purohit M. P., Helmer K., Koerte I., et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury // *Brain Imaging Behav*. – 2012. – T. 6. – C. 137–192.

439. Shutter L., Tong K. A., Lee A., Holshouser B. A. Prognostic role of proton magnetic resonance spectroscopy in acute traumatic brain injury // *J Head Trauma Rehabil*. – 2006. – T. 21(4). – C. 334–349.

440. Signoretti S., Marmarou A., Aygok G. A., Fatouros P. P., Portella G., Bullock R. M. Assessment of mitochondrial impairment in traumatic brain injury using high-resolution proton magnetic resonance spectroscopy // *J Neurosurg*. – 2008. – T. 108(1). – C. 42–52.

441. Signoretti S., Marmarou A., Fatouros P., Hoyle R., Beaumont A., Sawauchi S., et al. Application of chemical shift imaging for measurement of NAA in head injured patients // *Intracranial pressure and brain biochemical monitoring*. / book auth. Czosnyka M., Pickard J. D., Kirkpatrick P. J., Smielewski P., Hutchinson P. – Vienna: Springer. – 2002.

442. Signoretti S., Marmarou A., Tavazzi B., Lazzarino G., Beaumont A., Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2001. – T. 18(10). – C. 977–991.

443. Signorini D. F., Andrews P. J. D., Jones P. A., et al. Adding insult to injury: the prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury // *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. – 1999. – T. 66(1). – C. 26-31.

444. Singh K., García-Gomar M. G., Cauzzo S., Staab J. P., Indovina I., Bianciardi M. Structural connectivity of autonomic, pain, limbic, and sensory brainstem nuclei in living humans based on 7 Tesla and 3 Tesla MRI // *Hum Brain Mapp*. – 2022. – C. 3086-3112.

445. Sinha S., Monsoori N., Mukhopadhyay A., Sharma B. Effect of IL-6-174 G/C polymorphism in predicting disability and functional outcome in patients with severe traumatic brain injury (STBI) // *J Neurosurg*. – 2015. – T. 112. – C. 673.

446. Sinson G., Bagley L. J., Cecil K. M., Torchia M., McGowan J. C., Lenkinski R. E., McIntosh T. K., Grossman R. I. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: correlation with clinical outcome after traumatic brain injury // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2001. – T. 22. – C. 143-151.

447. Smith D. H., Meaney D. F., Shull W. H. Diffuse axonal injury in head trauma // *J Head Trauma Rehabil*. – 2003. – T. 18. – C. 307–316.

448. Snider S. B., Bodien Y. G., Bianciardi M., et al. Disruption of the ascending arousal network in acute traumatic disorders of consciousness // *Neurology*. – 2019. – T. 93. – C. e1281–e1287.

449. Snider S. B., Hsu J., Darby R. R., et al. Cortical lesions causing loss of consciousness are anticorrelated with the dorsal brainstem // *Hum Brain Mapp*. – 2020. – T. 41. – C. 1520-1531.

450. Sperry J. L., Nathens A. B., Frankel H. L., Vanek S. L., Moore E. E., Maier R. V., et al. Inflammation and the Host Response to Injury Investigators. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: are hormonal differences responsible? // *Crit Care Med*. – 2008. – T. 36. – C. 1838-1845.

451. Stehling C., Wersching H., Kloska S. P. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T // *Acad Radiol.* – 2008. – T. 15, No 7. – C. 895–900.
452. Steyerberg E. W., Borsboom G. J. J. M., van Houwelingen H. C., et al. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage // *Stat Med.* – 2004. – T. 23. – C. 2567–86.
453. Steyerberg E. W., Mushkudiani N., Perel P., Butcher I., Lu J., et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics // *PLoS Med.* – 2008. – T. 5. – C. e165.
454. Steyerberg E. W., Wiegers E., Sewalt C., et al. Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal cohort study // *Lancet Neurol.* – 2019. – T. 18. – C. 923–34.
455. Stocchetti N., Pagan F., Calappi E., Canavesi K., Beretta L., Citerio G., Cormio M., Colombo A. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury // *J Neurotrauma.* – 2004. – T. 21. – C. 1131–40.
456. Stoica B. A., Faden A. I. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury // *Neurotherapeutics.* – 2010. – T. 7, No 1. – C. 3–12.
457. Stovell M. G., Yan J. L., Sleight A., Mada M. O., Carpenter T. A., Hutchinson P. J. A., Carpenter K. L. H. Assessing metabolism and injury in acute human traumatic brain injury with magnetic resonance spectroscopy: Current and future applications // *Front Neurol.* – 2017. – C. 426–34.
458. Sun S., Zhou H., Ding Z. Z., Shi H. Risk factors associated with the outcome of post-traumatic hydrocephalus // *Scand J Surg.* – 2019. – T. 108, No 3. – C. 265–70.
459. Sung Ho J., Jang Hyeok Gyu, Kwon. The direct pathway from the brainstem reticular formation to the cerebral cortex in the ascending reticular activating system: A diffusion tensor imaging study // *Neurosci Lett.* – 2015. – C. 200–203.
460. Tanriverdi T., Uzan M., Sanus G. Z., Baykara O., Is M., Ozkara C., Buyra N. Lack of association between the IL1A gene (-889) polymorphism and outcome after

head injury // Surg Neurol. – 2006. – Т. 65. – С. 7–10.

461. Tao J. J., Zhang W. J., Wang D., et al. Susceptibility weighted imaging in the evaluation of hemorrhagic diffuse axonal injury // Neural Regen Res. – 2015. – Т. 10, No 11. – С. 1879–81.

462. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale // Lancet. – 1974. – С. Jul 13;2(7872):81-4.

463. Teasdale G., Skene A., Parker L., Jennett B. Age and outcome of severe head injury // Acta Neurochir Suppl. – 1979. – Т. 28. – С. 140–143.

464. Teasdale G. M., Murray G., Anderson E., Mendelow A. D., MacMillan R., Jennett B., Brookes M. Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries // BMJ. – 1990. – С. Feb 10;300(6721):363–7.

