

Александрова
Евгения Владимировна

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН

Захарова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Кравец Леонид Яковлевич

доктор медицинских наук,

профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, группа микронеурологии, главный научный сотрудник

Семенова Жанна Борисовна

доктор медицинских наук,

ГБУЗ «НИИ НДХиТ – Клиника доктора Рошалея», отдел нейрохирургии и нейротравмы, руководитель отдела

Иванова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук,

профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный отдел Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, заведующий отделом

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «_____» _____ 2026 г. в 13.00 час. на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д.16.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из характерных особенностей начала XXI века является рост травматизма среди населения вследствие техногенных и природных катастроф, 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 2021 году ВОЗ запустила десятилетний «план 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), это более 1,5 млн. человек ежегодно, из них около 50 тысяч пострадавших погибают, и почти треть инвалидизируются (Коновалов АН, 1994). ЧМТ до сих пор остается основной причиной смертности и инвалидизации молодого трудоспособного населения в возрасте от 18 до 40 лет (Крылов В.В., 2022; Непомнящий В.П., 2002; Яковенко И.В., 2008).

Рост травматизма и увеличение тяжелых необратимых последствий для населения преимущественно молодого, трудоспособного возраста, делают ЧМТ важной проблемой медикосоциального значения. ЧМТ затрагивает множество областей функционирования общества в соответствии с многофакторной био-психо-социо-экологической моделью (Национальная Академия Наук, Инженерии и Медицины США (NASEM, 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 прогнозирования 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 (Лебедев В.В., 2000, Reilly P.L., 2005, Потапов А.А., 2003), она является также трагедией внутри отдельно взятой семьи (Лихтерман Л.Б., 1993).

ЧМТ увеличивает долгосрочную смертность и снижает продолжительность жизни, ущерб от ЧМТ по количеству непрожитых лет значительно превышает таковой от сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваний вместе взятых (Лихтерман Л.Б., 1993). Исследования долгосрочных исходов, проведенные за последние 10 лет, выявили, более чем у 50% пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, снижение повседневных функций или даже летальные исходы в течение 5 лет от момента травмы (Maas A.I., 2022). При легкой травме мозга примерно у 10% пациентов обнаруживаются внутричерепные кровоизлияния, 1-2% которых требуют нейрохирургических вмешательств (Ibanez J., 2004; Vos P.E., 2012), у 10-15% - признаки так называемого постконтузионного синдрома, сохраняющимися более года (Blennow K., 2012). 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 (Sariaslan A, 2016).

Актуальность проблемы прогнозирования течения и исходов травмы связана не только в связи с масштабностью заболевания и с 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 (Maas A.I., 2022). ЧМТ в ряде случаев может провоцировать развитие прогрессирующей атрофии мозга, нейроэндокринной дисфункции (Pavlovic D, 2019) и повышенную предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям, когнитивным, поведенческим и эмоциональным нарушениям, которые сохраняются на протяжении всей оставшейся жизни и существенно сказываются на трудоспособности (Потапов А.А., 2010; Kinnunen K.N., 2011). 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 получения травмы риск возникновения деменции оставался выше единицы (1,25) (Nordström A, 2018). Это позволяет в современной нейротравматологии рассматривать ЧМТ не только как острое, но и как хроническое заболевание с формирующимися долгосрочными последствиями и использовать термин «травматическая болезнь мозга», впервые предложенный Л.И. Смирновым в 1948г.

Одним из критериев правильного понимания патофизиологических процессов, происходящих при травме головного мозга, является способность точно прогнозировать течение и исход данного мультифакторного повреждения. Новые знания были получены благодаря крупным наблюдательным исследованиям, в том числе проводимым под эгидой созданной в 2011 году Международной инициативы по исследованию ЧМТ (InTBIR) (Maas A.I., 2022). Несмотря на многолетний опыт изучения ЧМТ, она до сих пор характеризуется низкой предсказуемостью. Ключевой задачей 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 (Manley J.T., 2025; Maas A.I., 2022).

Степень разработанности темы

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 (Крылов В.В., 2009; Пурас Ю.В., 2013; Maas A.I., 2010). Показано, что для полноты восстановления психической деятельности большое значение имеет длительность синдромов угнетённого сознания, ретроградной амнезии (Зайцев О.С., 2010).

В настоящее время производится разработка многофакторных моделей с использованием независимых предикторов исхода, которые позволяют персонализировать прогноз (Czeiter E., 2020) и тактику хирургического лечения (Семенов А.В., 2021). В 2024 году опубликована работа по оценке факторов прогнозирования летального, функционального исхода, качества жизни и когнитивного статуса среди пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ (Muehlschlegel S., 2024). Впервые введен термин «нейропрогнозирование» и отобраны десять клинических переменных и девять шкал оценки исходов. Однако только наличие двусторонней зрачковой ареактивности при поступлении и оценка по вероятностным калькуляторам 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 наиболее часто упоминаются в публикациях 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. Данные модели были разработаны на основе данных, собранных более 20 лет назад (до введения клинических рекомендаций) (Maas A.I., 2022).

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 с помощью их количественной оценки и трехмерной реконструкции (МР-трактография) и биохимические изменения (МР-спектроскопия) (Нааске Е.М., 2009; Корниенко В.Н., 2009; Пронин И.Н., 2018; Zakharova N., 2014).

Определенное прогностическое значение на новом уровне придается и молекулярно-генетическим методам (Bazarian J.J., 2025), в частности, продолжают изучаться фрагменты глутаматных рецепторов в качестве биомаркеров крови, отражающих процессы нейротоксичности (Blaylock R.L., 2011; Dambinova S.A., 2016), и генетические факторы (Александрова Е.В., 2014; Потапов А.А., 2012; Maas A.I., 2022), особенно однонуклеотидные полиморфизмы, такие как аллель e4 гена АПОЕ (Zeiler F.A., 2021). На выборке пациентов около 5000 показано, что 26% различий в исходах ЧМТ могут быть обусловлены наследственными факторами (Kals M., 2022).

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 (Manley G.T., 2025), клинической оценке (Menon D.K., 2025), использованию биомаркеров крови (Bazarian J.J., 2025), нейровизуализации (Mac Donald C.L., 2025) и ряд других (Nelson L.D., 2025; Corrigan J.D., 2025; Bragge P., 2025).

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 апополипротеина 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 апополипротеина 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 клиничко-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 ШКГ; 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: аполипопротеина 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 систематизация 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в 9 нейрохирургическом отделении (черепно-мозговая травма) имени академика А.А. Потапова, отделении реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с ноября 2012 по февраль 2024 гг.

Основу исследования составили результаты обследования и лечения 460 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет: 335 мужчин (72,9%) и 125 женщин (27,1%). Всего включены 334 (72,6%) пациента с тяжелой, 67 (14,6%) - со среднетяжелой и 59 (12,8%) - с легкой ЧМТ. 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 1).

Основную группу (353 пациента) составили пациенты, поступившие в остром периоде ЧМТ (до 21 суток) различной степени тяжести в возрасте от 18 до 76 лет ($33,8 \pm 14,6$ лет): 244 - с тяжелой, 53 - со среднетяжелой и 56 - с легкой ЧМТ. Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга с режимом визуализации микрокровоизлияний (SWI/SWAN, T2*GRE).

1-ю дополнительную группу составили 230 пациентов: 197 – с тяжелой ЧМТ в возрасте 18-76 лет ($32,4 \pm 12,6$ лет), из них 53 женщины (26,9%) и 33 пациента с нетяжелой ЧМТ (27 – со среднетяжелой и 6 – с легкой) в возрасте 18-80 лет ($36,7 \pm 17,4$ лет), 6 женщин (18,2%). Среди обследованных пациентов 195 (84,8%) человек имели славянские корни, 35 (17,9%) – неславянские (34 – кавказские и 1 - греческие).

2-ю дополнительную группу составили 60 пациентов с тяжелой ЧМТ в возрасте от 13 до 68 лет ($34,5 \pm 14,8$ лет), 30 женщин. МРТ было выполнено у 49 пациентов данной выборки.

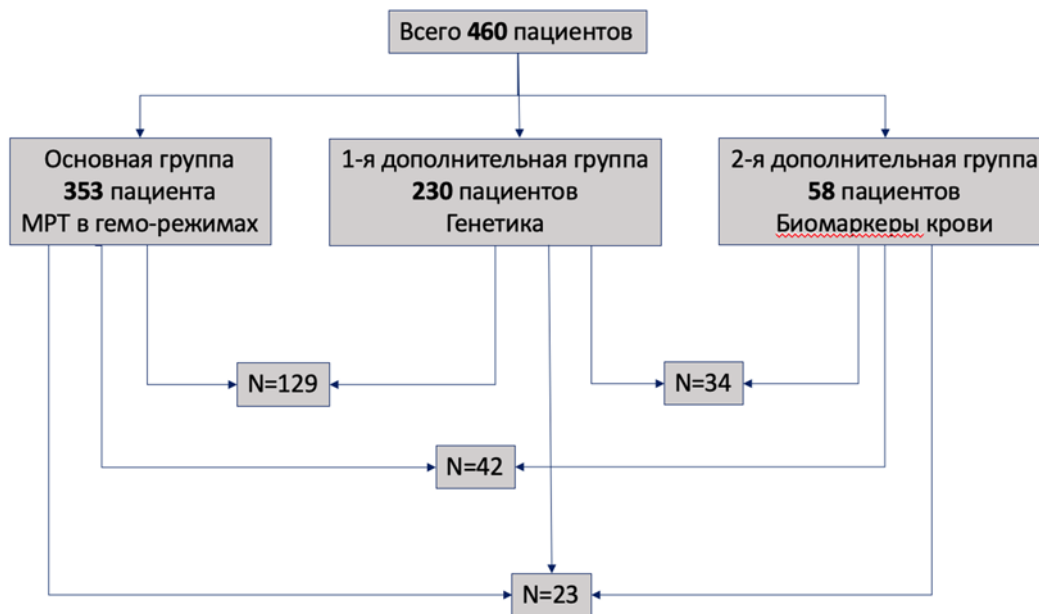


Рисунок 1 - Схема распределения пациентов, включенных в исследование, по группам, а также число пациентов, попавших в две и/или все три группы

В остром периоде травмы (до 3-х недель) поступили 432 (93,9%) пациента, в промежуточном (до 6 мес) - 13 (2,8%), в отдаленном периоде - 15 (3,2%). Пациенты промежуточного и отдаленного периодов были включены только в анализ влияния генетических факторов.

