

*На правах рукописи*

**СЕЛЯНИНА НАТАЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА**

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

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Пермь 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации»

**Научный консультант:**

Профессор кафедры неврологии им. В.П.Первушина  
ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера  
Минздрава России, д.м.н.

**Каракулова Юлия Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Заведующая кафедрой неврологии ФДПО  
ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
д.м.н., профессор, г. Челябинск

**Бельская Галина Николаевна**

Профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО  
«Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
Министерства Обороны Российской Федерации,  
д.м.н., г. Санкт-Петербург

**Живолупов Сергей Анатольевич**

Заведующий кафедрой неврологии ФДПО ГБОУ  
ВПО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, д.м.н., профессор, г. Москва

**Федин Анатолий Иванович**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Мудрова Ольга Александровна**

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) сопровождается развитием сложных патофизиологических комплексов реакций, включающих первичное и вторичное повреждение вещества головного мозга, в том числе процессы асептического воспаления, гипоксии, некроза и апоптоза, нарушение синаптической пластичности и функциональной активности нейронов. При ЧМТ у пациентов одновременно развиваются деструктивные и репаративные процессы в структурах центральной нервной системы, затрагивающие, прежде всего, нейроны и клетки глии [Живолупов С.А., 2014; Крылов В.В., 2009; Пурас Ю.В., 2012]. За последние десятилетия было открыто немало новых компонентов химической регуляции физиологических и патофизиологических процессов, целостное представление которых свидетельствует о многоуровневой системе биохимической и структурной организации, появились и укоренились такие фундаментальные понятия, как нейротрофичность и нейрорегенерация [Бельская Г.Н., 2013; Федин А.И., 2002; Huang E.J., 2001]. В экспериментальных работах определены факторы (фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор и др.), участвующие в стимуляции роста нервных клеток, индуцирующие дифференцировку нейронов, усиливающие репаративные процессы нервной ткани [Гомазков О.А., 2006; Mega M.S., 1997; Jacobs K., 2008].

Ряд нейрохимических процессов в головном мозге сопряжен с биологической активностью серотонина, обладающего широким спектром действия в организме человека, начиная с ранних этапов внутриутробного развития [Karzan M., 2001]. Серотонин оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, синаптогенез, миелинизацию аксонов и ускоряет формирование функциональной активности нервных клеток [Гомазков О.А., 2006, 2013, Bekinschtein P., 2008]. Экспериментальные исследования дают возможность предположить

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

Одной из терапевтических стратегий в терапии острого периода ЧМТ является ограничение распространенности первичного поражения, раннее определение возможных вторичных осложнений, их предотвращение и лечение. В связи с этим возрастает тенденция к поиску комплексных препаратов с мультимодальными свойствами. Одним из таких концентратов низкомолекулярных биологически активных нейропептидов является FPF-1070 – церебролизин [Громова О.А., 2006; Живолупов С.А., 2013; Zhang С., 2010]. Наличие низкомолекулярной пептидной фракции позволяет препарату в условиях периферического введения относительно легко преодолевать гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), достигать непосредственно до нервных клеток и стимулировать эндогенные нейрогенез и нейропластические процессы в качестве нейротрофомиметика [Satou T., 2000, Rockenstein E., 2007]. Целенаправленных клинических исследований влияния церебролизина на нейротрофические факторы при острой черепно-мозговой травме в литературе нами не обнаружено.

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

**Задачи исследования.**

1. Охарактеризовать клинические особенности неврологического, когнитивного, психоvegetативного статуса и качество жизни больных в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга в сравнении с сотрясением головного мозга.

2. Исследовать содержание цитокинов сыворотки крови и ликвора, сопоставив полученные данные с клиническими показателями у больных черепно-мозговой травмой в остром и отдаленном периодах черепно-

мозговой травмы легкой и средней степени тяжести в процессе нейропротекторной терапии.

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

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

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

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

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

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

Содержание нейротрофинов, цитокинов и серотонина в биологических жидкостях, коррелирующее с нейрофункциональными нарушениями у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести, является одним из первых клинических подтверждений многочисленных

цитологических и нейрохимических исследований *in vitro* и в опытах с животными.

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

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

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

Впервые представлена концепция формирования нейродинамических когнитивных и эмоциональных нарушений при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, обусловленная нейрохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий. Согласно сформулированной концепции, выраженность лобного когнитивного функционирования, депрессии, самооценки своего вегетативного состояния и качество жизни у больных УГМ легкой и средней

степени тяжести находится в зависимости от количественного содержания мозгового нейротрофического фактора.

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

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

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

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

**Апробация результатов.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на сессии молодых ученых ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2010 г.), научных сессиях ГБОУ ВПО ПГМА (Пермь, 2011, 2012, 2013 гг.), научно-практической конференции "Когнитивные способности и когнитивные нарушения" (Пермь, 2011 г.), межрегиональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа "Высокие технологии в неврологии" (Нижний Новгород, 2011 г.), VIII межрегиональной конференции "Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре" (Пермь, 2011 г.), республиканской научно-практической конференции "Избранные проблемы клинической неврологии" (Пермь, 2011 г.), 15 конгрессе Европейской Федерации неврологических сообществ - EFNS (Будапешт, 2011 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2012, 2013 гг.), международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2012 г.), III межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы практической неврологии и психиатрии" (Нижний Новгород, 2013 г.), международной научно-практической конференции "Проблемы медицины в современных условиях" (Казань, 2014 г.), 2 международном конгрессе "Экология мозга" (Москва, 2014 г.), расширенном заседании кафедр неврологии лечебного факультета имени В.П. Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии дополнительного постдипломного образования с кафедрой психиатрии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2015).

**Личное участие автора.** Автором самостоятельно сформулированы цель, задачи, проведен анализ литературы по изучаемой проблеме. Лично проведено комплексное обследование, анкетирование и интерпретация результатов по шкалам 150 пострадавших закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) легкой и средней степени тяжести на базе

нейрохирургических отделений №1 и №2 ГБУЗ ПК «ГКБ №1» г. Перми на 2-3 сутки до лечения, на 12-14 сутки после проводимой терапии и в отдаленном периоде через 18-20 месяцев. Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» при непосредственной технической и консультативной помощи заведующей Шевченко Светланы Викторовны и врачей клинической лабораторной диагностики Ненашевой Ольги Юрьевны, Соснина Дмитрия Юрьевича, которым мы приносим искреннюю благодарность. Самостоятельно проведен статистический анализ всей полученной информации и научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, выводы, практические рекомендации. Самостоятельно подготовлены материалы к публикации.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Для пациентов в остром периоде ушиба головного мозга характерны легкие или умеренные когнитивные расстройства дизрегуляторного типа, клинически более выраженные при локализации очагов мозгового повреждения в лобной и височной долях и сопряженные со степенью неврологических проявлений, депрессией и личностной тревогой. Выявлено нарастание количественного содержания провоспалительного цитокина - фактора некроза опухоли в сыворотке крови и в ликворе, зависящее от размеров контузионного повреждения и оказывающее влияние на формирование синдрома вегетативной дисфункции в анамнезе.
2. У больных ушибом головного мозга в остром периоде имеет место увеличение содержания гуморального и ликворного серотонина, коррелирующее с тяжестью травматического повреждения, со шкалами опросника качества жизни, отражающими физический и психический компонент здоровья. Наиболее высокие показатели серотонина крови наблюдаются при локализации контузионного очага в височной доле. Серотонин при ушибе средней степени тяжести является медиатором,

способствующим восстановлению нейродинамических функций и сопряжен с противовоспалительными механизмами защиты головного мозга.