465. Teasdale G. M., Nicoll J. A., Murray G., Fiddes M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury // The Lancet. – 1997. – Т. 350. – С. 1069–71.

466. Thaler H. W., Schmidsfeld J., Pusch M., et al. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older // Neurosurg. – 2015. – Т. 123. – С. 1202–1208.

467. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hyperventilation // J Neurotrauma. – 2000. – С. Jun-Jul;17(6-7):513-20.

468. Крюкова К. К. Предикторы развития посттравматической эпилепсии: комплексный клинико-инструментально-лабораторный анализ. Автореф. Дисс. Канд. Мед наук. 2024.

469. Theadom A., Mahon S., Hume P., et al. Incidence of sports-related traumatic brain injury of all severities: a systematic review // Neuroepidemiology. – 2020. – Т. 54. – С. 192–99.

470. Thelin E. P., Nelson D. W., Bellander B. M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury // Acta

Neurochir (Wien). – 2017. – T. 159. – C. 209–225.

471. Thelin E. P., Tajsic T., Zeiler F. A., Menon D. K., Hutchinson P. J. A., Carpenter K. L. H., et al. Monitoring the neuroinflammatory response following acute brain injury // *Front Neurol.* – 2017. – T. 8. – C. 351.

472. Thompson et al. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries // *Translational Psychiatry.* – 2020. – T. 10. – C. 100.

473. Timmermans C., Smeets D., Verheyden J., et al. Potential of a statistical approach for the standardization of multicenter diffusion tensor data: a phantom study // *J Magn Reson Imaging.* – 2019. – T. 49. – C. 955–65.

474. Toga A. W., Clark K. A., Thompson P. M., Shattuck D. W., Van Horn J. D. Mapping the human connectome // *Neurosurgery.* – 2012. – T. Jul;71(1). – C. 1–5.

475. Tollard E., Galanaud D., Perlberg V., et al. Experience of diffusion tensor imaging and ¹H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results // *Crit Care Med.* – 2009. – T. 37(4). – C. 1448–1455.

476. Tononi G., Koch C. Consciousness: here, there and everywhere? // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2015. – T. 370. – C. 1–18.

477. Trifan G., Gattu R., Haacke E. M., et al. MR imaging findings in mild traumatic brain injury with persistent neurological impairment // *Magn Reson Imaging.* – 2017. – T. 37. – C. 243–51.

478. Tshibanda L., Vanhaudenhuyse A., Galanaud D., Boly M., Laureys S., Puybasset L. Magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in coma survivors: promises and pitfalls // *Prog Brain Res.* – 2009. – T. 177. – C. 215–229.

479. Uzan M., Albayram S., Dashti S. G., Aydin S., Hanci M., Kuday C. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2003. – T. 74(1). – C. 33–8.

480. Uzan M., Tanriverdi T., Baykara O., Kafadar A., Sanus G. Z., Tureci E., Ozkara C., Uysal O., Buyra N. Association between interleukin-1 beta (IL-1beta) gene polymorphism and outcome after head injury: an early report // *Acta Neurochir (Wien).* – 2005. – T. 147. – C. 715–720.

481. Vagnozzi R., Signoretti S., Tavazzi B., Floris R., Ludovici A., Marziali S., Tarascio G., Amorini A. M., Di Pietro V., Delfini R., Lazzarino G. Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussion: A pilot 1H-magnetic resonance spectroscopic study in concussed athletes—Part III // *Neurosurgery*. – 2008. – T. 62(6). – C. 1286–1296.
482. van der Flier W. M., Staekenborg S., Pijnenburg Y. A., Gillissen F., Romkes R., Kok A., Bouwman F. H., Scheltens P. Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer disease // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2007. – T. 23(1). – C. 42–6.
483. van der Naalt J., van Zomeren A. H., Sluiter W. J., Minderhoud J. M. One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1999. – T. Feb;66(2). – C. 207–13.
484. Venkatraman A., Edlow B. L., Immordino-Yang M. H. The Brainstem in Emotion: A Review // *Front Neuroanat*. – 2017. – C. 1–12.
485. Vernooij M. W., Ikram M. A., Wielopolski P. A., et al. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection // *Radiology*. – 2008. – T. 248(1). – C. 272–7.
486. Vincent J. L., Rello J., Marshall J., Silva A., Anzueto C. D., Martin R., Moreno J., Lipman C., Gomersall Y., Sakr K., Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA*. – 2009. – T. 302, No 21. – C. 2323-2329.
487. Vogt B. A., Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness // *Prog Brain Res*. – 2005. – C. 205–217.
488. Vos P. E., Alekseenko Y., Battistin L., Ehlerd E., Gerstenbrand F., Muresan A., Potapov S., Traubner L., Vecsei L., von Wild K. Mild traumatic brain injury // *Eur J Neurol*. – 2012. – T. 19. – C. 191–198.
489. Wagner A. K., Miller M. A., Scanlon J., Ren D., Kochanek P. M., Conley Y. P. Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI // *Epilepsy Res*. – 2010. – T. Aug;90(3). – C. 259-72.