Во всей выборке преобладали пациенты с закрытым характером ЧМТ (71,4%). Превалирующей причиной тяжелой ЧМТ явилось дорожно-транспортное происшествие (ДТП) – 73,3%. Среди пациентов со среднетяжелой ЧМТ преобладали падения (43,4%). Основными причинами легкой ЧМТ явились падение (44,6%) и ДТП (30,3%). Сочетанная травма отмечалась у 52,1% пациентов и чаще была представлена преимущественно скелетной или краниофациальной травмой (42% и 24,2% соответственно).

В остром периоде нейрохирургические операции проведены 207 (45%) пациентам, из них 191 (57,2%) - с тяжелой ЧМТ. В первичном стационаре прооперировано 95 (45,9%), в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко - 90 (43,5%), в обоих стационарах - 21 (10,1%) пациент. В группе пациентов, оперированных в первичном стационаре, чаще выполнялись резекционные трепанации черепа, чем в переводном ($p=0,04$).

Все пациенты получали лечение согласно российским и международным рекомендациям по терапии ЧМТ. У 295 пациентов (88,3%) с тяжелой ЧМТ проводился инвазивный 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 (ВЧГ) понималось повышение ВЧД более 20 мм рт.ст. длительностью более 1 суток. Все пациенты с тяжелой и 11 пациентов (16,4%) со среднетяжелой ЧМТ находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Всем пациентам с тяжелой ЧМТ осуществлялась седация и анальгезия, профилактика вторичных повреждений головного мозга. В отдаленном периоде 52 (15,6%) пациентам выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ).

Оценку тяжести ЧМТ осуществляли в соответствии с принятыми критериями (Коновалов А.Н., 1998-2002). Клиническая оценка включала использование шкал комы Глазго (ШКГ) (Teasdale G., 1974), FOUR (Wijdicks E.F., 2005), CRS-R (Giacino JT, 2004), Питтсбургской шкалы и шкалы Шахновича (Шахнович А.Р., 1991). Для оценки тяжести сочетанной травмы использовалась шкала ISS (Injury Severity Score) (Baker S.P., 1974).

Исходы ЧМТ оценивали по шкале исходов Глазго (ШИГ) (Jannet WB, Plum F., 1972) через 3, 6 и 12 месяцев. Вероятностные исходы определяли с помощью онлайн-калькуляторов IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) (Yeo RA, 2011) и CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) (The MRC CRASH Trial Collaborators, 2008).

В качестве показателей течения ЧМТ использовались длительности пребывания в ОРИТ, госпитализации, комы, бессознательного состояния (БС), ВЧГ, ИВЛ, нестабильной гемодинамики (ГД), 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 6 и 12 месяцев, развитие продленного (ПНС, более 28 суток) или хронического (ХНС, более 180 суток)

нарушения сознания, посттравматической эпилепсии (ПТЭ), вегетативных пароксизмов (ВП) и психомоторного возбуждения (ПМВ).

Неврологический осмотр включал оценку стволовых и подкорковых симптомов, двигательных нарушений, выделение синдромов дисфункции нейромедиаторных систем (Александрова Е.В., 2013). Психический статус пострадавших оценивался в соответствии с представлениями о стадиях восстановления сознания Доброхотовой Т.А. (1985), Зайцева О.С. (1995). Критерием выхода из БС считалось появление стойкого выполнения инструкций.

Компьютерная томография (КТ) проводилась всем 460 пациентам при поступлении на томографах Brilliance-6 и LightSpeed-16. Использовалась КТ-классификация тяжести диффузного повреждения мозга Маршала (Marshall, 1992). Очаговые ушибы корково-субкортикальной локализации оценивали по КТ-градации (Корниенко В.Н., 1987).

МРТ проводилась на томографах с напряженностью магнитного поля 1.5T (Signa Excite, GE) и 3.0T (Signa HDxt, GE) (217 пациентов, 59,6%), в режимах T1, T2, T2-FLAIR (372 пациента, 80,9%), с включением режимов T2*GRE или SWI/SWAN - 355 пациентов (95,4%). МР-визуализация ретикулярной формации ствола проведена 88 пациентам и 33 здоровым добровольцам на 3.0T томографе, использовались алгоритмы HARDI или KURTOSIS. Постобработка диффузионных изображений выполнялась с помощью программ FSL 5.0 и ExploreDTI. Трехмерная трактография волокон, получение параметров фракционной анизотропии (ФА), измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), проводились в программе TrackVis.

Протонная МР-спектроскопия (МРС) проведена 88 пациентам и 33 здоровым добровольцам по протоколу PROBE – P на томографе с напряженностью 3.0T с помощью двухмерной и трехмерной последовательности создания изображений химического сдвига (2D-CSI и 3D-CSI).

Иммуноферментный анализ (ELISA) использовался для измерения концентрации антител к фрагментам рецепторов глутамата: NMDA- (NR2ab),

АМРА-рецепторам (АМРАab) и каинатным рецепторам (КАRab) в сыворотке крови в динамике в остром периоде ЧМТ у 60 пациентов (всего 193 пробы).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) методом секвенирования ДНК из цельной венозной крови использовалась для определения однонуклеотидных полиморфизмов генов аполипопротеина E (APO-E) (Cys112Arg и Arg158Cys), рецептора аденозина A1 (rs10920573), и интерлейкина-1B (IL-1B) (rs1143634) на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Сбор и хранение данных проводилось в таблицах программы Microsoft® Excel. Обработка данных проводилась в пакете программ Statistica 8.0. Во всех случаях для статистической оценки использованы непараметрические критерии. Для оценки зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), для анализа качественных признаков - критерий Фишера (F), двух независимых наблюдений – критерий Манна-Уитни (U). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Усредненные данные представлялись в виде медианы с указанием 10 и 90 перцентилей.

Оценку вклада различных показателей в вероятность неблагоприятного исхода осуществляли методом бинарной логистической регрессии с расчетом специфичности, чувствительности, точности и площади под ROC-кривой. Разработка моделей прогноза исходов ЧМТ с помощью методов машинного обучения проводилась на базе лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта (Читадзе А.А. и Данилов Г.В.).

Результаты исследования и обсуждение

Клиническая оценка функций ствола головного мозга в прогнозировании течения и исхода ЧМТ

В анализ включены 202 пациента с тяжелой ЧМТ и 44 пациента со среднетяжелой ЧМТ, поступившие в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в течение 7 суток от момента травмы, которым было возможно провести полный неврологический осмотр вне седации.

При тяжелой ЧМТ стволовая симптоматика с уровня среднего мозга выявлена у 65 пациентов (32,2%), с уровня моста – у 124 пациентов (61,4%) и с уровня продолговатого мозга – у 13 пациентов (6,4%). При среднетяжелой ЧМТ стволовая симптоматика выявлялась у 17 пациентов (38,6%) и была представлена только дисфункцией среднего мозга: парезом рефлекторного взора вверх (13 пациентов, 29,5%), анизокорией без мидриаза (6 пациентов, 13,6%), горизонтальным страбизмом (2 пациента, 6,8%).

Оценка функции ствола мозга входит во все основные шкалы, использующиеся в остром периоде ЧМТ за исключением ШКГ. Оценка ствола в составе шкалы FOUR включает фотореакции и корнеальные рефлексы, которые оцениваются в совокупности. Шкала Шахновича содержит шесть показателей: окулоцефалические, корнеальные, кашлевой рефлексы, двусторонний мидриаз, симптом Мажанди, фотореакции. Шкала Питтсбург создана для оценки рефлексов ствола по дихотомическому принципу с определением их наличия или полного отсутствия, что не позволяет отслеживать более тонкую динамику и ограничивает ее использование в клинической практике.

В настоящей работе разработана шкала оценки степени дисфункции ствола (СДС) для пациентов в остром периоде травмы, которая представляет собой балльную оценку основных неврологических симптомов повреждения ствола на трех уровнях: каждый рефлекс/симптом оценивался по 3-х балльной шкале (Таблица 1). Шкала СДС имела преимущество перед FOUR, ШКГ, Питтсбург, шкалой Шахновича, по степени корреляции с ШИГ ($r=-0,63$), CRS-R ($r=-0,57$), длительностью посттравматического БС ($r=0,45$).

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. В работе показано, что 0 баллов по шкале СДС соответствует наличию повреждений ствола на МРТ у 56% пациентов; 1-4 баллов – у 69%, 5-8 баллов – у 85%, более 8 баллов – у 96% пострадавших. В целом чувствительность СДС к выявлению структурных повреждений ствола составила 93,9%.

Таблица 1 – Разработанная шкала оценки степени дисфункции ствола (шкала СДС) головного мозга для пациентов острого периода ЧМТ

Рефлексы ствола	Описание	баллы
Положение глазных яблок	По средней линии	0
	Расходящееся по горизонтали косоглазие	1
	Расходящееся по горизонтали и вертикали косоглазие (симптом 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

ШКГ в остром периоде при поступлении и в динамике была оценена у 313 пациентов с ЧМТ (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. Степень корреляции всех исследованных показателей была выше при использовании минимального значения ШКГ за острый период.

Немодифицируемые факторы в прогнозировании течения и исходов ЧМТ

Влияние пола и возраста

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 (18-29 лет) – 166 пациентов; 2) молодого возраста (30-44 лет) – 111 и 3) среднего возраста (45-59 лет) – 43. Пациенты пожилого возраста согласно критериям ВОЗ (60-74 года) не вошли в анализ ввиду малой численности группы (14 человек) (Таблица 2).

Таблица 2 - Показатели течения и исхода 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 ЧМТ	18-29 лет		30-44 лет		45-59 лет	
	муж N=117	жен N=49	муж N=89	жен N=22	муж N=36	жен N=13
ШКГ минимальная	6 (3-8)	5 (3-7)	6 (4-8)	5 (4-7)	6 (3-8)	7 (5-8)
FOUR минимальная	7 (3-8)	6 (4-8)	7 (4-8)	6 (3-7)	7 (4-9)	8 (5-13)
Количество суток в ОРИТ, сутки	23 10-62	29 11-82	23 13-53	25 10-75	33* 20-94	20* 7-47
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
ВППШ	15 12,8%	8 16,3%	11* 12,4%	7* 31,8%	10 27,8%	2 15,4%
Неблагоприятный исход (ШИГ 6 мес.)	11/89 12,3%	7/44 15,9%	8/53 15,1%	2/18 11,1%	3/22 13,6%	3/10 30%
ПНС (более 28 сут.)	21/114* 18,4%	20/43* 46,5%	24/85 28,2%	7/19 36,8%	3/35 8,5%	1/12 8,3%

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 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.

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, не коррелировала с показателями течения и исхода травмы.

Таким образом, женщины молодого возраста (18-29 лет) и мужчины средней возрастной категории (45-60 лет) характеризуются большей длительностью БС в среднем в 2,1 и 2,5 раза, ИВЛ в среднем в 1,3 и 1,5 раза соответственно, нестабильной гемодинамики в среднем в 2 раза.