3. В остром периоде черепно-мозговой травмы отмечается снижение нейротрофических факторов по сравнению со здоровыми. Уровень мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови у пострадавших зависит от количественного содержания серотонина ликвора, и определяет степень выраженности когнитивных нарушений, депрессии и качества жизни по шкалам физического и эмоционального функционирования как в остром, так и в отдаленном периоде.

4. Для пациентов, получивших в остром периоде ЧМТ нейротрофический препарат церебролизин, после лечения характерна положительная динамика в виде снижения уровня реактивной тревожности, депрессии и объективных проявлений вегетативной дисфункции, увеличения когнитивного функционирования, оптимизации качества жизни по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и повышения мозгового нейротрофического фактора.

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

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс нейрохирургических отделений ГБУЗ ПК «ГКБ№1» (главный врач – В.М. Ладейщиков), ГБУЗ ПК «МСЧ №11» (главный врач – О.Б. Бурцев), ГАУЗ «Брянская городская больница №1 (главный врач – К.Е.Воронцов). Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов кафедр неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.И.Кравцов), травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав. кафедрой -

доктор медицинских наук, профессор А.С. Денисов) ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор О.В. Курушина), на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Бейн). Результаты исследования изложены в методических рекомендациях "Черепно-мозговая травма" (соавтор Ю.В. Каракулова) и учебном пособии с грифом УМО "Закрытая черепно-мозговая травма" (соавторы Ю.В. Каракулова, В.М. Ладейщиков) для студентов медицинских вузов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 49 работ, в том числе - 15 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получено 2 патента на изобретение, справка о приоритете изобретения, 1 рационализаторское предложение.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 252 страницы машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 345 источников, в том числе 148 отечественных и 197 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 102 рисунками, 8 клиническими примерами.

### **Основное содержание работы**

В работе предпринято комплексное обследование 150 пациентов, находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях №1 и №2 ГБУЗ ПК ГКБ №1 в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст составил 35,0 [25,0; 48,0] лет), 112 мужчин и 38 женщин. Критериями включения в исследование явились:

возраст 18 лет и старше, наличие черепно-мозговой травмы легкой или средней степени тяжести, полученной впервые или повторно (не более 1 ЧМТ в анамнезе), информированное согласие больных на исследование. Пациент исключался из исследования, если у него имелись тяжелые соматические и неврологические заболевания, 2 и более ЧМТ в анамнезе, наличие функциональной недостаточности печени и почек, лекарственная и наркотическая зависимость, беременность, получение травмы в состоянии алкогольного опьянения; возраст старше 65 лет, отказ больного от участия. Исследования были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермской государственной медицинской академии после экспертной оценки.

По виду полученной травмы пациенты распределены следующим образом: бытовая (66,6 %, n= 100 человек), в том числе криминальная (28 %, n= 42 человека), автодорожная (22,6 %, n= 34 человека), производственная (6,6 %, n = 10 человек), падение с высоты отмечено у 6 пострадавших (4%).

Все пострадавшие в зависимости от степени тяжести полученной травмы в соответствие с современной клинической классификацией, разработанной в Институте нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: ушиб головного мозга легкой степени тяжести (УГМЛ) - 40 человек, ушиб головного мозга средней степени тяжести (УГМС) - 80 больных. В группу сравнения вошли 30 человек с сотрясением головного мозга (СГМ). Основную группу наблюдения составили пациенты УГМС. Дизайн исследования (рисунок 1) предполагал обследование в 3 этапа. На 1 этапе при поступлении проведено обследование всех пациентов основной группы и группы сравнения. На 2 этапе, после проведенного курса лечения (12-14сутки) проводилось повторное обследование больных ушибом головного мозга. 3 этап

подразумевал катamnестическое наблюдение пациентов УГМС спустя 18-20 месяцев после получения ЧМТ. Пациенты СГМ (группа сравнения) обследовались только при поступлении. Контрольная группа состояла из когорты относительно здоровых 10 мужчин и 5 женщин (n=15 человек), не имевших ЧМТ в анамнезе. Средний возраст лиц контрольной группы составил 36,0 [28,0; 46,0] лет.

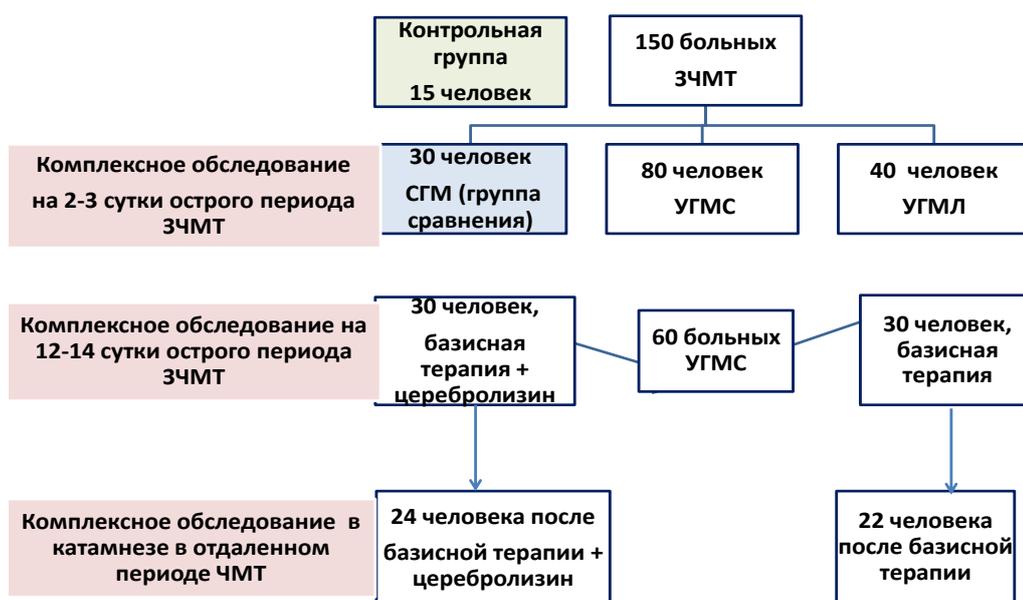


Рисунок 1. Дизайн исследования.

**Методы исследования.** *Клинико-неврологическое обследование.* При поступлении пострадавшего в стационар выясняли жалобы, условия получения травмы, анамнез жизни, оценивали общее состояние пациента, состояние сознания с использованием шкалы комы Глазго (ШКГ) [Teasdale, G., 1974], оценивали объективный неврологический статус, степень выраженности неврологического дефицита суммировали при помощи Шкалы Инсульта, разработанной Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) [Brott, T., 1989], способность к самообслуживанию тестировалась при помощи шкалы Bartell [Shah, S., 1989]. Всем пациентам проводилась рентгенография черепа в 2 проекциях, ЭХО-энцефалоскопия. По медицинским показаниям проводилась компьютерная

томография головного мозга, рентгенография основания черепа, люмбальная пункция, исследование глазного дна.