490. Wallace E. J., Mathias J. L., Ward L. The relationship between diffusion tensor imaging findings and cognitive outcomes following adult traumatic brain injury: A meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – T. 92. – C. 93–103.
491. Wang K. K., Yang Z., Zhu T., et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2018. – T. 18. – C. 165–180.
492. Wang X., Wei X. E., Li M. H., et al. Microbleeds on susceptibility-weighted MRI in depressive and non-depressive patients after mild traumatic brain injury // *Neurol Sci.* – 2014. – T. 35. – C. 1533–1539.
493. Waters R. J., Murray G. D., Teasdale G. M., Stewart J., Day I., Lee R. J., Nicoll J. A. R. Cytokine gene polymorphisms and outcome after traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2013. – T. 30. – C. 1710–1716.
494. Wedeen V. J., Rosene D. L., Wang R., et al. The geometric structure of the brain fiber pathways // *Science.* – 2012. – T. 335(6076). – C. 1628–1634.
495. Weiss N., Galanaud D., Carpentier A., Tezenas de Montcel S., Naccache L., Coriat P., Puybasset L. A combined clinical and MRI approach for outcome assessment of traumatic head injured comatose patients // *J Neurol.* – 2008. – T. 255(2). – C. 217–223.
496. Weissman J. D., Khunteev G. A., Heath R., Dambinova S. A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // *J Neurol Sci.* – 2011. – T. 300. – C. 97–102.
497. Wiegers E. J. A., Lingsma H. F., Huijben J. A., et al. Fluid balance and outcome in critically ill patients with traumatic brain injury (CENTER-TBI and OzENTER-TBI): a prospective, multicentre, comparative-effectiveness study // *Lancet Neurol.* – 2021. – T. 20. – C. 627–38.
498. Wijdicks E. F., Bamlet W. R., Maramattom B. V., Manno E. M., McClelland R. L. Validation of a new coma scale: The FOUR score // *Ann Neurol.* – 2005. – T. 58. – C. 585–593.
499. Wild J. M., Macmillan C. S., Wardlaw J. M., Marshall I., Cannon J., Easton

V. J., et al. 1H spectroscopic imaging of acute head injury – evidence of diffuse axonal injury // *MAGMA*. – 1999. – T. 8(2). – C. 109–15.

500. Wilde E. A., Wanner I. B., Kenney K., Gill J., Stone J. R., Disner S., Schnakers C., Meyer R., Prager E. M., Haas M., Jeromin A. A Framework to Advance Biomarker Development in the Diagnosis, Outcome Prediction, and Treatment of Traumatic Brain Injury // *J Neurotrauma*. – 2022. – T. Apr;39(7-8). – C. 436-457.

501. Wintermark M., Sanelli P. C., Anzai Y., Tsiouris A. J., Whitlow C. T. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: conventional neuroimaging techniques // *J Am Coll Radiol*. – 2015. – T. 12. – C. 1-14.

502. Wray N. R., Lee S. H., Mehta D., Vinkhuyzen A. A., Dudbridge F., Middeldorp C. M. Research review: polygenic methods and their application to psychiatric traits // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2014. – T. 55. – C. 1068–1087.

503. Wu X., Kirov I. I., Gonen O., Ge Y., Grossman R. I., Lui Y. W. MR imaging applications in mild traumatic brain injury: an imaging update // *Radiology*. – 2016. – T. 279(3). – C. 693–707.

504. Xing Y., Qin W., Li F., Jia X. F., Jia J. Apolipoprotein E ϵ 4 status modifies the effects of sex hormones on neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2012. – T. 33(1). – C. 35-42.

505. Yanagawa Y., Sakamoto T., Takasu A., Okada Y. Relationship between maximum intracranial pressure and traumatic lesions detected by T2*-weighted imaging in diffuse axonal injury // *J Trauma*. – 2009. – T. 66. – C. 162–165.

506. Yeo R. A., Gasparovic C., Merideth F., Ruhl D., Doezenia D., Mayer A. R. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study of mild traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2011. – T. 28(1). – C. 1–11.

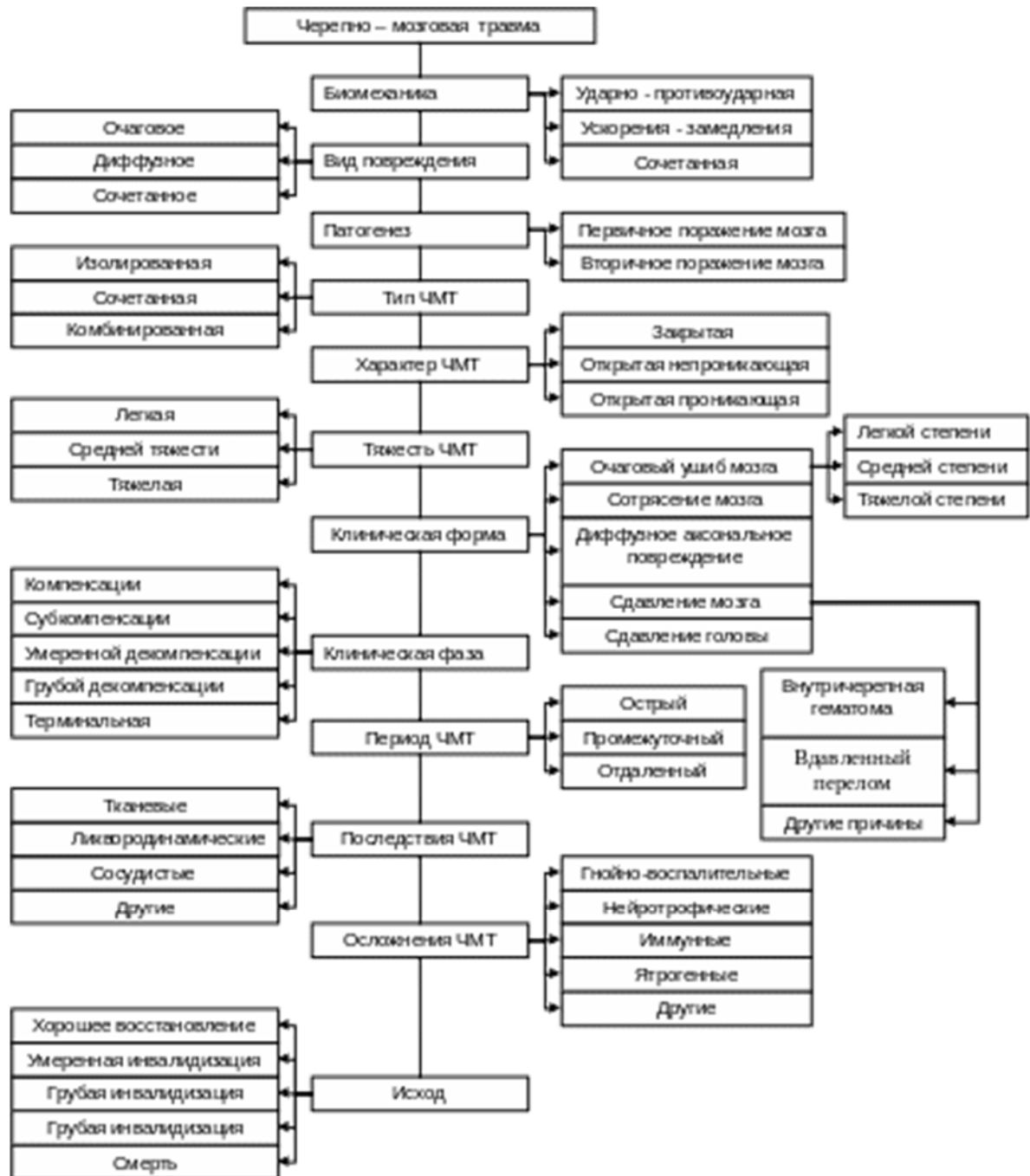
507. Yeung J. H. H., Mikocka-Walus A. A., Cameron P. A., Poon W. S., Ho H. F., Chang A., et al. Protection from traumatic brain injury in hormonally active women vs men of a similar age: a retrospective international study // *Arch Surg*. – 2011. – T. 146. – C. 436-442.