Модифицируемые факторы в прогнозировании течения и исходов ЧМТ

Влияние зрачковой дисфункции. Проведен сравнительный анализ пациентов трех групп, разделенных по наличию и отсутствию фотореакции при наличии мидриаза: 1) нефиксированный мидриаз с одной или двух сторон ($N=55$); 2) фиксированный мидриаз с одной стороны ($N=46$); 3) фиксированный мидриаз с двух сторон ($N=30$). За анизокорию принималась разница диаметров зрачков 1 мм и более, отсутствие фотореакции - сужение зрачка на свет менее 1

мм, мидриаз - расширение зрачка более 4 мм. По тяжести ЧМТ, оцененной по ШКГ, пациенты этих трех групп не отличались между собой. Степень восстановления сознания через 3 месяца 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. Период комы был длительнее у пациентов с фиксированным двусторонним мидриазом, чем у пациентов с одно/двусторонним мидриазом с сохранными фотореакциями ($p=0,0026$) и у пациентов с фиксированным односторонним мидриазом ($p=0,0036$). Пациенты 3-й группы хуже восстанавливались по ШИГ через 12 месяцев, чем пациенты 2-й ($p=0,02$) и 1-й ($p=0,001$). Более длительная госпитализация была характерна для пациентов с двусторонним фиксированным мидриазом по сравнению с 1-й ($p=0,01$) и 2-й ($p=0,04$) группами. Более длительная кома также была характерна для пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,0026$) и 2-й ($p=0,0036$).

Нейрохирургическому лечению чаще (на 24 и 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 со 2-й ($p=0,003$) и 1-й ($p<<0,05$) группами. 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 ($p=0,003$). ПНС чаще отмечались у пациентов 3-й группы по сравнению со 2-й ($p=0,006$) и 1-й ($p=0,002$) группами. 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). ХНС развивались преимущественно у пациентов с двусторонним мидриазом (17%) и фиксированным двусторонним мидриазом (27%). ПТЭ чаще (на 40%) отмечалась у пациентов 3-й группы, чем у 2-й группы ($p=0,01$). ВП также несколько чаще (на 20%) развивались у пациентов 3-й, чем 2-й группы ($p=0,04$).

Фиксированный мидриаз ассоциирован с вероятностью неблагоприятного или летального исхода в 70-90% случаев (I класс доказательности, (The Brain Trauma Foundation, 2000)). В настоящей выборке пациенты с двусторонним

мидриазом имели значительно менее частые летальные (17% против 52% и 66%) и неблагоприятные исходы (57% против 76% и 89%) по сравнению с предполагаемыми по вероятностным калькуляторам IMPACT и CRASH. Это различие, вероятно, обусловлено особенностями нашей выборки, которая включала пациентов, переведенных из первичных стационаров, доступных транспортировке и не имевших тяжелой сочетанной травмы. Степень выраженности зрачковой дисфункции и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Степень выраженности зрачковой дисфункции и показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ (медиана, 10-й и 90-й перцентили)

Показатели течения и исхода тяжелой ЧМТ	Нефиксированный мидриаз с одной или двух сторон (N=55)	Фиксированный мидриаз с 1-й стороны (N=46)	Фиксированный мидриаз с 2-х сторон (N=30)
ШКГ min, баллы	5 (4-7)	5 (3-7)	4 (3-6)
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)
Госпитализация, сутки	56 [#] (28-117)	57* (20-217)	109 [#] (11-272)
Длительность комы, сутки	10* (4-18)	11 [#] (4-24)	15 [#] (7-37)
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 6 мес	5/31* (16,1%)	9/34 (26,5%)	13/23* (56,5%)
Благоприятный исход 6 мес.	15/31 [#] (48,4%)	15/34* (44,1%)	6/23 [#] (26,1%)
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%)

*#& - статистически значимые различия

Сроки перевода из первичного в специализированный стационар. В данный анализ включены 243 пациента с тяжелой ЧМТ, 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 (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 посткоматозного 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.

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 (Рисунок 3).

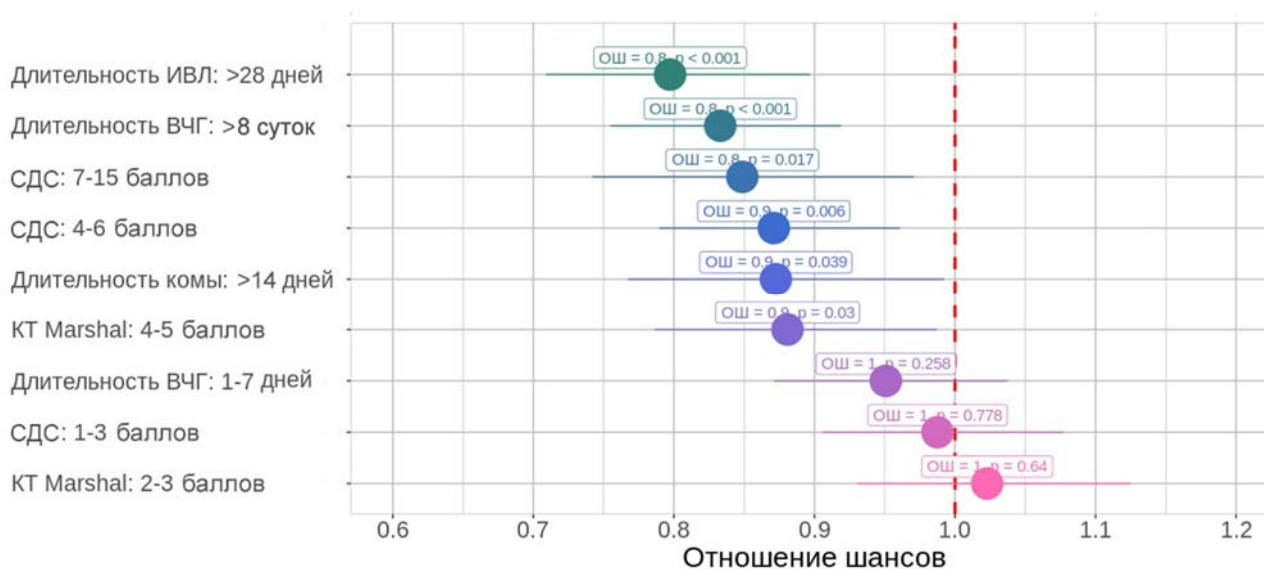


Рисунок 3 - Связь между клиническими предикторами и исходом тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев

Увеличение длительности ИВЛ более 28 суток связано со снижением вероятности благоприятного исхода на 20% (ОШ=0,8, $p<0,001$). Длительность ВЧГ более 8 суток (ОШ=0,8, $p<0,001$) снижает шансы благоприятного исхода на 20%. Оценка по шкале СДС 7-15 баллов соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 20% (ОШ=0,8, $p=0,017$), а 4-6 баллов - снижению вероятности благоприятного исхода 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 4-5 баллов по КТ классификации Маршала соответствует снижению шансов на благоприятный исход на 10% (ОШ=0,9, $p=0,03$).

МРТ головного мозга в прогнозировании течения и исходов ЧМТ

Клинические формы ЧМТ

В данный анализ включены 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 87 (35,2%) (в том числе в сочетании с УМ 1-2 степени – у 17 (6,8%)).

У остальных 116 пациентов (47%) травма носила смешанный характер, при котором преимущественную форму выделить было невозможно: ДАП+ОГ+УМ 3-4 степени – 26 (10,5%), сдавление ОГ+УМ 3-4 степени – 43 (17,4%), ДАП+УМ 3-4 степени – 30 (12,1%), ДАП+ОГ со сдавлением мозга – 17 (6,9%).

Среднетяжелая ЧМТ (67 пациентов) была представлена тремя формами: очаговый ушиб (48 пациент, 71,6%), ДАП (8 пациентов, 11,9%), ДАП+УМ 1 степени (4 пациента, 6%) и сдавление (7 пациентов, 10,4%).

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

Признаки ДАП на МРТ головного мозга при тяжелой ЧМТ выявлялись не только у пациентов, попавших в ДТП, но и при падениях (30%) и нападениях (35%).

Доля ДАП при среднетяжелой ЧМТ составила 33,3% при ДТП, 20% - при падениях.

Признаки ДАП при легкой ЧМТ выявлены у 33,3% при ДТП и 16% при падениях. Эти данные свидетельствует о наличии ДАП при любой тяжести травмы, не только при ДТП, но и при падениях и нападениях (Рисунок 4).

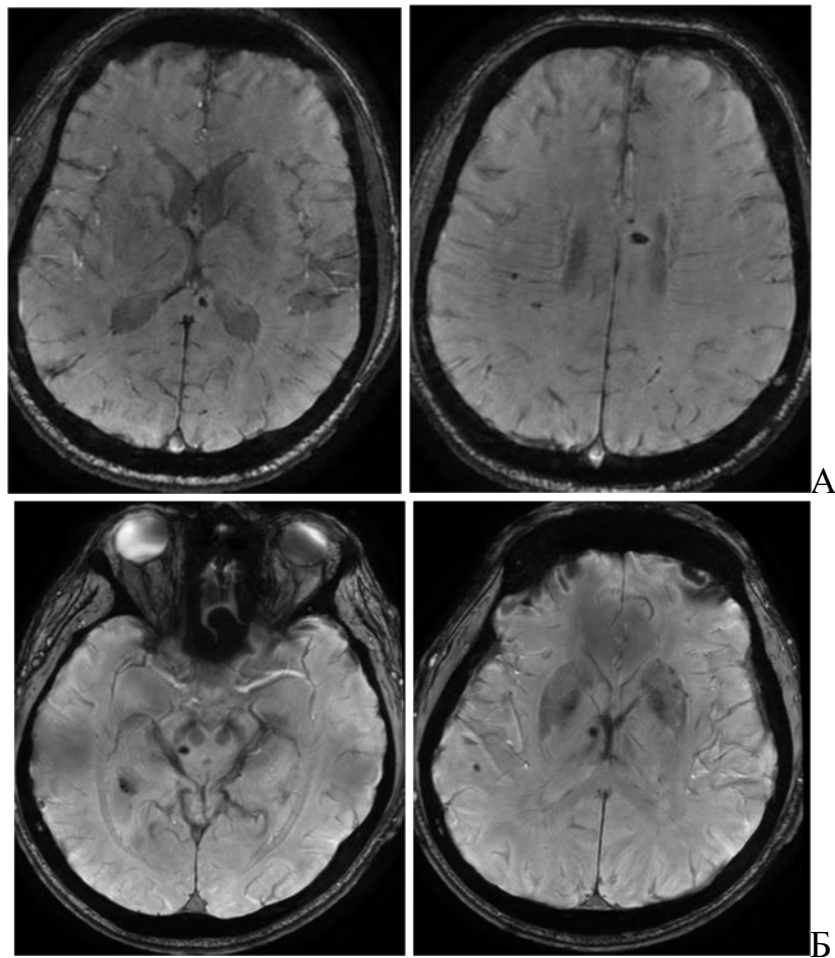


Рисунок 4 - Признаки ДАП на МР-изображениях головного мозга в режиме SWAN при нетяжелой ЧМТ: А – пациент К, 42 года (легкая ЧМТ, мотоциклетная); Б – пациент М, 56 лет (ЧМТ средней тяжести, ДТП)

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) – 149 пациентов и 2) смешанные клинические формы, при которых повреждение мозга было представлено сочетанием двух или трех форм примерно в равной степени – 95 человек (Рисунок 5).