Всем больным, принявшим участие в исследовании, проведено *когнитивное тестирование* с использованием краткой оценочной шкалы психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [Левин О.С., 2010] и батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) [Dubois, V., 1999]. Также всем группам пострадавших проводилась балльная оценка эмоционального и вегетативного статуса при помощи теста Спилбергера-Ханина [Ханин, Ю.Л., 1976] для выявления реактивной и личностной тревожности, госпитальной шкалы тревоги (ГШТ) и депрессии (ГШД) [Zigmond, A.S., 1983]. Помимо этого, уровень депрессии оценивался опросником Монтгомери-Асберг [Montgomery, S.A., 1979]. Степень выраженности субъективных и объективных проявлений вегетативной дисфункции констатировались при помощи вопросника и схемы, разработанных в Российском центре вегетативной патологии [Вейн, А.М., 1998 г.].

Для определения влияния различных факторов на *качество жизни* (КЖ) пострадавших использовался самоопросник официальной русскоязычной версии MOS SF-36 [Ware, J., 2001]. Опросник традиционно применяется для исследования КЖ при хронической патологии. С целью исследования КЖ в остром периоде ЧМТ MOS SF-36 был нами адаптирован (удостоверение на рационализаторское предложение №2612 от 12.03.2013 г. «Модификация опросника исследования качества жизни MOS SF-36 для острых состояний» (соавторы Ю.В.Каракулова, О.А.Ерошина).

*Иммунологические исследования биологических жидкостей.* Для иммунологического исследования у больного утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку. Забор ликвора в количестве 2-3 мл производили методом люмбальной пункции с соблюдением всех правил проведения процедуры согласно стандартным медицинским протоколам. Образцы центрифугировали при 1000 оборотах в течение 10 минут.

Отделенную сыворотку хранили в эппендорфах при -20 градусах до постановки метода. Для объективизации выраженности патологических воспалительных процессов применялось определение количественного содержания провоспалительного фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке (n=60) и ликворе (n=30), которое проводили при помощи тест-системы «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», а также определение противовоспалительного цитокина - интерлейкина-10 (ИЛ-10) при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-10 в биологических жидкостях (n=60 в сыворотке крови и n=30 в спинно-мозговой жидкости) «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (ООО "Цитокин", Санкт-Петербург). Учитывая сопряженность серотониновой системы к каскаду вторичных травматических изменений, в работе проводилось количественное определение серотонина в сыворотке крови (n=90) и в спинномозговой жидкости при помощи метода иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «IBL Serotonin ELISA». Для оценки восстановительных возможностей нервной ткани после повреждения в исследовании проводилось определение нейротрофических факторов сыворотки крови (n=60): мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) и фактора роста нервов (ФРН) при помощи иммуноферментных наборов соответственно "Quantikine (Human BDNF)" и "Beta-NGF ELISA Kit".

Все перечисленные методы исследования применялись в остром периоде ЧМТ до и после лечения. В катамнезе использовалось клиничко-неврологическое исследование, когнитивное, эмоционально-вегетативное тестирование и исследование КЖ.

**Методы лечения.** Пострадавшие УГМС при первичном осмотре были разделены методом случайной выборки на две группы для проведения открытого сравнительного рандомизированного исследования. Обе группы пациентов получали стандартный диагностический и терапевтический объем помощи, согласно медицинским стандартам. При этом первая группа (n=30

человек) отличалась от второй (n=30 человек) только приемом нейротрофического препарата церебролизин, (производитель "ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ", Австрия), который назначался в инъекционной форме в дозе 10,0 мл внутривенно струйно в течение 10 дней (рисунок 1). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, уровню образования, семейному положению, способу получения травмы.

**Статистическая обработка результатов** проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение медианы (Me) и квартилей [Q<sub>1</sub>;Q<sub>2</sub>]). Сравнение групп в работе проводилось при помощи непараметрических методов: для оценки различий между сравниваемыми средними значениями двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, при сравнении парных случаев – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена с учетом достоверности (p). При p<0,05 различия считались достоверными.

### **Результаты исследования**

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы, типичные для острого периода ЧМТ. Практически у всех имели место головные боли (97%), координаторные нарушения (92%), дисмнестические расстройства (84%), головокружение (64%), утрата сознания в момент травмы от нескольких секунд до 2-3 часов (68%), тошнота (53%), двоение (11%), нарушение чувствительности в конечностях (23%), слабость в конечностях (34%), нарушение речи (15%). При объективном обследовании по ШКГ среднее значение составило 15 [15,0; 15,0] баллов. У больных СГМ и УГМЛ данный показатель оказался 15 [15,0; 15,0] баллов без значимого различия между собой, УГМС - 15 [14,0; 15,0] баллов (p=0,03 по отношению к СГМ и p=0,01 по отношению к УГМЛ). При балльной оценке неврологического статуса по шкале NIHSS самые высокие показатели

закономерно отмечались в группе УГМС – 5,0 [4,0; 6,0] баллов,  $p=0,00001$  по отношению к контролю (0,0 [0,0; 0,0]),  $p=0,00001$  по отношению к СГМ (1,0 [0,0; 2,0] балл) и  $p=0,0001$  по отношению к УГМЛ (3,0 [2,0; 4,0] балла). Качественные различия неврологических синдромов у пациентов ЧМТ различной степени тяжести представлены в таблице 1. Таблица 1. Неврологические синдромы у пациентов ЧМТ различной степени тяжести

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

Наибольшую способность к самообслуживанию по шкале Bartell продемонстрировали пациенты СГМ: 100,0 [100,0; 100,0] баллов, что не отличалось от контроля. У пострадавших УГМЛ и УГМС показатели составили 100,0 [95,0; 100,0] баллов и 90,0 [70,0; 100,0] баллов соответственно с достоверными различиями между группами ( $p=0,0008$ ) и контролем ( $p=0,002$  для УГМЛ и  $p=0,00002$  для УГМС). При проведении корреляционного анализа показателей неврологического статуса выявилась отрицательная корреляционная зависимость балльной оценки (по NIHSS) и степени нарушения сознания по шкале Глазго ( $r= - 0,49$ ,  $p=0,00005$ ), а также шкалой Bartell ( $r= - 0,74$ ,  $p=0,0001$ ). Показатели шкалы Глазго в свою очередь прямолинейно зависели от способности к самообслуживанию ( $r=0,58$ ,  $p=0,00001$ ).