508. Yonutas H.M., Vekaria H.J., Sullivan P.G. Mitochondrial specific therapeutic targets following brain injury // *Brain Res*. – 2016. – T. 1640. – C. 77–93.

509. Yousuf A., Khursheed N., Rasool I., Kundal V., Jeelani H., Afroze D. Genetic variation of ApoE gene in Ethnic Kashmiri population and its association with outcome after traumatic brain injury // *J Mol Neurosci.* – 2015. – T. 56. – C. 597–601.
510. Yue J.K., Kanter J.H., Barber J.K., Huang M.C., van Essen T.A., Elguindy M.M., Foreman B., et al. Clinical profile of patients with acute traumatic brain injury undergoing cranial surgery in the United States: report from the 18-centre TRACK-TBI cohort study // *Lancet Reg Health Am.* – 2024. – C. 39:100915.
511. Yue J. K., Robinson C. K., Burke J. F., Winkler E.A., Deng H., Cnossen M. C., Lingsma H. F., et al. K. Apolipoprotein E epsilon 4 (APOE-epsilon4) genotype is associated with decreased 6-month verbal memory performance after mild traumatic brain injury // *Brain Behav.* – 2017. – T. 7. – C. e00791.
512. Yue J. K., Yuh E. L., Korley F. K., et al. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study // *Lancet Neurol.* – 2019. – T. 18. – C. 953–961.
513. Yuh E. L., Mukherjee P., Lingsma H. F., et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2014. – T. 31. – C. 1457–1477.
514. Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. Neuroimaging of Traumatic Brain Injury // Springer International Publishing Switzerland. – 2014. – C. 35–68.
515. Zdanys K. F., Kleiman T. G., MacAvoy M. G., Black B. T., Rightmer T. E., Grey M., Garman K. S., Tampi R. R., Gelernter J., van Dyck C. H. Apolipoprotein E epsilon4 allele increases risk for psychotic symptoms in Alzheimer's disease // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – T. Jan;32(1). – C. 171-179.
516. Zeiler F. A., McFadyen C., Newcombe V. F. J., Synnot A., Donoghue E. L., Ripatti S., Steyerberg E. W., Gruen R. L., McAllister T. W., Rosand J., Palotie A., Maas A. I. R., Menon D. K. Genetic Influences on Patient-Oriented Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review of Non-Apolipoprotein E Single-Nucleotide Polymorphisms // *J Neurotrauma.* – 2021. – T. Apr 15;38(8). – C. 1107-1123.

517. Zeiler F. A., Thelin E. P., Czosnyka M., Hutchinson P. J., Menon D. K., Helmy A. Cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury: a scoping systematic review // *Front Neurol.* – 2017. – T. 8. – C. 331.
518. Zekraoui L., Lagarde J. P., Raisonnier A., et al. High frequency of the apolipoprotein E *4 allele in African pygmies and most of the African populations in sub-Saharan Africa // *Hum Biol.* – 1997. – T. 69. – C. 575-581.
519. Zeng S., Jiang J. X., Xu M. H., Xu L. S., Shen G. J., Zhang A. Q., Wang X. H. Prognostic value of apolipoprotein E epsilon4 allele in patients with traumatic brain injury: a meta-analysis and meta-regression // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2014. – T. 18. – C. 202–210.
520. Zhang S. Q., Wang G., Yu W., Zhan H., Chen H. W. Relationship between apolipoprotein e4 allele and emergence agitation in patients undergoing general anesthesia // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2008. – T. Aug;28(9). – C. 1652-1653. (Chinese)
521. Zhou W., Xu D., Peng X., Zhang Q., Jia J., Crutcher K. A. Meta-analysis of APOE 4 allele and outcome after traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2008. – T. 25. – C. 279–290.
522. Zhuo J., Xu S., Proctor J. L., et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury // *NeuroImage.* – 2012. – T. 59. – C. 467–477.
523. Žurek J., Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury // *Acta Neurochir (Wien).* – 2012. – T. 154. – C. 93–103.
524. Zeiler FA, McFadyen C, Newcombe VFJ, et al. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: a living systematic review of non-apolipoprotein e single-nucleotide polymorphisms. // *J Neurotrauma.* – 2021. – T. 38. – C. 1107–1123.