Сравнительный анализ изолированных клинических форм тяжелой ЧМТ показал, что наличие ДАП ассоциировано со снижением частоты благоприятных исходов по ШИГ через 6 месяцев на 32%, в отличие от УМ 3-4 степени и сдавления мозга ОГ.

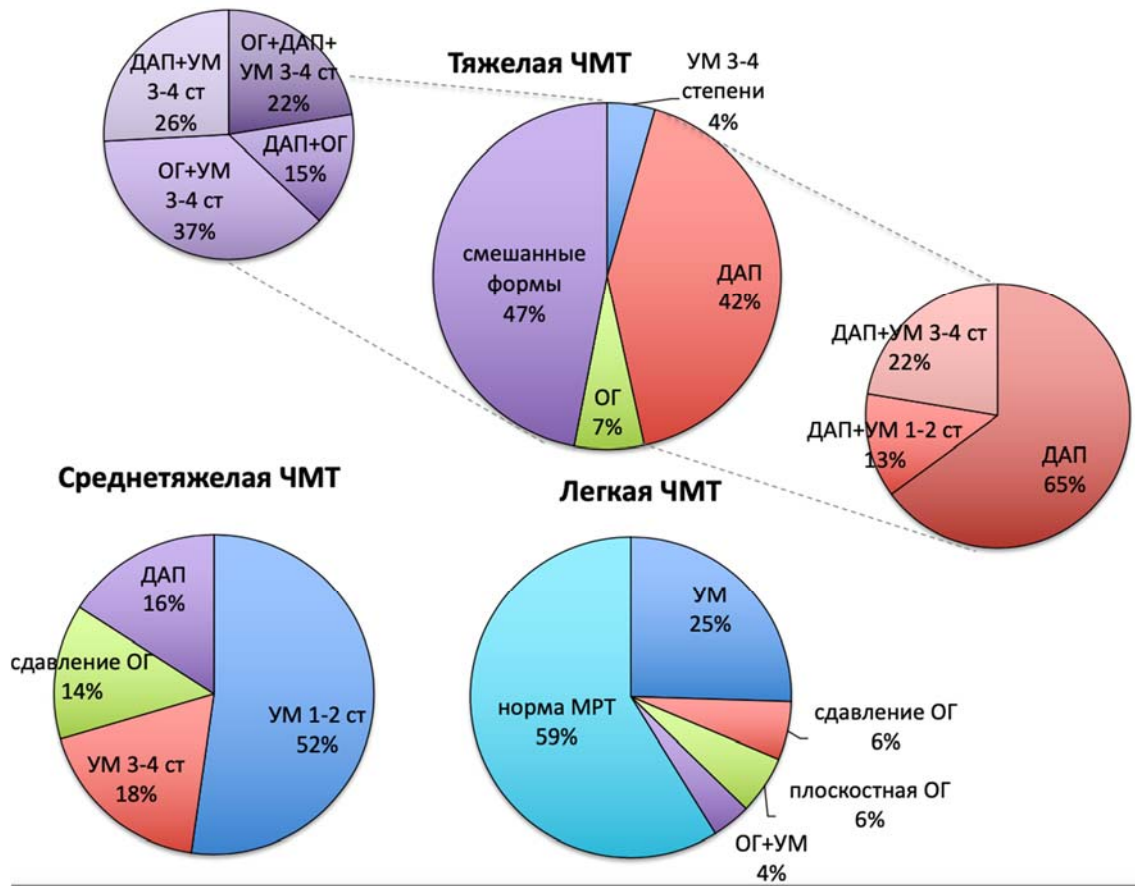


Рисунок 5 - Распространенность клинических форм ЧМТ при ее различной степени тяжести

Пациенты с сочетанием трех форм значительно медленнее восстанавливали сознание согласно оценке по CRS-R через 1 месяц (в 2,5 раза по сравнению с пациентами с изолированными формами). Длительность комы у них была больше в 1,4 раза, чем при изолированных формах. Длительность БС у них в среднем в 7 раз больше, ИВЛ - в 1,5 раза больше, госпитализации - в 2,2 раза больше, а продолжительность пребывания в ОРИТ - в 1,5 раза больше, чем при изолированных формах. Исходы по ШИГ через 12 месяцев у пациентов с сочетанием трех клинических форм были значительно хуже, чем у пациентов с сочетанием двух форм ($p=0,04$) и у пациентов с изолированными формами ($p=0,0005$). Неблагоприятный исход по ШИГ через 6 месяцев выявлялся при сочетании трех в среднем на 35% чаще, чем при сочетании двух форм, и на 44% чаще, чем при изолированных формах. Благоприятный исход по ШИГ через 6 мес выявлялся при сочетании трех в среднем на 29% реже, чем при сочетании двух форм, и на 39% реже, чем при изолированных формах.

Нейрохирургическому лечению в остром периоде подверглись большинство пациентов с сочетанием двух (80%) или трех (100%) форм, что значительно больше, чем при изолированных формах. Частота ликворошунтирующих операций в отдаленном периоде достигала у таких пациентов 17 и 38%, что на 11 и 32% чаще, чем при изолированных формах.

У пациентов с сочетанием трех форм отмечалась наибольшая частота ПНС (около 50%) и ХНС (около 30%) среди всех форм травмы. ХНС редко отмечались при изолированных формах ЧМТ (около 1%). Вторичная ишемия мозга в среднем на 27% чаще отмечалась среди пациентов с сочетанием трех форм, чем при изолированных формах. ПМВ чаще развивалось у пациентов с менее тяжелой травмой (при изолированных формах и сочетании двух форм) и достигало 26% и 35%, тогда как при сочетании трех форм – не более 9%. ПТЭ на 38% чаще развивалась при сочетании трех форм, чем при изолированных (Таблица 4).

Таблица 4 - 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	Изолированные формы (N=131)	Сочетание 2-х форм (N=90)	Сочетание 3-х форм (N=26)
CRS-R 1 мес, баллы	20* (7-23)	16,5* (3-23)	8* (1-20)
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 в ОРИТ, сутки	24* (11-51)	29 (13-81)	36* (16-139)
Сроки 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%)
ВППШ	8 (6,1%)*	15 (16,7%)*	10 (38,4%)*
Неблагоприятный исход	3/88* (3,4%)	8/63* (12,7%)	9/19* (47,4%)
Благоприятный исход	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%)
Посттравматическая эпилепсия	11/91* (12,1%)	22/64 (34,4%)	7/14* (50%)

Влияние локализации повреждений структур мозга при ДАП

Проведен анализ влияния анатомических повреждений при относительно изолированном ДАП, визуализированных при стандартных режимах МРТ и в режиме SWI, на показатели течения и исхода ЧМТ. В анализ включены 266 пациентов: 221 - с тяжелой ЧМТ и 45 - со среднетяжелой ЧМТ. Отдельно оценивалось влияние повреждения подкорковых структур и определенных областей ствола мозга (Рисунок 6) на вероятность развития длительного коматозного периода, продолжительного бессознательного состояния и плохого исхода по ШИГ через 3 месяца после ЧМТ.

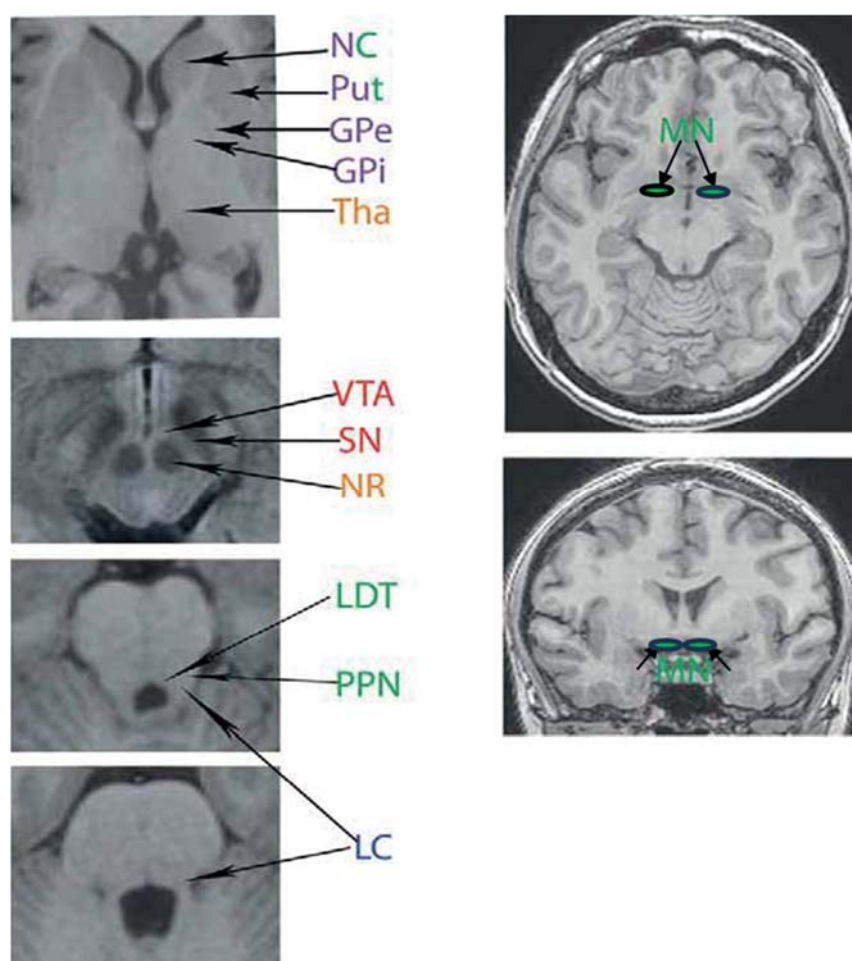


Рисунок 6 - Локализация глубинных структур мозга, включенных в анализ. NC — хвостатое ядро, Put — скорлупа, GPi — внутренний сегмент бледного шара,

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

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 (неблагоприятный исход) (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; $p<0,001$). Согласно данным регрессионного анализа среди повреждений стволовых структур повреждение области моста в проекции педункулопонтинного покрывного ядра с двух сторон (ОШ=1,8; $p=0,003$) или с одной стороны (ОШ=1,5; $p=0,002$), центральной покрывной 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; $p<0,001$) значительно повышало риск развития неблагоприятного исхода по ШИГ через 3 месяца.