При проведении ЭХО-ЭС практически у всех пациентов ЧМТ легкой и средней степени тяжести отсутствовали патологические изменения. Рентгенография черепа у 78 обследованных с УГМ выявила переломы

лобной (8 пострадавших), теменной (11 пациентов), височной (14 больных), затылочной (30 случаев) кости. У 4 больных имело место сочетание переломов височной и теменной костей, у 2 – лобной и теменной. Перелом височной и затылочной кости с переходом на основание черепа зарегистрирован соответственно у 4 и 3 пациентов. В 2 случаях УГМС имел место изолированный перелом основания черепа. У всех пациентов УГМС при КТ-исследовании головного мозга были обнаружены контузионные очаги размерами от 2 до 50 мм в диаметре (в среднем 9,0 [2,0; 16,0] мм). Они локализовались в лобной доле (43,75% случаев, n=35), височной доле (21,2% случаев, n=17), лобно-височной (15% случаев, n=12) области, теменной доле - 7 пострадавших (8,7% пациентов). Количество очагов повреждения мозговой ткани в основном соответствовало 1 (40% случаев, n=32) или 2 (38,7%, n=31). В 16,2% (n=13) случаев при визуализации констатировались множественные контузионно-геморрагические очаги и у 4 пациентов (5% случаев) – 3 очага. Практически у всех пострадавших УГМС имело место субарахноидальное кровоизлияние, выявленное при помощи метода компьютерной томографии и/или при проведении люмбальной пункции. В исследовании получена прямая корреляционная зависимость наличия множественных (3 и более) контузионных очагов и степени выраженности неврологической симптоматики по NIHSS ( $r = 0,27$ ,  $p=0,04$ ), а также способности к самообслуживанию ( $r = - 0,33$ ,  $p=0,02$ ) при наличии 2 и более очагов. При анализе других характеристик контузионных повреждений выяснилось, что локализация и размер очага, а также сторона полушарного поражения в группе УГМС не определяли выраженность неврологического дефицита.

В остром периоде, независимо от тяжести полученной травмы, обращает на себя внимание наличие психовегетативного синдрома, который чаще всего клинически проявлялся в виде подавленности настроения (74%, n=111), повышенной утомляемости (68%, n=109), раздражительности (54%, n=81), сонливости (66%, n=99), чувством тревоги за состояние собственного

здоровья (45,3%, n=68). Так, суммарный балл по тесту Спилбергера-Ханина у всех пострадавших продемонстрировал высокий уровень реактивной - 46,0 [40,0; 54,0] ( $p=0,0001$  по отношению к группе контроля), и средний уровень личностной 38,0 [33,0; 44,0], не отличающийся от здоровых ( $p=0,06$ ), тревожности (рисунок 2).

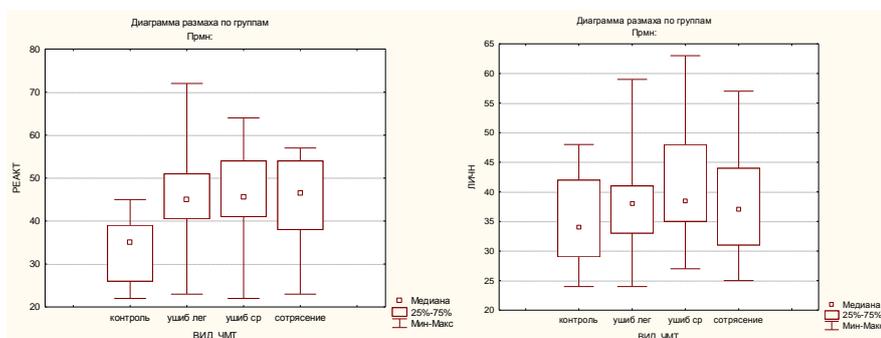


Рисунок 2. Диаграммы размаха реактивной и личностной тревожности в остром периоде до лечения у больных ЧМТ по сравнению с контролем.

Также не получено достоверных отличий между группами ЧМТ при определении тревоги по ГШТ: показатель в среднем у пострадавших оказался равным 5,0 [3,0; 9,0] баллам ( $p=0,0004$  по отношению к контролю - 2,0 [1,0; 4,0] балла). Оценка уровня депрессии по шкале Монтгомери –Асберг у всех обследованных пациентов составила 9,0 [6,0; 14,0] баллов, что не соответствует клинически выраженной депрессии, но отличается от контроля - 3,0 [2,0; 5,0] балла,  $p=0,0001$ , без статистической разницы между больными ЧМТ различной степени тяжести. При этом уровень депрессии, оцениваемый по ГШД (5,0 [3,0; 7,0] баллов), оказался выше у больных УГМ по отношению к группе сравнения ( $p=0,01$  по отношению к УГМС и  $p=0,002$  по отношению к УГМЛ). Средний балл по вопроснику в остром периоде у всех обследованных пострадавших составил 18,0 [10,0; 27,0], по схеме – 23 [13,0; 29,0]. Эти данные констатируют наличие СВД по субъективным признакам. При этом показатели по вегетативным тестам также не отличались от контрольных – соответственно 19,0 [16,0; 34,0] ( $p=1,0$ ) и 15,0 [11,0; 24,0] ( $p=0,6$ ) баллов и в группах различной степени тяжести. При корреляционном анализе всех показателей эмоциональных, вегетативных опросников и шкал

выявилась прямая зависимость друг от друга, что указывает на формирование психовегетативного синдрома. Например, уровень реактивной тревожности оказывал влияние на уровень депрессии ( $r=0,54$ ,  $p=0,005$ ) по шкале Монтгомери-Асберг и ГШТ ( $r=0,67$ ,  $p=0,001$ ); выраженность тревоги негативно влияла на объективные проявления вегетативной дисфункции ( $r=0,28$ ,  $p=0,01$ ).

Средний балл по шкале MMSE у пациентов ЧМТ в остром периоде оказался равным 27,0 [24,0; 29,0] баллам, что отличается ( $p=0,00001$ ) от показателей контрольной группы (30,0 [29,0; 30,0] баллов). У пациентов группы сравнения и УГМЛ суммарный балл (27,0 [26,0; 29,0] и 28,0 [26,0; 29,0] соответственно) отличался от показателей контроля ( $p=0,0005$  в обеих группах) а между собой отличия не зарегистрированы ( $p=0,3$ ). У пациентов УГМС тест был оценен на 26,0 [22,0; 28,0] баллов, что статистически ниже, чем при легкой ЧМТ ( $p=0,0003$ ). Указанная суммарная средняя оценка соответствует в основном когнитивным нарушениям (КН) легкой и умеренной степени тяжести. При анализе субшкал MMSE обращает на себя внимание низкая оценка пунктов, характеризующих запоминание, внимание и счет, а также воспроизведение, тогда как ориентация, речь и конструктивный праксис, независимо от степени тяжести полученной травмы, оценивались максимально.

При анализе результатов, полученных по шкале FAB, констатировано достоверное балльное снижение в группе пострадавших в целом (15,0 [13,0; 16,0] баллов) по сравнению со здоровыми лицами (18,0 [17,0; 18,0] баллов,  $p=0,0001$ ). При этом у больных группы сравнения указанный балл оказался статистически ниже контроля ( $p=0,0003$ ) и составил 16,0 [15,0; 17,0] баллов; при УГМЛ -15,0 [14,0; 16,0] баллов ( $p=0,01$  по отношению к СГМ и соответственно  $p=0,00001$  по отношению к контролю). При УГМС суммарный балл по FAB составил 15,0 [12,0; 16,0], что статистически не отличало ( $p=0,2$ ) его от группы больных легким ушибом, а по сравнению с пострадавшими СГМ и контролем зафиксированы достоверные различия:

$p=0,001$  и  $p=0,00001$  соответственно). Углубленный анализ ответов по данному тесту, независимо от степени тяжести полученной травмы, выявил наибольшее снижение таких когнитивных способностей как концептуализация (сходство), беглость речи (психическая гибкость), в меньшей степени страдали реакция выбора и серийные движения; практически у всех отсутствовал хватательный рефлекс.