Клиническая классификация ЧМТ (А.Н.Коновалов, 1998)



Шкала комы Глазго (Teasdale G, 1974)

Действие	Баллы	
1. Лучший двигательный ответ:		
• выполнение инструкций	6	
• защитная реакция на боль	5	
• отдергивание на боль	4	Ясное сознание -15 баллов
• декортикационная ригидность	3	
• децеребрационная ригидность	2	Умеренное
• отсутствие реакции	1	
2. Лучшая вербальная реакция:		оглушение - 13-14 баллов
• Речь нормальная, ориентация не нарушена	5	Глубокое
• Речь спутанная, дезориентировка	4	оглушение - 11-12 баллов
• Бессвязные слова, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3	
	2	Сопор - 8-10 баллов
	1	Кома 1 - 6-7 баллов
		Кома 2 - 4-5 баллов
3. Открывание глаз:		
• Спонтанное	4	Кома 3 - 3 балла
• На речь	3	
• На боль	2	
• Нет открывания глаз	1	

Шкала FOUR (Wijdicks E.F.M. et al, 2005)

Признаки	Оценка	Оценка, баллы
Глаза	E4 - выполнение хотя бы одной из трех команд: открыть, следить и моргать	4
	E3 - веки открыты, отсутствие слежения	3
	E2 - веки открыты, открываются только на громкую речь, отсутствие слежения	2
	E1 - веки закрыты, открытие только на болевой раздражитель, нет слежения	1
	E0 - веки закрыты, не открываются на болевой раздражитель	0
Движения руки	M4 - позиционные тесты: показать большой палец, сжать кулак, знак победы по команде (продемонстрировать как минимум 1 знак любой рукой)	4
	M3 - локализация боли (пациент дотрагивается до руки исследователя после болевого стимула (давление на верхнечелюстной сустав или место выхода супраорбитального нерва)	3
	M2 - сгибательное движение хотя бы одной руки (в т.ч. отдергивание)	2
	M1 - разгибательные движения рук на боль	1
	M0 - отсутствие реакции на боль или миоклонический эпистатус	0
Рефлексы ствола	B4 - сохранены зрачковые и роговичные рефлексы с двух сторон	4
	B3 - один из зрачков расширен и не реагирует на свет	3
	B2 - отсутствие зрачковых или роговичных рефлексов с двух сторон	2
	B1 - отсутствие зрачковых и роговичных рефлексов с двух сторон при сохраненном кашлевом	1
	B0 - отсутствие всех 3-х рефлексов	0

Дыхание	R4 - Самостоятельное дыхание: регулярное дыхание	4
	R3 - Самостоятельное дыхание: дыхание Чейн-Стокса	3
	R2 - Самостоятельное дыхание: нерегулярное дыхание	2
	R1 - ИВЛ - спонтанные попытки дыхания между механическими вдохами	1
	R0 - ИВЛ - отсутствие инспираторных попыток на мониторе респиратора	0

Шкала исходов Глазго (ШИГ) (Jennett B., Bond M., 1975)

БАЛЛЫ	КВАЛИФИКАЦИЯ ИСХОДА
5	1. Хорошее восстановление – способность участвовать в нормальной социальной жизни и возможность возвращения к работе (факт не обязателен). Иногда пострадавшие с хорошим восстановлением не работают по тем или иным причинам, а с умеренной инвалидизацией в некоторых случаях могут работать. При хорошем восстановлении не обязательно отсутствие последствий травмы, у большинства пациентов выявляются легкие дисфункция черепных нервов, слабость в конечностях, либо некоторые когнитивные нарушения в тестах или изменения личности.
4	2. Умеренная инвалидизация (независимы, но трудоспособность нарушена) – полное самообслуживание, возможность пользоваться общественным транспортом, иногда способность работать. Труд может быть облегченным, значимое снижение трудоспособности оставляет возможность некоторых видов деятельности. Выявляются расстройства памяти, личности, различная степень гемипареза, дисфагия, атаксия, посттравматическая эпилепсия, или выраженные нарушения черепных нервов. Независимость пациентов этой категории значительно выше той, которая обычно используется гериатрами «независимы, способны к повседневной бытовой деятельности», означающую не более чем способность к самообслуживанию в пределах своей комнаты, при отсутствии возможности самостоятельно перемещаться или организовывать свою жизнь без посторонней помощи. Такие пациенты, по шкале Глазго, должны быть отнесены к тяжело инвалидизированным.
3	3. Тяжелая инвалидизация (в сознании, но полностью зависимы) – зависимость от посторонней помощи 24 часа в сутки. Часто выявляются грубые двигательные нарушения, в том числе со спастическим парезом в трех или четырех конечностях. У некоторых пациентов выявляется выраженная дисфагия, которая значительно ограничивает общение, у других – дизартрия. Выраженному двигательному дефициту всегда сопутствует значительное снижение психической деятельности. Однако, некоторые пациенты при отсутствии или незначительности неврологического дефицита, обнаруживают столь грубые психические нарушения, что требуют постоянного надзора. Уровень психических нарушений варьирует от тяжелой органической деменции до неконтролируемого, безотчетного поведения. Другие пациенты этой категории способны к общению и эмоциональному взаимодействию (как правило, на фоне выраженных когнитивных расстройств), но зависимы в осуществлении определенных видов деятельности: например, без посторонней помощи не могут одеться, поест или приготовить еду. Так как этих больных нельзя оставить даже на один день, их относят к тяжело инвалидизированным.
2	4. Вегетативный статус – состояние, обозначенное как «бесчувственное выживание», было выделено в 1972 году Jennett and Plum. Оно характеризуется отсутствием каких-либо доказательств психологически значимой деятельности, выражающихся в поведении больного. Критерии, определяющие это состояние, должны быть строгими: пациенты, способные выполнять простые команды, или к редкому произнесению отдельных слов должны быть отнесены к тяжело инвалидизированным. Вместе с тем, родственники и неопытные сестры часто расценивают рефлексорные хватательные, ощупывающие или отдергивающие движения как выполнение команд, либо как сознательные движения. Точно так же, как стоны, плач, жевание и гримасы боли расцениваются как «нет», либо «мам» и приписываются к признакам возвращения речи.
1	5. Смерть

Шкала восстановления сознания после комы (CRS-R),
 русскоязычная версия (Мочалова Е.Г., 2018)
 JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino et al., 2004)