Большинство пациентов, у которых развилось ПНС после выхода из комы, имели меньше 6 баллов по клинической шкале FOUR (при минимальной оценке за весь период комы), а по МРТ-градации Н.Е. Захаровой – больше 6. Совместное использование шкалы FOUR и МРТ-градации Н.Е. Захаровой может использоваться для прогнозирования развития ПНС.

Нейровизуализация ретикулярной формации ствола в прогнозировании течения и исходов ЧМТ

Визуализация ретикулярной формации с использованием алгоритмов CSD-HARDI и диффузионно-куртозисной МРТ у здоровых добровольцев. В исследование алгоритма CSD-HARDI включены 21 здоровый доброволец (8 женщин) в возрасте 21-62 ($31,3\pm9,6$) лет. В исследование алгоритма ДК-МРТ включены 33 здоровых добровольца (13 женщин) в возрасте 21-65 (33 ± 11) лет. Для идентификации зоны интереса - области локализации двух ядер (педункулопонтинного и латеродорзального тегментарного) использовался атлас Paxinos & Huang (1995) (Рисунок 7).

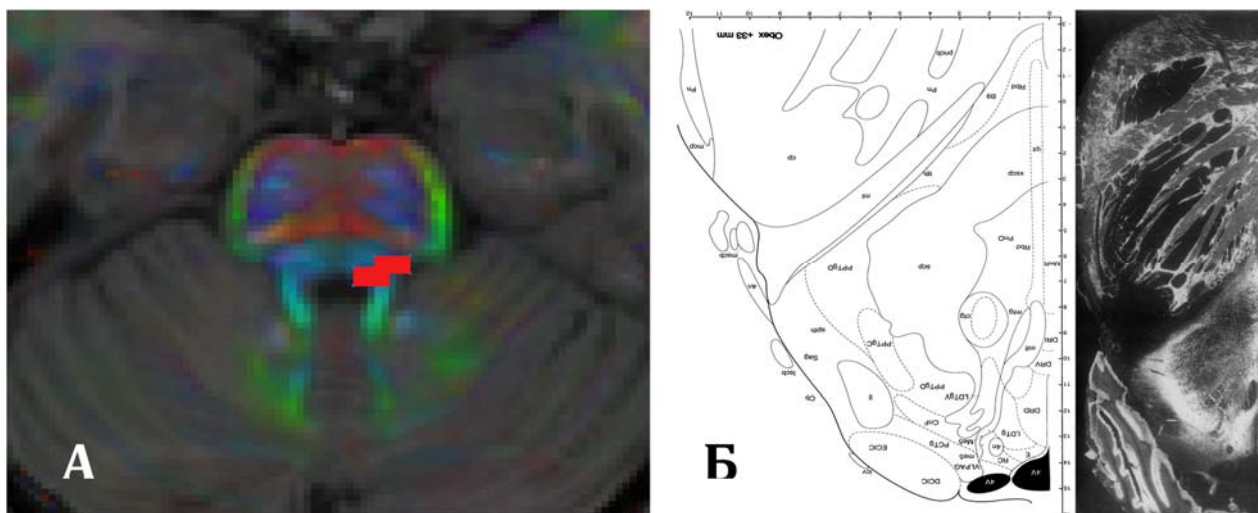


Рисунок 7 - Выбор области интереса (ROI) при трехмерной визуализации холинергических волокон ретикулярной формации на двухмерной цветовой карте DTI. А. ROI в области педункулопонтинного и латеродорзального покрышечного ядер (срез на 33 мм выше задвижки (obex) продолговатого мозга) площадью 28 мм². Б. Схематическое расположение ядер и патологоанатомическое изображение моста на 33 мм выше задвижки (obex) продолговатого мозга (атлас Paxinos & Huang, 1995)

Для каждого здорового добровольца в трех проекциях построены двусторонние восходящие тракты, исходящие из дорзолатерального отдела моста на уровне холинергических ядер (PPN и LDT) с использованием алгоритмов CSD-HARDI (Рисунок 8) и ДК-MPT (Рисунок 9).

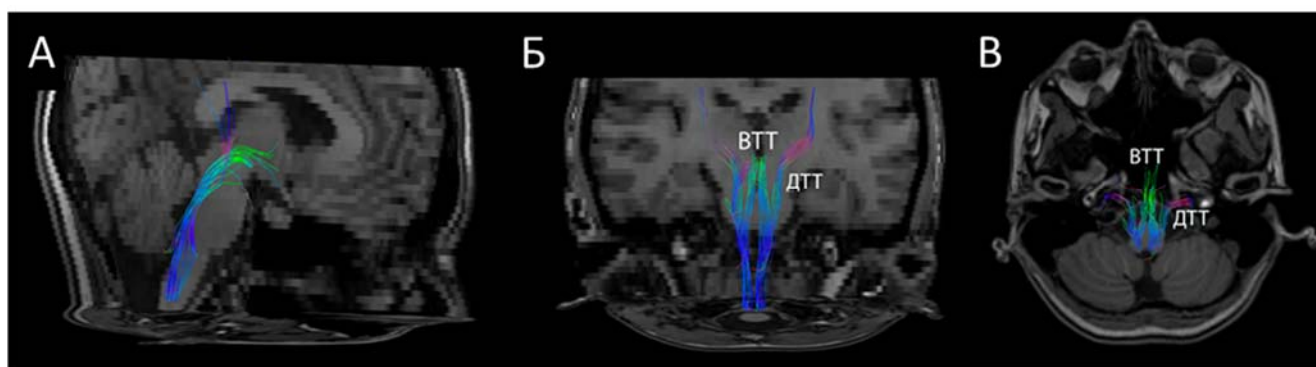


Рисунок 8 - Изображение трехмерного построения волокон РетФор у здорового добровольца (женщина, 31 год) с помощью МРТ алгоритма CSD-HARDI. А. - в сагиттальной плоскости; Б. - в коронарной плоскости; В. - в аксиальной плоскости. ВТТ – вентральный покрышечный тракт, ДТТ – дорсальный покрышечный тракт

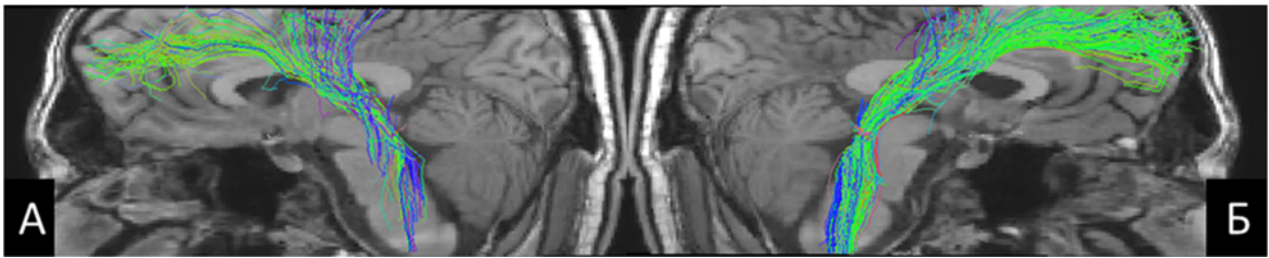


Рисунок 9 - Трехмерные изображения левого (А) и правого (Б) трактов ретикулярной формации у здорового добровольца, построенные с помощью диффузионно-куртозисной МРТ

Волокна представляют 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).

Полученные количественные показатели (ФА, ИКД, длина и количество волокон, показатели аксиальной и радиальной диффузии) трактов при использовании обоих алгоритмов сканирования не различались в зависимости от латерализации тракта (левой или правой), мужского или женского пола.

По количественным характеристикам построение волокон РетФор с использованием KURTOSIS имело преимущество перед HARDI-CSD, что выражалось в большем количестве простираемых волокон и более высоких значениях ФА. Поэтому, в дальнейшем для построения РетФор у пациентов с ЧМТ, был использован алгоритм KURTOSIS (ДК-МРТ).

Визуализация ретикулярной формации с использованием ДК-МРТ. В исследование включены 84 пациента: 52 – тяжелая ЧМТ (10 женщин), 13 – среднетяжелая ЧМТ (1 женщина) и 19 – легкая ЧМТ (8 женщин).

Значения ФА в остром периоде были значительно ниже у пациентов, не восстановивших сознание к моменту 1 месяца после ЧМТ, по сравнению с пациентами, достигшими уровня минимального сознания ($p=0,04$). Значения средней относительной плотности волокон РетФор в остром периоде были значительно ниже у пациентов, не восстановивших сознание к моменту 3 месяцев после ЧМТ, по сравнению с пациентами, достигшими уровня минимального сознания плюс ($p=0,04$). У пациентов с ПНС значения средней ФА

РетФор в первый месяц после ЧМТ были значительно ниже, чем у пациентов, восстановивших сознание ($p=0,04$). Трактография РетФор у пациентов с ЧМТ позволяет выявлять прерывание трактов в области анатомического повреждения ствола, в частности в результате микрокровоизлияний (Рисунок 10).