Сопоставив когнитивные изменения с данными шкал, отражающих выраженность клинических проявлений у больных ушибом головного мозга, выявилась прямопропорциональная зависимость когнитивной дисфункции, степени нарушения сознания ( $r=0,50$ ,  $p=0,005$  по MMSE и  $r=0,44$ ,  $p=0,005$  по FAB) и способности к самообслуживанию ( $r=0,48$ ,  $p=0,001$  по MMSE и  $r=0,38$ ,  $p=0,01$  по FAB). Пострадавшие с более выраженной неврологической симптоматикой проявляли более низкий уровень когнитивных способностей ( $r= - 0,52$ ,  $p=0,005$  по MMSE и  $r= - 0,35$ ,  $p=0,01$  по FAB). При этом выяснилось, что количество, сторона и размеры контузионного повреждения не оказывали влияние на выраженность когнитивной дисфункции. При анализе групп в зависимости от локализации очага отмечены статистически более низкие когнитивные показатели при наличии очагов одновременно в лобной и височной доле (рисунок 3) по сравнению с теми случаями, когда очаг(и) локализован(ы) только в лобной или височной, а также других отделах головного мозга.

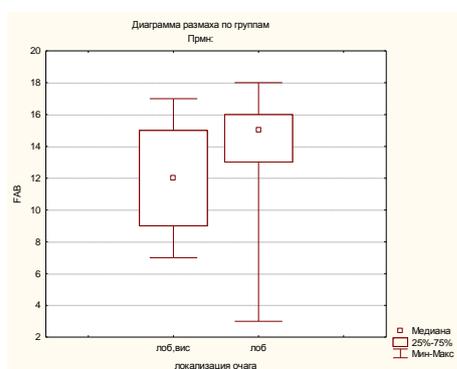


Рисунок 3. Значимость различий по шкале FAB (критерий Манна-Уитни) в зависимости от локализации контузионных очагов,  $p=0,04$ .

При изучении взаимовлияния когнитивных и эмоциональных показателей выявлена сопряженность лобной дисфункции со степенью личностной тревоги ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,01$ ) и депрессии ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,005$ ).

При самооценке КЖ при помощи модифицированного нами опросника MOS SF-36 для острых состояний у больных ЧМТ выявилось снижение по всем шкалам по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2. Показатели шкал опросника MOS SF-36 в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести по сравнению с контролем

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

При анализе выяснилось, что ни одна из составляющих КЖ по MOS SF-36 не зависела от степени тяжести полученной травмы, показателей неврологического статуса, способности к самообслуживанию, а также параметров контузионных очагов (кроме шкалы интенсивности боли (ИБ), которая находилась в зависимости ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,01$ ) от размеров контузионного повреждения). Несмотря на это, получены отрицательные корреляционные зависимости практически всех шкал опросника с выраженностью эмоциональных и вегетативных изменений, а также когнитивными показателями. Так, высокий балл по тесту Спилбергера-Ханина способствовал более низкой оценке КЖ по шкале психического здоровья - ПЗ ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,0001$ ) и физического функционирования - ФФ ( $r =$

- 0,33,  $p=0,001$ ), более выраженный уровень депрессии по Монтгомери-Асберг снижал самооценку по шкале жизненной активности - ЖА ( $r= - 0,32$ ,  $p=0,01$ ). Уровень когнитивного функционирования больных ЧМТ по MMSE прямопропорционально определял физическую составляющую КЖ (рисунок 4):  $r=0,26$ ,  $p=0,01$  по шкале ФФ,  $r=0,30$ ,  $p=0,004$  по шкале ролевого функционирования (РФ). Помимо этого, краткая шкала оценки психического статуса оказывала влияние ( $r=0,27$ ,  $p=0,01$ ) на эмоциональную составляющую по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭ). Степень лобной дисфункции по FAB (рисунок 5) отражалась в оценке эмоционального функционирования ( $r=0,27$ ,  $p=0,01$ ).

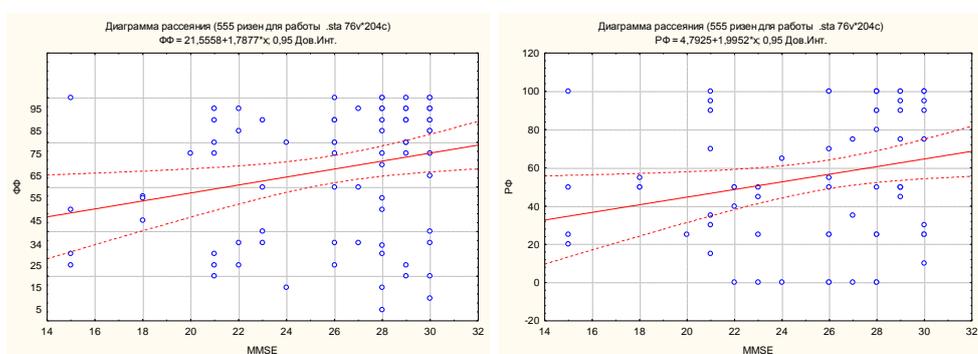


Рисунок 4. Графики зависимости балльной оценки по шкале MMSE с физическими составляющими КЖ.

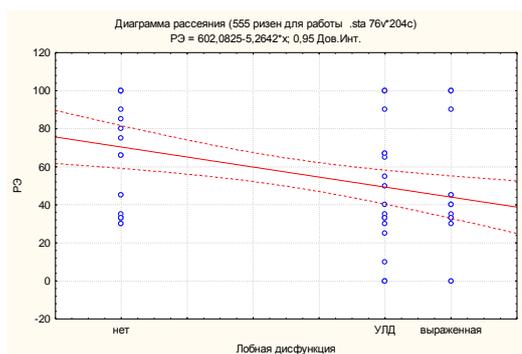


Рисунок 5. График зависимости выраженности лобной дисфункции и КЖ по шкале РЭ ( $r= - 0,24$ ,  $p=0,02$ ).

Иммуноферментное исследование биологических жидкостей выявило следующие результаты. Оказалось, что противовоспалительный ИЛ-10 сыворотки крови больных УГМ (0,0 [0,0; 0,9] пг/мл) статистически не отличался от группы сравнения (0,0 [0,0; 6,4] пг/мл,  $p=0,7$ ) и контроля (0,0

[0,0; 3,0] пг/мл,  $p=0,9$  ), а количественное содержание провоспалительного ФНО было повышенным при ЧМТ - 5,9 [2,2; 16,4] пг/мл (у здоровых данный фактор практически не определялся - 0,0 [0,0; 2,3] пг/мл,  $p=0,0002$ ). Анализ исследуемых цитокинов ликвора у больных ЧМТ средней степени тяжести выявил повышение (у здоровых указанные цитокины в ликворе определяются в сотых долях единицы) как ИЛ-10 (1,1 [0,0; 2,7] пг/мл), так и ФНО (44,0 [26,3; 64,2] пг/мл). Корреляционная зависимость гуморального ФНО от размеров контузионного очага ( $r=0,4$ ,  $p=0,03$ ) подтверждает его участие в формировании морфологических изменений мозговой ткани при УГМ.