ОЦЕНКА СЛУХОВОЙ ФУНКЦИИ
4 - стойкое выполнение вербальных команд*
3 – воспроизводимое выполнение вербальных инструкций*
2 – локализация звука
1 – рефлекторная реакция на звук
0 – нет реакции
ОЦЕНКА ЗРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
5 – распознавание объекта *
4 - локализация объекта *
3 – слежение взором *
2 – фиксация *
1 – рефлекторная реакция
0 – нет реакции
ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
6 – использование объекта в соответствии с его функциональным назначением **
5 – выполнение двигательных инструкций *
4 – манипуляция с предметом*
3 – локализация раздражителя*
2 – сгибание, отдергивание
1 – патологические позно-тонические реакции
0 – нет реакции
ОЦЕНКА РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ
3 – четкая речь*
2 – вокализация / попытки к речи
1 – оромандибулярная активность
0 – нет реакции
ОЦЕНКА КОММУНИКАТИВНОСТИ
2 – функциональная: адекватная**
1 – нефункциональная: целенаправленная активность*
0 – нет взаимодействия с внешней средой
ОЦЕНКА УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ
3 – поддержание внимания*
2 – спонтанное открывание глаз
1 – открывание глаз в ответ на стимуляцию
0 – отсутствие открывания глаз

* - характерно для состояния минимальных проявлений сознания (СМПС)

** - обозначает выход из СМПС

Приложение Е

Стадии восстановления психической деятельности после комы (Т.А. Доброхотова и соавт., 1985; О.С. Зайцев, 1993)

Групповая характеристика		Синдром (стадия восстановления)	Основной отличительный признак (симптом восстановления)	Шкала Комы Глазго
I. Синдромы угнетенного сознания, в том числе: посткоматозные бессознательные состояния (1-3), состояния с крайним ограничением контакта (4-5)	1	Вегетативный статус	Открытие глаз	7-9
	2	Акинетический мутизм	Фиксация взора, слежение	7-10
	3	Акинетический мутизм с эмоциональными реакциями	Дифференцированные эмоциональные реакции	7-10
	4	Мутизм с пониманием речи	Понимание речи, выполнение команд	11
	5	Дезинтеграция речи	Попытки к речи	12-13
II. Синдромы реинтеграции сознания	6	Спутанность сознания	Ответы на вопросы при грубой нецеленаправленности поведения, невозможности уточнить степень дезориентировки	13-14
III. Переходные синдромы между нарушенным и ясным сознанием	7	Корсаковский и грубый дисмнестический синдромы	Относительная упорядоченность поведения, возможность вовлечь в беседу и другие виды психической деятельности при остающейся дезориентировке	14
IV. Ясное сознание	8	Выраженные когнитивные и эмоционально-волевые расстройства	Правильная ориентировка в окружающем при грубом снижении уровня суждений, памяти, критики, способности к волевым усилиям и адекватным эмоциональным реакциям	15
	9	Пограничные (в том числе умеренные)	Когнитивные, эмоционально-	15

		когнитивные, психопатоподобные, неврозоподобные) нарушения	личностные и невротические нарушения, возникающие только при необходимости адаптации (в непривычной обстановке, при повышенных требованиях, стрессе)	
	10	Преморбидное психическое состояние	Отсутствие новых (по сравнению с преморбидом) психических нарушений	15

**Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем
(Александрова Е.В., 2013, 2014)**

СИНДРОМЫ	СИМПТОМЫ
Холинергической недостаточности	- мышечная гипотония с нормальными или низкими сухожильными рефлексам $\pm$ клонусы/рефлекс Бабинского - гипотония жевательных мышц (отвисание нижней челюсти) - двусторонний мидриаз со снижением фотореакций - тахикардия - гипертермия - сухость кожных покровов - гипотония желудочно-кишечного тракта - снижение инициативы, аспонтанность
Глутаматергической недостаточности	- парез с повышением тонуса разгибателей со снижением сухожильных рефлексов, отсутствием клонусов - парез со снижением тонуса мышц конечностей с повышением сухожильных рефлексов $\pm$ патологические стопные знаки - тризм с оральными автоматизмами - псевдобульбарный синдром - парез рефлекторного взора вверх - угнетение корнеальных рефлексов - угнетение окулоцефалического рефлекса - дисконъюгированные параличи взора (межъядерная офтальмоплегия, полуторный синдром, с-м Гертвига-Мажанди и др.)
Глутаматергической избыточности	- парез с гипертонусом сгибателей и гиперрефлексией - парез с гипертонусом разгибателей и гиперрефлексией - гиперрефлексия, патологические знаки и нормотония - децеребрационная и декортикационная ригидность
Дофаминергической недостаточности	- гипертония мышц по пластическому типу, дистонии - тремор покоя - бради-/олигокинезия - гипомимия - эмбриональная поза - гиперсаливация - сальность кожных покровов - брадифрения
Дофаминергической избыточности	- гиперкинезы и дискинезии - психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред

Питтсбургская шкала оценки степени повреждения ствола головного мозга

1. Рвотный или кашлевой рефлекс	Есть = 2 Нет = 1
2. Рефлексы с трахеи	Есть = 2 Нет = 1
3. Двусторонний корнеальный рефлекс	Есть = 2 Нет = 1
4. Окуловестибулярный или окулоцефалический рефлекс	Есть = 2 Нет = 1
5. Реакция правого зрачка на свет	Есть = 2 Нет = 1
6. Реакция левого зрачка на свет	Есть = 2 Нет = 1

Приложение И

Шкала Шахновича (Шахнович А.Р., 1991)

Количественная шкала

Неврологический признак	Число баллов
Открывание глаз на звук или боль	10
Окулоцефалический рефлекс	10
Выполнение инструкций	8
Ответы на вопросы	5
Ориентация в окружающем	5
Нет двустороннего мидриаза	5
Нет мышечной атонии	5
Нет нарушений дыхания	4
Есть корнеальные рефлекс	4
Есть коленные рефлекс	4
Есть реакция зрачков на свет	3
Есть кашлевой рефлекс	3
Нет симптома Мажанди	3
Есть спонтанные движения	3
Есть движения на боль	3
	Всего: 75

Шкала ISS (Injury Severity Score) (Baker S.P., 1974)