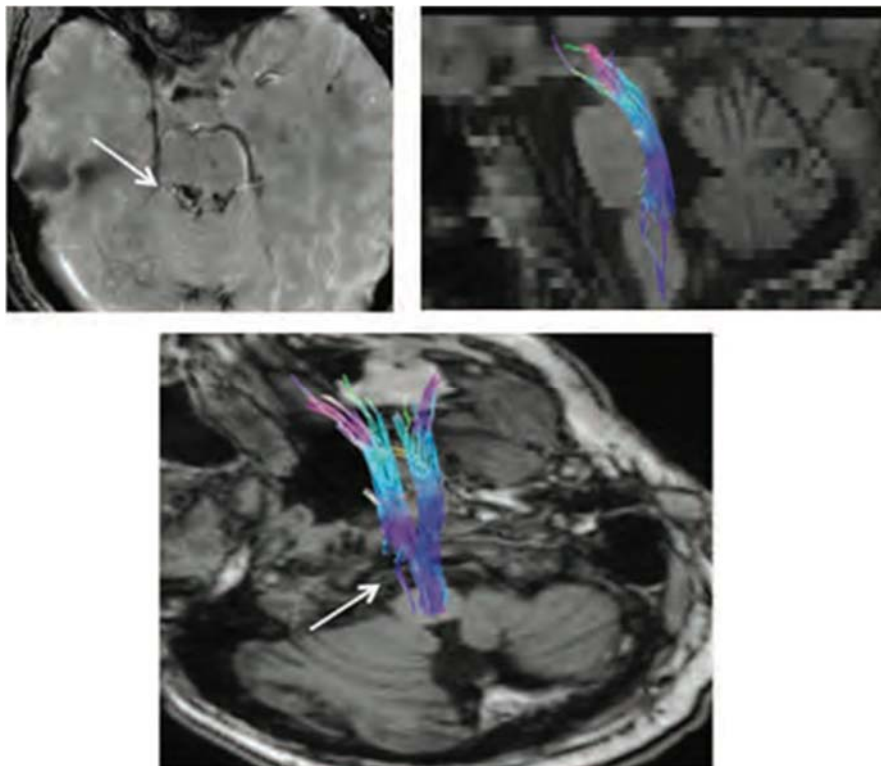


Рисунок 10 - Пример построения волокон ретикулярной формации с помощью алгоритма CSD-HARDI у пациента с тяжелой ЧМТ. Стрелка показывает повреждение ствола мозга. Видно прерывание волокон в области микрокровоизлияния при ДАП

Магнитно-резонансная спектроскопия ствола мозга в прогнозировании течения и исходов ЧМТ различной степени тяжести

У здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ различной степени тяжести были получены значения соотношений основных метаболитов МРС (креатина-Cr, холина-Cho, глутамата-глутамина-Glx, N-ацетиласпартата-NAA) в центральной покрышечной области среднего мозга, через которую проходят большинство волокон РетФор. В анализ 3D-MPC включены 28 пациентов (5 женщин) в возрасте 18-54 ($31,3 \pm 11,1$) лет, 2D-MPC - 26 пациентов (6 женщин) в возрасте 18-54 ($30,3 \pm 11,1$) лет.

При 2D-MPC были получены корреляции соотношения NAA/Cr с длительностью комы ($r=-0,45$) и БС ($r=-0,42$), NAA/Cho с оценкой по CRS-R

через 1 мес ($r=0,48$), пребывания в ОРИТ ($r=-0,46$) и госпитализации ($r=-0,4$). Ранее при МРС ствола мозга у двух из 40 пациентов с тяжелой ЧМТ показано низкое соотношение NAA/Cr ($<1,5$) на фоне отсутствия видимых повреждений ствола, у этих пациентов развилось хроническое ВС (Carpentier A, 2006), что свидетельствует о самостоятельном значении МРС ствола для прогнозирования восстановления сознания. При 3D-MPC получены корреляции соотношения NAA/Cho с ШИГ через 12 месяцев ($r=0,6$). По данным литературы снижение соотношений NAA/Cho и NAA/Cr в остром периоде тяжелой ЧМТ коррелирует с плохим исходом (Ashwal S., 2004).

Соотношение NAA/Cr не изменялось у пациентов с хорошим исходом, при проведении МРС до 40 суток после травмы. У пациентов с плохим исходом коэффициент NAA/Cr неуклонно снижался в период до 21 суток, и затем 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, но различия достигали статистической значимости на 16-20 ($p=0,03$) и 21-40 сутки ($p=0,04$) после тяжелой ЧМТ (Рисунок 11).

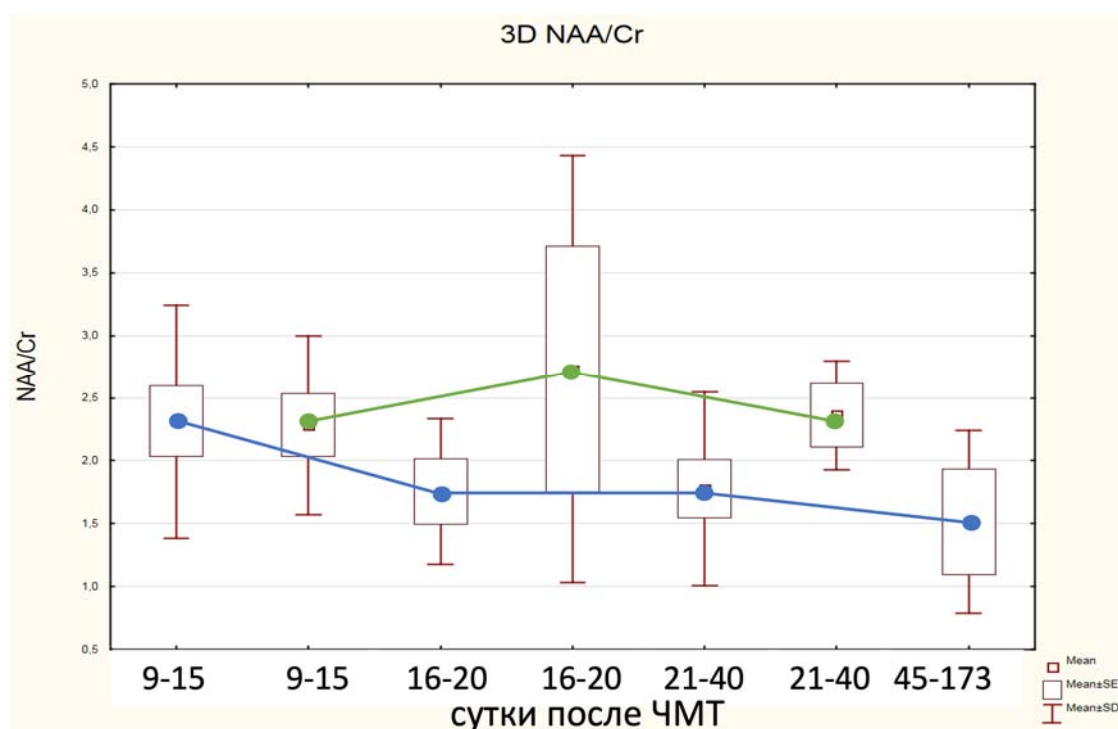


Рисунок 11 - Соотношение NAA/Cr у пациентов с хорошим (зеленые линии) и плохим (синие линии) исходами по ШИГ в разные временные интервалы от момента травмы

Для прогнозирования течения и исхода ЧМТ был взят наиболее ранний и клинически относительно стабильный период травмы (от 3 суток до 2 недель для легкой и средней и от 9 суток до 2 недель – для тяжелой ЧМТ). Этот период оказался наиболее значимым, получены более сильные корреляции соотношений метаболитов показателями течения и исхода. Считается, что наиболее информативно измерение метаболитов методом МРС по прошествии трех недель от момента травмы, когда относительно стабильны метаболиты мозга (Кондратьева Е.А., 2019), однако их оценка в этот период носит констатационный характер, поскольку большинство процессов, имеющих прогностическое значение, к этому моменту уже завершились. Это мнение подтверждает исследование МРС-метаболитов всего мозга (64 зоны интереса) в хронической стадии средней и тяжелой ЧМТ (Lin J.C., 2022).

Генетические факторы течения и исходов ЧМТ

Генетические полиморфизмы трех генов (АПО-Е, рецептора аденозина A1, IL-1B) определены у 230 пациентов. Среди носителей аллеля апо E4 реже отмечалось развитие ПМВ в остром периоде травмы: на 19% по сравнению с носителями E2 и E3 ($p=0,04$). В литературе известна роль полиморфизма гена АПО-Е в развитии психотических симптомов при болезни Альцгеймера (Zdanys KF, 2007). Показана ассоциация гомозиготного аллеля E4 с развитием возбуждения/агрессии и галлюцинаций (van der Flier WM, 2007). Полученные данные подтверждают влияние полиморфизма АПО-Е на развитие психотической симптоматики, в частности ПМВ при тяжелой ЧМТ. Различия в характере влияния аллеля E4 могут быть обусловлены разными возрастными категориями больных: для ЧМТ характерен молодой возраст, а для болезни Альцгеймера - возраст старше 65 лет.

Носители аллелей CC гена rs10920573 рецептора аденозина A1 имели самые низкие показатели плохого исхода (8%) через 12 месяцев, что на 18% ниже по сравнению с группой носителей TT ($p=0,04$).

Носители аллелей GG гена rs1143634 IL-1B имели большую частоту

развития ВП (21%), что на 14% выше, чем группа пациентов-носителей аллелей AA и GA ($p=0,048$). Среди носителей аллелей AA/GA rs1143634 гена IL-1B была выявлена наибольшая частота (87%) развития ПТЭ, что на 58% выше, чем у носителей GG ($p=0,049$).

Биомаркеры эксайтотоксичности и прогноз течения и исходов ЧМТ

Уровни NR2ab имели два пика повышения: к концу первой недели (8 сутки) и к концу второй недели (12-15 сутки) при тяжелой ЧМТ. 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) ($p=0,02$). 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) ($p=0,003$).

Максимальное повышение AMPAab отмечалось, главным образом, после второй недели травмы (15-30 сутки). Уровни AMPAab 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) ($p=0,01$).

Уровни KARab повышались преимущественно на третьей неделе травмы (с 15 по 21 сутки). Начиная с 4-й недели уровни KARab постепенно снижались и после одного месяца уже не отличались от уровней в первые две недели.

Полученные данные согласуются с тем, что иммуноглобулины класса G образуются к концу первой недели после выброса в кровь пептидов. Второй пик повышения биомаркеров указывает на то, что процессы нейротоксичности при тяжелой ЧМТ имеют двухволновое течение, возможно, вследствие присоединения вторичных факторов, в том числе ишемии при отеке мозга. Повышение уровня NR2ab в крови сохраняется у ряда пациентов с ЧМТ (17-31%) спустя 1 месяц после события (Dambinova S.A., 2012).

Уровни NR2ab в первую неделю после травмы среди пациентов со вторичной ишемией составил $2,82 \pm 2,07$ нг/мл, что в среднем в 2 раза выше, чем у остальных ($1,35 \pm 1,35$ нг/мл) ($p=0,005$). Уровни AMPAab в первую неделю ЧМТ

были значительно (в среднем в 2,8-3 раза) выше среди пациентов, перенесших выраженную латеральную дислокацию (более 10 мм) ($1,39 \pm 0,5$ нг/мл), 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) ($p=0,002$).

Отмечены более высокие уровни KARAab в первую неделю у пациентов с плохими исходами ($2,02 \pm 1,85$ нг/мл) по ШИГ через 3 месяца, по сравнению с пациентами с умеренной инвалидизацией ($0,88 \pm 0,44$ нг/мл) ($p=0,006$) и хорошим восстановлением ($1,0 \pm 0,25$ нг/мл) ($p=0,004$). Уровни KARAab были значительно (в 1,4-1,8 раза) выше среди пациентов, перенесших выраженную латеральную дислокацию ($2,2 \pm 2$ нг/мл), чем среди пациентов без дислокации ($1,52 \pm 1,69$ нг/мл) ($p=0,02$).