Исследование сывороточного серотонина продемонстрировало зависимость указанного медиатора от степени тяжести полученной травмы (рисунок б): более высокое количественное его содержание определялось у больных ушибом головного мозга (УГМЛ - 385,2 [246,9; 460,1] нг/мл, УГМС - 339,3 [192,6; 502,0] нг/мл.), а показатели группы сравнения (146,1 [128,4; 179,9] нг/мл) не отличались от контрольных цифр (174,0 [112,0; 198,0] нг/мл,  $p=0,00001$  по отношению к УГМЛ и  $p=0,00001$  по отношению к УГМС,  $p=0,61$  по отношению к СГМ).

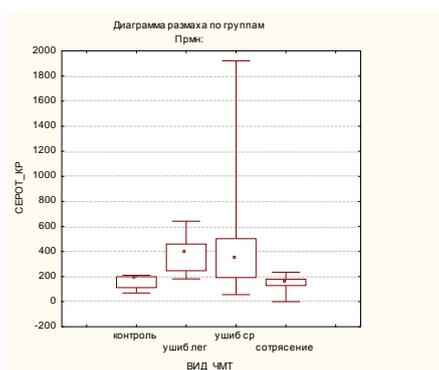


Рисунок 6. Количественное содержание серотонина сыворотки крови у больных ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде до лечения.

На основании этого сделан вывод, что гуморальный серотонин в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести может служить дифференциальным диагностическим критерием сотрясения и ушиба

головного мозга: при количественном содержании серотонина в сыворотке до 200 нг/мл диагностируют сотрясение, а при показателях выше 200 нг/мл – ушиб головного мозга (патент на изобретение № 2440581 от 20.01.2012 г. по заявке № 2010149379, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина). У пациентов УГМС наиболее высокие показатели серотонина периферической крови наблюдались при локализации контузионного очага в височной (556,4 [326,3; 787,4] нг/мл), а не лобной (288,9 [176,5; 476,1] нг/мл,  $p=0,03$ ) или теменной (199,0 [176,5; 476,1] нг/мл,  $p=0,02$ ) доле. Количественное содержание серотонина в цереброспинальной жидкости у больных УГМ средней степени тяжести оказалось повышенным - 24,5 [10,7; 33,9] нг/мл (у здоровых людей по данным литературы разброс показателя составляет от 0,02 до 2,52 нг/мл). Корреляционный анализ содержания изучаемого медиатора в различных биологических жидкостях у пострадавших средней степени тяжести (рисунок 7) продемонстрировал зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора ( $r = - 0,6$ ,  $p = 0,0003$ ), что доказывает взаимодействие церебрального и периферического циркулирующего звена серотониновой системы при травматическом повреждении головного мозга.

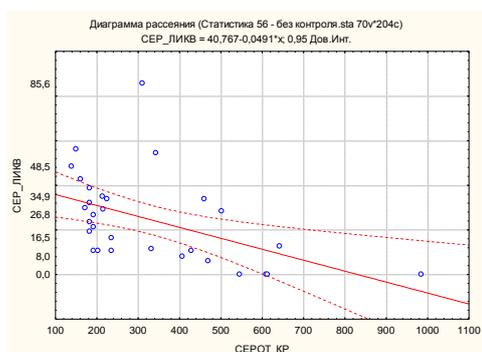


Рисунок 7. Соотношения количественного содержания серотонина сыворотки крови и спинномозговой жидкости.

Прямопропорциональные зависимости серотонина и ИЛ-10 цереброспинальной жидкости ( $r=0,46$ ,  $p=0,02$ ), а также гуморальных показателей изучаемых медиатора и интерлейкина ( $r=0,48$ ,  $p=0,007$ ) позволяют рассматривать серотонин в контексте сопряженности с

противовоспалительным звеном иммунной защиты головного мозга (рисунок 8).

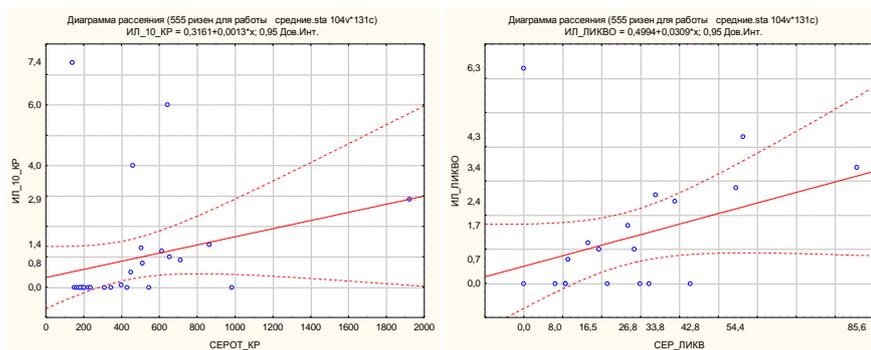


Рисунок 8. Корреляционная зависимость сывороточного и ликворного серотонина у больных УГМ средней степени тяжести.

На основании результатов корреляционного анализа (таблица 3) можно констатировать, что в остром периоде УГМ повышение количественного содержания сывороточного серотонина сопряжено с более выраженной неврологической симптоматикой и снижением лобного функционирования.

Таблица 3. Корреляционные зависимости количественного содержания серотонина сыворотки крови и ликвора у больных ЧМТ средней степени тяжести в остром периоде

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

При этом серотонин сыворотки крови оказал положительное влияние на психический компонент КЖ, а ликворный - на физическое функционирование.

Исследование нейротрофических факторов выявило снижение МНТФ в группе УГМС, составив 396,0[272,5;98,0] пг/мл ( $p=0,03$  по отношению к группе здоровых - 730,0[360,0; 954,1] пг/мл,  $p=0,04$  по отношению к УГМЛ - 723,8[435,5;997,7] пг/мл). Уровень ФРН отличен от контрольных цифр (1200,0 [900; 1800,0] пг/мл) уже при легком контузионном повреждении (700,0 [570,0; 00,0] пг/мл,  $p=0,01$ ) и не зависим от степени тяжести ЧМТ (при УГМС 800,0[670,0;1230,0] пг/мл,  $p=0,6$  по отношению к УГМЛ и  $p=0,01$  по отношению к контролю). Уровень же МНТФ, как показало исследование (таблица 4), взаимосвязан с когнитивными, эмоциональными показателями и выраженностью неврологического статуса.

Таблица 4. Корреляционные зависимости количественного содержания МНТФ сыворотки крови

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

Помимо этого, оказалось, что уровень МНТФ у пострадавших сопряжен с количественным содержанием серотонина ликвора ( $r= 0,56$ ,  $p=0,001$ ), т.о. демонстрируя прямую взаимозависимость влияния серотониновой системы на нейротрофические процессы при повреждении (рисунок 9).

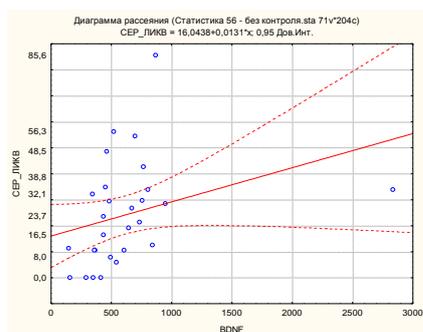


Рисунок 9. График зависимости количественного содержания МНТФ сыворотки крови и серотонина ликвора.

После проведенного лечения были проанализированы показатели пострадавших 1 и 2 групп. Необходимо отметить, что пациенты, независимо от получаемой терапии, изначально были сопоставимы практически по всем исследуемым параметрам. После лечения в обеих группах наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики (таблица 5) и стабилизация КТ-визуализационных изменений головного мозга, в одинаковой степени повысилась физическая составляющая КЖ (таблица 6).