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Баллы
Конечности		
Ушиб локтя, плеча, кисти, лодыжек. Переломы и вывихи пальцев кисти или стопы. Повреждение связок	Легкая	1
Переломы локтевой, лучевой, плечевой, берцовых костей, ключицы, лопатки, плюсневых, пяточной, лонной. Простые переломы таза. Вывихи крупных костей. Обширные ранения мышц, сухожилий. Малые раны (внутренние надрывы) подмышечной, плечевой, ладонной артерий, вен	Значительная	2
Оскольчатые переломы таза. Перелом бедра. Вывих в кистевом, голеностопном, коленном, т/бедренном суставе. Травматические ампутации (до коленного сустава) верхних конечностей. Разрыв коленных сухожилий. Повреждение седалищного нерва. Малые раны (внутренние надрывы) бедренной артерии. Большие раны, тромбозы подмышечной, подколенной, бедренной артерии, вен	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Размозжение таза. Травматические ампутации выше коленного сустава. Синдром длительного сдавления. Большие раны плечевой, бедренной артерии	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Открытые сдавленные переломы таза	Критическая с сомнительным выживанием	5
Голова		
Головная боль, головокружение	Легкая	1
Сонливость, доступен контакту при речевых стимулах, бессознательное состояние < 1 часа, простые переломы костей свода черепа	Значительная	2
Отсутствие сознания 1 - 6 часов или < 1 часа, но при наличии неврологического дефицита, переломы основания черепа, оскольчатые сложные или вдавленные переломы свода, ушибы мозга, субарахноидальные кровоизлияния	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Отсутствие сознания 1 - 6 часов с неврологическим дефицитом, отсутствие сознания 6 - 24 часа, соответствующие ответы только на болевые стимулы, переломы черепа с вдавлениями более 2 см, разрыва	Тяжелая с угрозой для жизни	4

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Баллы
тмо или паутинной оболочки, интракраниальная гематома < 100 мл		
Утрата сознания с несоответствующими движениями, отсутствие сознания > 24 часов, повреждения ствола, интракраниальная гематома > 100 мл	Критическая с сомнительным выживанием	5
Шея		
Растяжение позвоночного столба без переломов и смещений	Легкая	1
Ушибы щитовидной железы, травма плечевых сплетений, переломы или смещения остистых или поперечных отростков С-позвонков, малые компрессионные переломы менее 20% высоты С-позвонков	Значительная	2
Внутренние надрывы/тромбозы внутренней сонной артерии. Ушибы гортани, глотки, ушибы спинного мозга, смещения или переломы тел, или суставных поверхностей С-позвонков, компрессионные переломы > 1 позвонка или более 20% передней высоты позвонка	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Неполное повреждение спинного мозга, раздавливание гортани, внутренние надрывы/тромбозы сонной артерии с неврологическим дефицитом	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Полное повреждение спинного мозга на уровне С4 и ниже	Критическая с сомнительным выживанием	5
Лицо		
Ссадины роговицы, поверхностные раны языка, переломы носа или ветвей н/челюсти, переломы или отрывы зубов, их дислокации	Легкая	1
Переломы скуловых костей, орбит, субкондиллярные н/челюсти, Лефорт 1, ранения склеры или роговицы	Значительная	2
Ранения зрительного нерва, перелом Лефорт 2	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Перелом Лефорт 3	Тяжелая с угрозой для жизни	4
	Критическая с сомнительным выживанием	5
Грудная клетка		

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Баллы
Переломы 1 ребра, растяжения грудных позвонков, ушибы грудной клетки, ушибы грудины	Легкая	1
Переломы 2 - 3 ребер, грудины, дислокация или переломы остистых или поперечных отростков Th-позвонков, малые компрессионные переломы менее чем на 20% высоты позвонка	Значительная	2
Ушиб/разрыв легкого < 1 доли, односторонний гидропневмоторакс, разрывы диафрагмы, переломы более 4 ребер, внутренние надрывы/малые разрывы/тромбозы подключичной или безымянной артерий, легкие ингаляционные ожоги, дислокации или переломы тел позвонков, компрессионные переломы > 1 позвонка или компрессионные переломы более чем на 20% его высоты, ушибы спинного мозга с приходящей неврологической симптоматикой	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Ушибы или разрывы нескольких долей легкого, гемопневмомедиастенум, билатеральный гемопневмоторакс, размолоченная грудная клетка, ушибы миокарда, напряженный пневмоторакс, гемоторакс > 1000 мл, переломы трахеи, внутренние надрывы аорты, большие разрывы подключичной или безымянной артерий, синдром неполного повреждения спинного мозга	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Большие раны аорты, раны сердца, разрывы бронхов, трахеи, размолоченная грудная клетка, ингаляционные ожоги, требующие механического вспоможения, мультилобарные разрывы легких с напряженным пневмотораксом, гемопневмомедиастинумом или гемотораксом > 1000 мл, разрыв спинного мозга или полное его повреждение	Критическая с сомнительным выживанием	5
Живот		
Ссадины, ушибы, поверхностные раны мошонки, влагалища, вульвы, промежности, растяжения поясничных позвонков, гематурия	Легкая	1
Ушибы, поверхностные раны желудка, тонкого кишечника, мочевого пузыря, матки, уретры; легкие ушибы/ранения почек, печени, селезенки, поджелудочной железы; ушибы 12-перстной кишки/толстого кишечника; дислокации или переломы остистых или поперечных отростков поясничных	Значительная	2