Среди пациентов с ПТЭ отмечались значительно более высокие (в 1,5 раза) уровни маркера NR2ab на первой и второй неделях травмы ($p=0,01$ и $0,02$). Группы не отличались между собой по тяжести травмы. 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 (Levite M.G., 2008), однако, их роль в патогенезе данного заболевания, в отличие от AMPAab, ясно не определена (Levite M.G., 2022).

Прогностические модели исходов тяжелой и среднетяжелой ЧМТ

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. 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.

Прогнозирование исходов. Для повышения точности прогноза исходы по ШИГ через 6 месяцев были сгруппированы в две категории — «благоприятный» (4-5 баллов) и «неблагоприятный» (2-3 балла). Для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного исхода по ШИГ через 6 месяцев использованы 9 наиболее значимых предиктора: длительность ИВЛ, длительность комы, шкала дисфункции ствола СДС, ШКГmin, гемоглобин min, длительность нестабильной ГД, оценка по КТ-классификации Маршала, градация МРТ-изменений по Захаровой Н.Е., длительность ВЧГ.

Использовали метод отбора предикторов JMIM (Максимизация совместной взаимной информации) и модель классификации дерево решений, построенное методом рекурсивного разбиения. Площади под ROC-кривыми данной модели с включением и невключением данных МРТ составили 0,967 и 0,942 соответственно (Рисунок 12 А и Б). Данные МРТ-предикторов несколько повышали качество прогнозирования исходов ЧМТ в данной конфигурации предикторов.

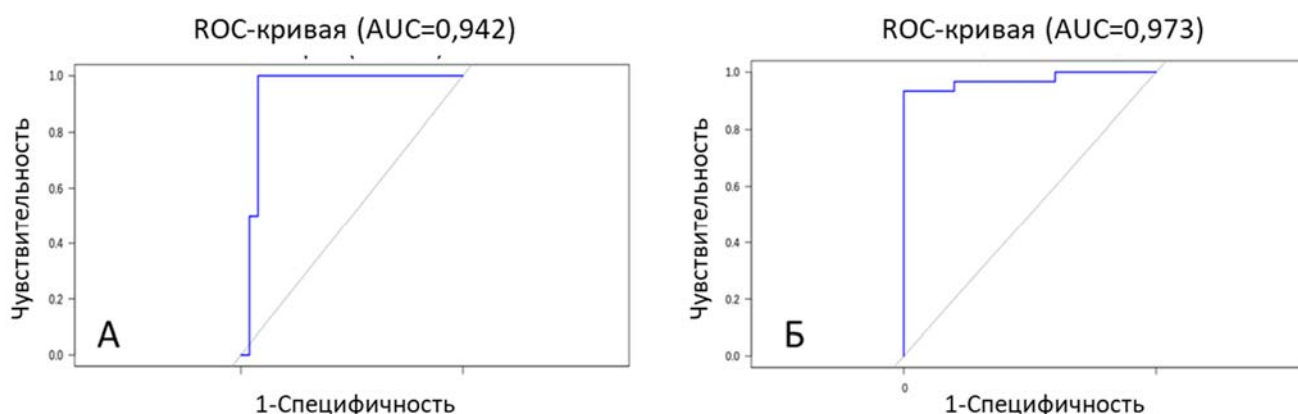


Рисунок 12 - Прогнозирование исхода тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев на основе девяти наиболее значимых предикторов без учета данных МРТ (А) (N=226) и с включением данных МРТ (Б) (N=197)

При использовании прогностических калькуляторов IMPACT и CRASH на данной выборке пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени были получены

следующие ROC-кривые (Рисунок 13 А и Б соответственно). Площади под ROC-кривыми составили 0,878 и 0,871 соответственно, что значительно ниже, чем в представленной выше прогностической модели.

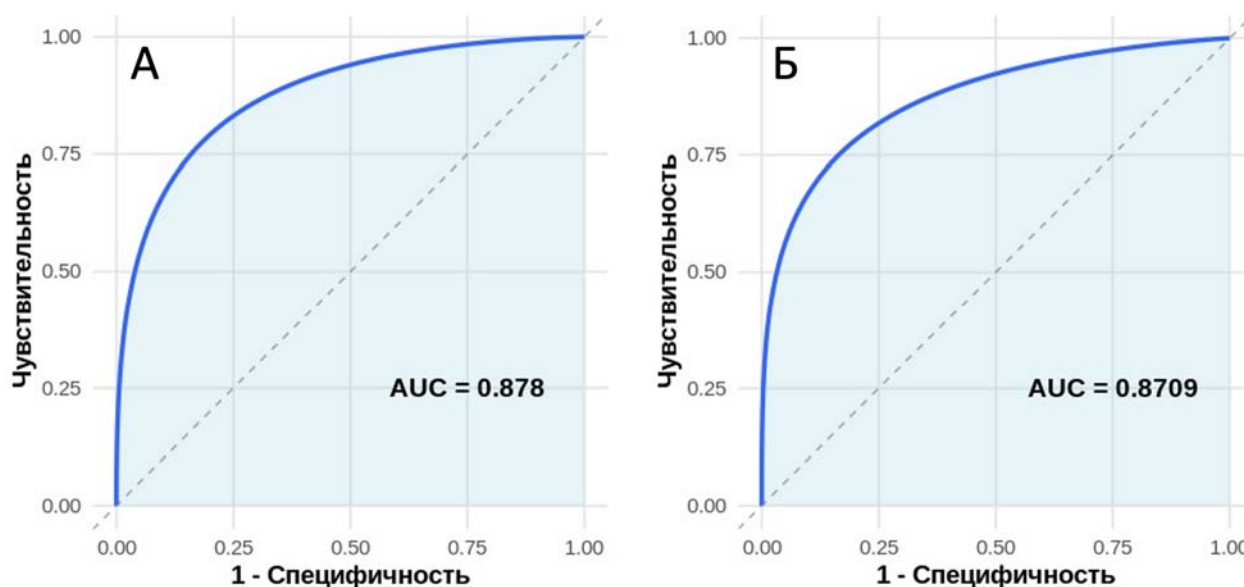


Рисунок 13 - Прогнозирование исхода ЧМТ средней и тяжелой степеней тяжести через 6 месяцев согласно прогностическим калькуляторам IMPACT (А) и CRASH (Б). Для визуализации использовала smooth = TRUE, которое включает алгоритм сглаживания

Вероятность выхода из продленного бессознательного состояния

Группа пациентов 322 человека были разделены на 2 категории: менее 28 суток (N=281) и более 28 суток (N=157). При построении прогностической модели исходов были выделены методом отбора предикторов Information Gain следующие 10 наиболее значимых факторов: длительность комы, ИВЛ, грация МРТ по Захаровой Н.Е., шкала СДС, длительность нестабильной ГД, КТ-классификация Маршала, ШКГ min, гемоглобин min, длительность ВЧГ. Использовался метод метод градиентного бустинга над деревьями решений.

ROC-кривые для моделей оценки вероятности развития продленного бессознательного состояния при ЧМТ средней и тяжелой степени с данными МРТ и без них представлены на рисунке 14А и Б 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.

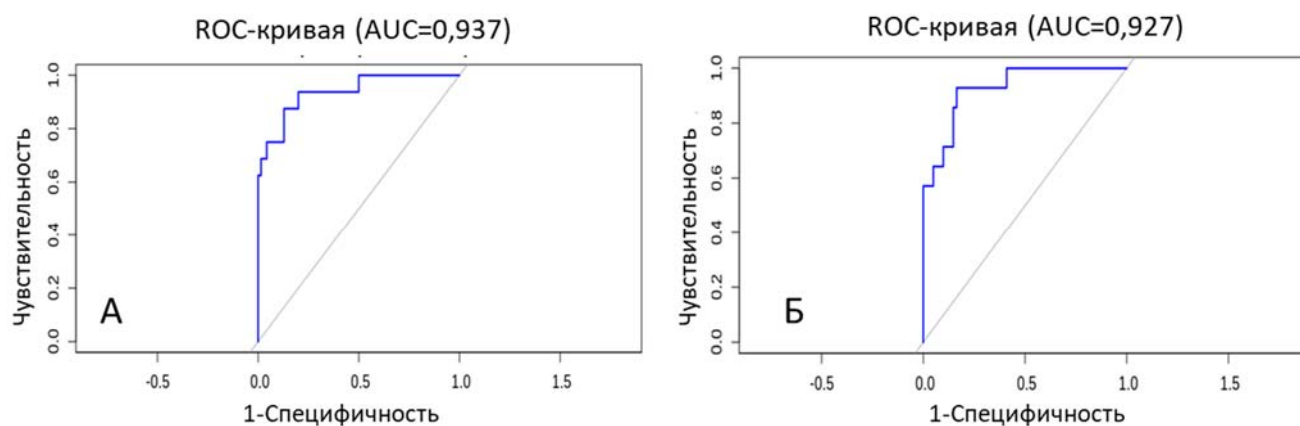


Рисунок 14 - Прогнозирование вероятности развития продолжительного бессознательного состояния вследствие ЧМТ средней и тяжелой степени на основе девяти наиболее значимых предикторов с учетом данных MPT (А) (N=248) и при исключении данных MPT (Б) (N=286)

Вероятность развития посттравматической гидроцефалии

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). 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: оценка по CRS-R, длительность комы, ИВЛ, нестабильной ГД, КТ-классификация Маршала, ШКТ min, шкала СДС, гемоглобин min, градация MPT по Захаровой Н.Е., длительность ВЧГ, наличие менингита/менингоэнцефалита. Использовалась модель на основе алгоритма RIPPER.

ROC-кривые для модели оценки вероятности посттравматической гидроцефалии у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени с включением данных MPT (N=223) и без них (N=269) представлены на рисунке 15А и Б соответственно. Площади под ROC-кривыми составили 0,969 и 0,703 соответственно, что говорит о существенном значении данных MPT-предикторов для прогнозирования развития посттравматической гидроцефалии, требующей проведения ликворошунтирующих операций.