Таблица 5. Динамика неврологических симптомов пациентов 1 и 2 групп до и после лечения

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

Таблица 6. Изучаемые показатели в двух группах наблюдений после лечения

Показатели	1 группа	2 группа	Значимость отличий (p)
ШКГ (баллы)	15,0 [15,0; 15,0]	15,0 [15,0; 15,0]	1,0
NIHSS (баллы)	1,0 [1,0; 2,0]*	1,0 [1,0; 2,0]*	0,7
Индекс Бартел (баллы)	100,0[100,0;100,0]*	100,0 [100,0; 100,0]*	0,3
Реактивная тревожность (баллы)	40,0 [32,0; 47,0]*	40,0 [36,0;59,0]	0,32
Личностная тревожность (баллы)	40,0 [35,0; 46,0]	38,0 [32,0; 9,0]	0,66
<b>Монтгомери-Асберг (баллы)</b>	<b>6,5 [2,5; 11,0]*</b>	<b>11,0 [6,0; 15,0]</b>	<b>0,01</b>
HADS – тревога (баллы)	5,0 [0,0; 7,0]	3,5 [2,0; 6,5]	1,0
HADS – депрессия (баллы)	2,0 [1,0; 6,0]	6,0 [3,0; 7,0]	0,07
<b>FAV</b>	<b>18,0 [17,0; 18,0]*</b>	15,0 [14,0; 16,0]	<b>0,000001</b>
<b>Схема (баллы)</b>	<b>8,0 [4,0; 16,0]*</b>	<b>18,5 [10,5;28,0]*</b>	<b>0,01</b>
MOS SF-36 (ФФ)	90,0 [90,0; 95,0]	82,5 [65,0; 97,0]	0,7
MOS SF-36 (РФ)	100,0 [25,0; 100,0]	75,0 [50,0; 100,0]	0,7
MOS SF-36 (ИБ)	74,0 [64,0; 90,0]*	87,0 [42,5; 100,0]	0,5
MOS SF-36 (ОЗ)	70,0 [60,0; 84,0]*	72,0 [57,0; 81,0]*	0,66
MOS SF-36 (ЖА)	70,0 [50,0; 80,0]	67,5 [50,0; 80,0]	0,7
MOS SF-36 (РЭ)	100,0 [33,0; 100,0]	66,5 [58,0; 100,0]	0,62
MOS SF-36 (ПЗ)	70,0 [64,0; 76,0]	74,0 [54,0; 82,5]	0,9
ИЛ-10 сыворотки (пг/мл)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	0,1
ФНО сыворотки(пг/мл)	4,0 [0,0; 7,2]	1,0 [0,0; 12,0]	0,7
ИЛ-10 ликвора (пг/мл)	0,0 [0,0; 1,4]	0,6 [0,0; 1,9]	0,62
ФНО ликвора (пг/мл)	41,0 [29,5; 58,2]	45,0 [32,0; 55,0]	0,9
Серотонин сыворотки (нг/мл)	256,8 [214,0; 438,0]	342,0 [288,9; 567,1]	0,299
Серотонин ликвора (нг/мл)	18,8 [4,87; 28,3]*	7,52 [5,2; 12,8]	0,31
<b>МНТФ</b>	<b>963,5 [581,5; 328,5]*</b>	<b>517,6 [433,0; 953,0]</b>	<b>0,01</b>
НТФ	1200,0 [790,0; 1280,0]	800,0 [450,0; 1200,0]	0,5

\* достоверность отличий показателей по сравнению с исходными данными, жирным шрифтом выделена статистическая значимость различий между группами.

Однако, пациенты, получившие в остром периоде церебролизин, после лечения продемонстрировали положительную динамику (в отличие от 2 группы) снижения уровня реактивной тревожности, депрессии и

объективных проявлений вегетативной дисфункции, увеличения когнитивного функционирования, подтвержденного при помощи батареи лобной дисфункции, оптимизации эмоционального статуса по шкале РЭ, (таблица 6). Одновременно с этим в 1 группе пострадавших после лечения зарегистрировано увеличение МНТФ по сравнению со 2 группой (рисунок 10).

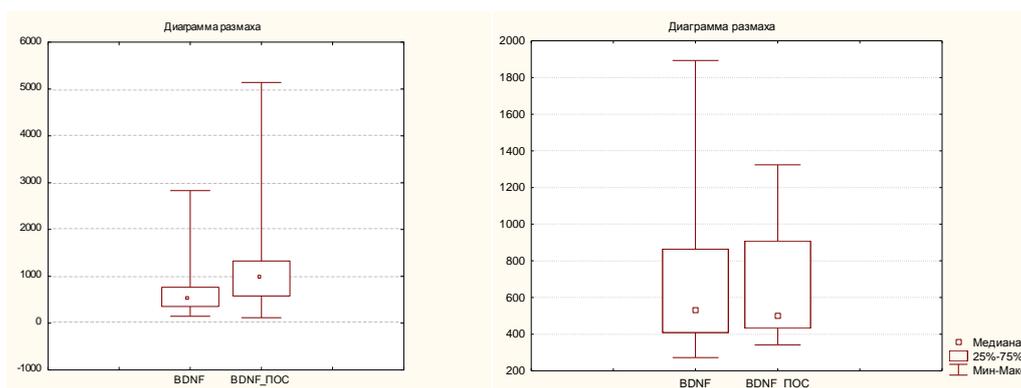


Рисунок 10. Сравнительная характеристика количественного содержания МНТФ в 1 ( $p=0,0001$ ) и 2 ( $p=1,0$ ) группах до и после лечения.

В катамнезе у пациентов, в основном из группы, получавших в остром периоде стандартную (базисную) терапию, несмотря на регресс очаговой неврологической симптоматики (0,0 [0,0; 1,0] баллов по шкале NIHSS, 100,0 [100,0; 100,0] баллов по Bartell в обеих группах), сохранялись нейродинамические нарушения, в основном за счет показателей пациентов 2 группы. В группе больных, принимавших церебролизин, значительно уменьшился уровень тревожности (по шкале Спилбергера -32,5 [25,0; 37,0] балла,  $p=0,001$ , и по ГШТ - 3,0 [2,0; 4,5] балла,  $p=0,04$  по сравнению с результатами острого периода). Несмотря на то, что во 2 группе также отмечено снижение реактивной тревожности до 36,0 [30,0; 44,0] баллов, а уровня депрессии по Монтгомери-Асберг до 9,0 [6,0; 12,0] баллов, в отличие от 1 группы (5,5 [3,0; 9,5] баллов), эти значения не приблизились к контрольным (рисунок 11).