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Баллы
позвонков, незначительные компрессионные переломы (< 20%) позвонков, травма корешков		
Поверхностные раны 12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; перфорации брюшной полости/тонкого кишечника/мочевого пузыря/уретры; тяжелые ушибы/незначительные повреждения с повреждением сосудов или гидроперитонеумом > 1000 мл от почек/печени/селезенки/поджелудочной железы; малые разрывы а. или v. iliaca; ретроперитонеальная гематома; дислокация или переломы тел позвонков, компрессионные переломы более 1 позвонка или > 20% его передней высоты; ушибы спинного мозга с преходящей неврологической симптоматикой	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Перфорация желудка/12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; перфорации с дефектом ткани желудка/брюшины/мочевого пузыря/уретры; обширные разрывы печени, обширные разрывы а. или v. iliaca; признаки неполного повреждения спинного мозга; разрыв плаценты	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Большие раны с дефектами тканей или сильно загрязненные 12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; осложненные разрывы печени/почек/селезенки/печени/поджелудочной железы; полное повреждение спинного мозга	Критическая с сомнительным выживанием	5
Наружные покровы		
Ссадины, ушибы < 25 см на лице/руке или < 50 см на теле; поверхностные раны < 5 см на лице/руке или < 10 см на теле; ожог 1 степени до 100% поверхности тела или 2 - 3 степени ожог < 10% всего тела	Легкая	1
Ссадины, ушибы > 25 см на лице/руке или > 50 см на теле; поверхностные раны > 5 см на лице/руке или > 10 см на теле; ожог 2 - 3 степени 10 - 19% всего тела	Значительная	2
Ожог 2 - 3 степени 20 - 29% всего тела	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Ожог 2 - 3 степени 30 - 39% всего тела	Тяжелая с угрозой для жизни	4

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Баллы
Ожог 2 - 3 степени 40 - 89% всего тела	Критическая с сомнительным выживанием	5

Критерии оценки тяжести политравмы травмы:

1. легкие: меньше 17 баллов;
2. стабильные: 17 - 25 баллов;
3. пограничные: 26 - 40 баллов;
4. критические: больше 40 баллов.

Приложение Л

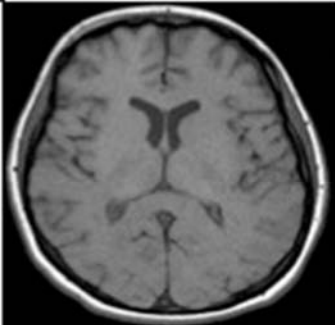
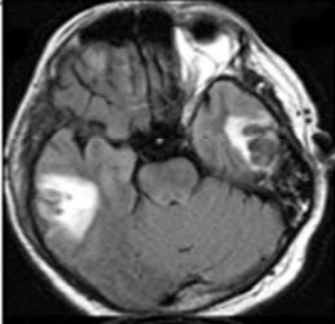
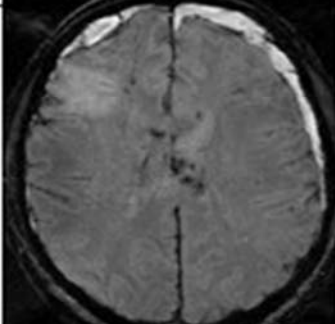
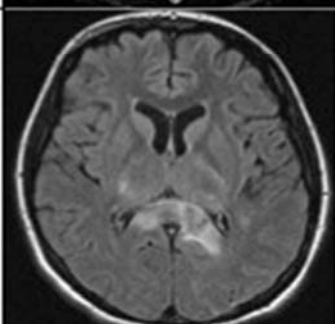
Классификация повреждений головного мозга по данным КТ согласно Маршалу (Marshall, 1992)

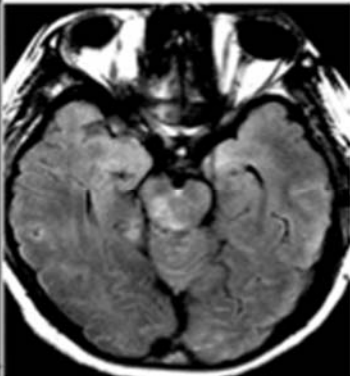
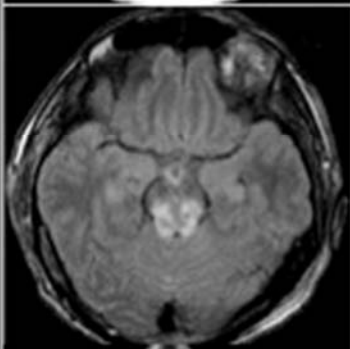
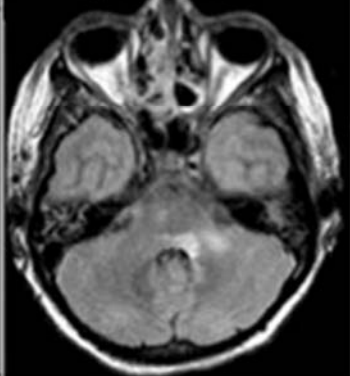
Степень	Характеристика
DI-I	Нет видимых изменений
DI-II	• поперечная дислокация менее 5 мм • базальные цистерны не изменены • нет повреждений высокой или смешанной плотности более 25 мл
DI-III	• I-II + компрессия или отсутствие базальных цистерн
DI-IV	• I-III + смещение срединных структур более 5 мм
Эвакуируемые повреждения	Все повреждения, требующие хирургического удаления
Неэвакуируемые повреждения	Повреждения высокой или смешанной плотности, оказывающие объемный эффект, но не подлежащие удалению хирургически

Классификация повреждения мозга по данным МРТ согласно Р. Фиршингу
(Firsching R W. D., 2001)

Степень	Характеристика
I	Поражение только супратенториальных структур
II	Одностороннее поражение ствола мозга +/- 1 категория
III	Двустороннее поражение ствола на мезенцефальном уровне +/- 1,2 категория
IV	Двустороннее поражение ствола на ромбэнцефальном уровне +/- 1,2 категория

МРТ-градации тяжести повреждения головного мозга согласно Н.Е. Захаровой (2013г)

Градации	N пациентов	ШКТГ ≤ 9	ШИГ < 3	
I. Нет повреждений	10	10%	0	
II. Кортико-подкорковые очаги	31	29%	13%	
III. Мозолистое тело	24	67%	29%	
IV. Базальные ядра, внутренняя капсула, таламус	21	57%	48%	

Градации	N пациентов	ШКГ <9	ШИГ <3	
V. Одностороннее повреждение ствола	29	86%	52%	
VI. Двустороннее повреждение среднего мозга	30	93%	90%	
VII. Двустороннее повреждение моста	15	93%	100%	
VIII. Двусторонние повреждения продолговатого мозга	2	50%	50%	