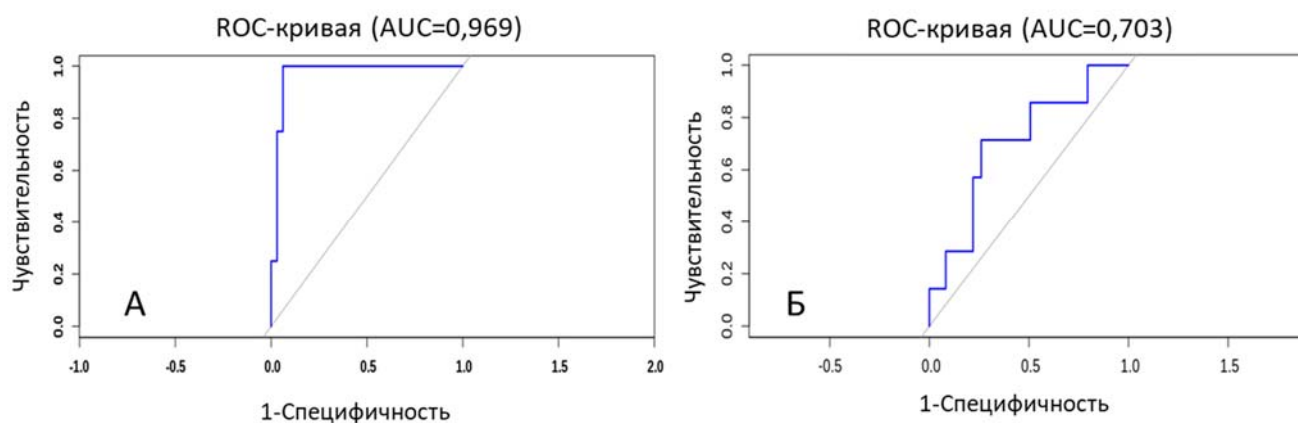


Рисунок 15 - Прогнозирование вероятности развития посттравматической гидроцефалии, потребовавшей проведения ВПШ, вследствие ЧМТ средней и тяжелой степени на основе 12 наиболее значимых предикторов с учетом данных МРТ (А) и при исключении данных МРТ (Б)

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, посттравматического 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 градациям.

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 CC гена рецептора аденозина A1 ассоциирован со снижением (в среднем на 18%) частоты плохих исходов по ШИГ через 12 месяцев по сравнению с генотипом TT ($p<0,05$). 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-1B 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А. Посттравматические бессознательные состояния: фундаментальные и клинические аспекты // Гэотар-Медиа.- 2015.-400С.
2. Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I., Alexandrova E. Neuroimaging Classification of Traumatic Brain Injury // Neuroimaging of Traumatic Brain Injury. Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I.-Springer International Publishing Switzerland.- 2014.-P.35-68.
3. Александрова Е.В., Дамбинова С.А., Зайцев О.С., Тенедиева В.Д. Биомаркеры ишемической комы. // Биомаркеры церебральной ишемии. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. ООО «Коста», Санкт-Петербург.-2013.-С.137-176.
4. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Царенко С.В. Клинически важные аспекты

патогенеза поражений мозга // Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозного состояния). Зайцев О. С., Царенко С.В. Литасс, Москва. - 2014.- С. 51-75.

5. Кровоток в стволе мозга и состояние сознания (глава 6) / Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Александрова Е.В. // Кровоток в стволе головного мозга при черепно-мозговой травме. Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А. ГЭОТАР-Медиа, Москва. - 2016.-С.83-87.

6. Кровоток в стволе мозга и признаки его дисфункции (глава 7) / Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Александрова Е.В., Серова Н.К., Сергеева Л.А. // Кровоток в стволе головного мозга при черепно-мозговой травме. Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А. ГЭОТАР-Медиа, Москва. - 2016.- С.88-111.

7. Predictors for Prognosis and Recovery from Unconsciousness Due to Brain Trauma. Chapter 11 / Potapov A.A., Alexandrova E.V., Dambinova S.A., Zakharova N.E., Danilov G.V. // Acute Brain Impairment: Scientific Discoveries and Translational Research. Editors: PV Peplow, SA Dambinova, TA Gennarelli. B Martinez. Royal Society of Chemistry (United Kingdom). - 2017.-С.176-197.

8. Картирование кровотока в стволе головного мозга (глава 5) / Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Александрова Е.В. // Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А. ООО «Алина», Москва. -2018.-С.165-201.

9. Динамика показателей кровотока в стволе головного мозга (глава 6) / Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Александрова Е.В. // Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А. ООО «Алина», Москва. -2018.- С.202-218.

10. Antibodies to NMDA Receptors in Cerebral and Spinal Cord Infarctions / Ponomarev G.V., Alexandrova E.V., Dambinova S.A., Asyutin D.S., Konovalov N.A., Skoromets A.A. // Stroke Biomarkers. P. Peplow, B.Martinez, S. Dambinova. Springer New York (US).- 2020.- С.225-243.

11. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Захарова Н.Е., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Потапов А.А., Шульц Е.И., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., Корниенко В.Н. / Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография — новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии // Медицинская физика. 2014.-№4.-С.57-63.

12. 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) // Вопросы нейрохирургии им.

Н.Н. Бурденко.- 2014. -N3. - С.53-61.

13. 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.- N1.- С.4-13.

14. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. / Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. -2014.-Т.78.-№ 1.-С.26-32.

15. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopaminergic systems dysfunction after severe brain trauma. / Alexandrova E., Zaitsev O., Tenedieva V., Vorobiov Y., Sychev A., Zakharova N., Potapov A. // Brain Injury. -2014.- V.28:5-6.- P.718–719.

16. 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., Горяинов С.А., Данилов Г.В. / Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии // Вестник РАН. -2015.- Т.85.- № 4.- С. 299.

17. 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.

18. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Шульц Е.И., Александрова Е.В., Корниенко В.Н. / Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография: новый метод характеристики структурной организации мозгового вещества (предварительные результаты у здоровых добровольцев) // Радиология - практика.- 2015.- № 1.- С.57-67.

19. Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Гаврилов А.Г., Александрова Е.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А. / Кровоток в стволе головного мозга у пациентов с черепно-мозговой травмой // Вестник РФФИ. - 2016.- Т.90.- №2.- С.33-40.

20. Тоноян А.С., Агеев И.С., Овчаренко Т.А., Захарова Н.Е., Александрова Е.В., Горяинов С.А., Быканов А.Е., Шурхай В.А., Шульц Е.И., Пронин И.Н. / Новые возможности магнитно-резонансной трактографии в нейрорадиологии: модель hardi-csd // Вестник РФФИ. - 2016.-Т.90.-№2.-С.20–32.

21. 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 РФФИ. -2016.- Т.90.-№2.- С.12–19.

22. Зайцев О.С., Царенко С.В., Челяпина М.В., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Потапов А.А. / Вопросы учета слабого медиаторного звена в фармакотерапии посткоматозных состояний // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016.- Т.8.-№.4. –С. 87–90.
23. Александрова Е.В., Тоноян А.С., Сычев А.А., Крюкова К.К. / Активность симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов //Вестник РФФИ.- 2016.- Т.90-№.2. –С.41–49.
24. Functional, structural, and neurotoxicity biomarkers in integrative assessment of concussions / Dambinova S., Maroon J., Sufrinko A., Mullins J., Alexandrova E., Potapov A. // Frontiers in neurology.-2017.-V.172.-№.7. –P.1–12.
25. Diffusion kurtosis imaging in diffuse axonal injury: a novel diagnostic approach / Zakharova N., Danilov G., Potapov A., Pronin I., Alexandrova E., Tonoyan A., Fadeeva L., Sichev A., Pogosbekian E. // ECR.- 2017.-14P.
26. Sympathetic System activity in Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: Neuroanatomical Factors significance / Alexandrova EV, Kriukova KK, Tonoyan AS, Zakharova NE, Sychev AA and Potapov AA. // Neurology.- 2017.-V.88.-Supp.16.-P3.176.
27. 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 // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.-2018.-№1.-С5–12.
28. 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 // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.- 2018.-Т.82.- №3. –С.5–14.
29. 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.
30. Кравчук А.Д., Латышев Я.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Данилов Г.В., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Кормилицына А.Н., Охлопков В.А., Александрова Е.В. / Ликворошунтирующие операции у пациентов с посттравматической гидроцефалией в вегетативном статусе и состоянии минимального сознания // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.-2019.-

№1. –С.17–28.

31. 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 // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.- 2019.- Т.83. -№3.- С.5–16.

32. Task-related reorganization of functional connectivity in early detection of consciousness in patients with severe brain injury / Zigmantovich A. S., Oknina L. B., Kopachka M. M., Masherov E. L., Alexandrova E. // Archives of Clinical and Biomedical Research.-2019.-V.3.-№6. –Р.374–385.

33. 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 В.А., Латышев Я.А., Чёлушкин 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 // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2020.- Т.84.-№4.- С.5–16.

34. Крюкова К.К., Александрова Е.В., Воскресенская О.Н., Брагин А.Г., Подлепич В.В., Соколова Е.Ю., Лаптева К.Н., Трошина Е.М., Ошоров А.В., Потапов А.А. / Ранние предиктивные биомаркеры посттравматической эпилепсии // Вопросы нейрохирургии имени. Н.Н. Бурденко. -2021.- Т.85.-№5.- С.110-115.

35. Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Зигмантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М., Машеров Е.Л., Александрова Е.В. // Физиология человека/"Human Physiology", ФГБУ "Издательство "Наука" (Москва).- 2021.-Т.47.-№2.-С.22-31.

36. 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.

37. Погосбекян Э.Л., Шарова Е.В., Фадеева Л.М., Штерн М.В., Александрова Е.В., Захарова Н.Е., Пронин И.Н. / Значимость кортикоспинальных, ассоциативных и межполушарных трактов в формировании посттравматического гемипареза // Общая реаниматология.- 2023.-Т.19.-№6.- С.25-38.

38. 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 // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.–2024.-Т.88.-№3.- С.74-80.

39. Афандиев Р.М., Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Погосбекян Э.Л., Александрова Е.В., Горяйнов С.А., Латышев Я.А., Косырькова А.В., Кравчук А.Д., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н. / Применение радиомики по данным диффузионно-куртозисной МРТ при диффузном аксональном повреждении и прогнозировании клинических исходов // Инновационная медицина Кубани. - 2024.- Т.4.-№1.-С.30-31.

40. Significance of the corpus callosum and inferior fronto-occipital fasciculus in recovery after traumatic brain injury/ Pogosbekian EL, Sharova EV, Fadeeva LM, Alexandrova EV, Chekhonin IV, Zakharova NE, Pronin IN. // Neuroradiology.-2025.- V.11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БС – бессознательное состояние

ВППШ – вентрикуло-перитонеальное шунтирование

ВП – вегетативные пароксизмы

ВЧД – внутричерепное давление

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ГД – гемодинамика

ДК МРТ – диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография

ДАП – диффузное аксональное повреждение

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГ – оболочечная гематома

ПНС – продленное нарушение сознания

ПМВ – психомоторное возбуждение

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия

РетФор – ретикулярная формация

УМ – ушиб мозга

ХНС – хроническое нарушение сознания

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

СДС – шкала оценки степени дисфункции ствола