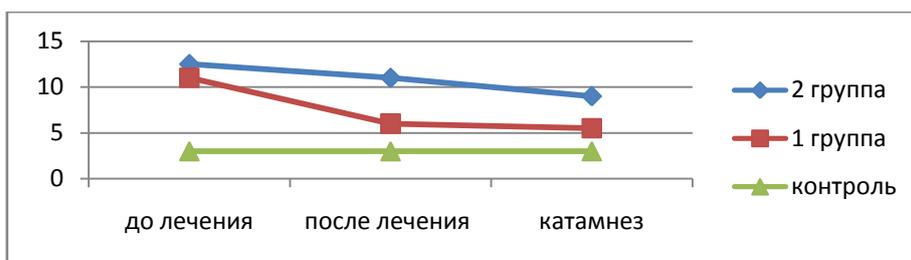


Рисунок 11. Динамика уровня депрессии по шкале Монтгомери-Асберг у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Более того, в отдаленном периоде заболевания повысилась балльная оценка объективных признаков вегетативной дисфункции по схеме до 24,5 [22,0; 27,0] баллов, оставаясь в среднем в пределах нормы, в 1 и до 28,5 [17,0; 31,0] баллов (выше нормальных показателей) во 2 группе (таблица 6).

В 1 группе балльная оценка по FAB увеличилась статистически не значимо ( $p=0,07$ ) по отношению к данным, полученным после лечения и составила 18,0 [17,0; 18,0] баллов, сравнявшись с контролем. Аналогичная динамика наблюдалась при анализе показателей MMSE: средний балл в группе составил 29,0 [28,0; 30,0], что не отличало от анамнестических данных после лечения ( $p=0,1$ ). Во 2 группе достоверных изменений по шкале MMSE не получено ( $p=0,47$ ), цифровые значения (27,0 [25,0; 29,0] баллов) не отличались от предыдущих результатов, сохраняя разницу с контролем ( $p=0,02$ ). За восстановительный период во 2 группе произошло достоверное ( $p=0,02$ ) увеличение балльной оценки по батарее лобной дисфункции до 17,0 [16,0; 17,0], что тем не менее, продолжало сохранять отличие от контрольных цифр (рисунок 12).

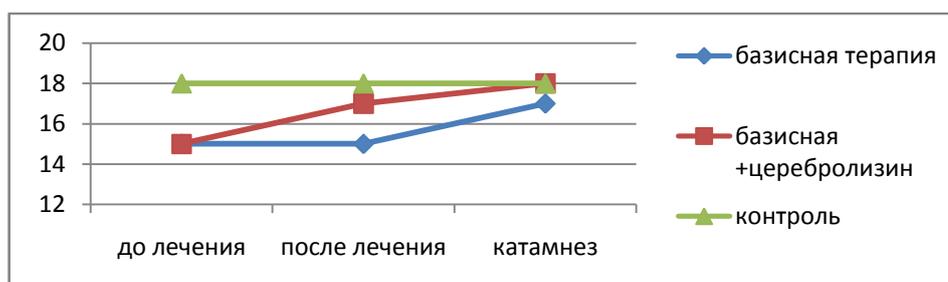


Рисунок 12. Динамика когнитивных функций по шкале FAB у больных УГМ в различные периоды заболевания.

В отдаленном периоде у всех больных УГМ отмечено достоверное повышение КЖ по шкалам физического (ФФ, РФ, ОЗ) и психического (СФ, ПЗ) компонентов здоровья по сравнению с результатами, полученными после проведенного курса стационарного лечения (рисунок 13).

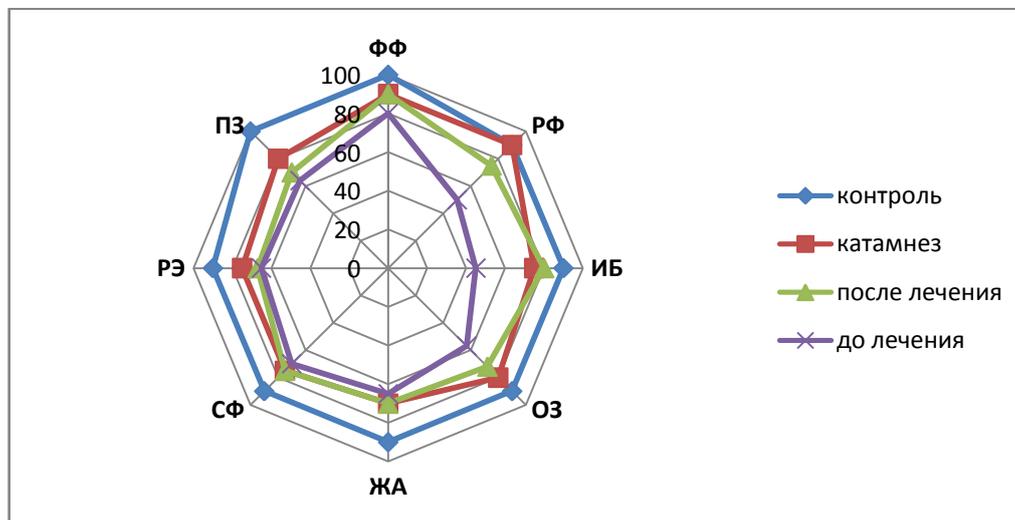


Рисунок 13. Динамика роста КЖ у больных УГМ в различные периоды заболевания.

Сравнивая 1 и 2 группу между собой по показателям КЖ, можно констатировать повышение физической составляющей по шкалам РФ и общего здоровья (ОЗ) в обеих группах по сравнению с результатами, полученными в остром периоде после лечения. Помимо этого у пациентов, получавших лишь базисное лечение, значительно повысился уровень социального функционирования. Несмотря на это, по большинству шкал опросника в обеих группах сохранялась разница с контролем. У пациентов, получивших в остром периоде церебролизин, КЖ по шкалам ФФ (95,0 [90,0; 100,0] баллов) и РФ (95,0 [90,0; 100,0] баллов), сравнялись со здоровыми лицами (соответственно  $p=0,11$  и  $p=0,4$ , в то время как во 2 группе разница с контролем отсутствовала только по шкале РФ (90,0 [80,0; 95,0] баллов,  $p=0,1$ ). Сопоставив катамнестические показатели КЖ в 1 и 2 группах (таблица 7), выявилась достоверно более высокая самооценка в 1 группе пациентов по шкалам РФ, ЖА и эмоционального функционирования (ЭФ).

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей показателей КЖ больных УГМ в 1 группе и 2 группе в катамнезе (жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий), значения шкалы СФ не учитывались

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

В проведенном исследовании прослежена зависимость влияния исследуемых нейрхимических факторов острого периода на степень выраженности последствий УГМ средней степени тяжести. При этом выяснилось, что количественное содержание ФНО сыворотки оказывает прямое влияние на формирование субъективных ( $r=0,76$ ,  $p=0,01$ ) и объективных ( $r=0,75$ ,  $p=0,01$ ) проявлений вегетативной дисфункции, а также на самооценку своего физического функционирования ( $r = - 0,48$ ,  $p=0,04$ ).

Серотонин ликвора оказал влияние на степень выраженности личностной тревоги ( $r = - 0,53$ ,  $p=0,006$ ) и субъективных признаков вегетативной дисфункции ( $r = - 0,63$ ,  $p=0,008$ ) в отдаленном периоде. Особого внимания заслуживает влияние МНТФ острого периода на некоторые нейродинамические проявления, определяемые в катамнезе. Так, выявлена зависимость ( $r=0,52$ ,  $p=0,01$ ) изучаемого фактора с лобным когнитивным функционированием (рисунок 14) и степенью выраженности депрессии (рисунок 15), выявляемой при помощи шкалы Монтгомери-Асберг ( $r = - 0,43$ ,  $p=0,006$ ).

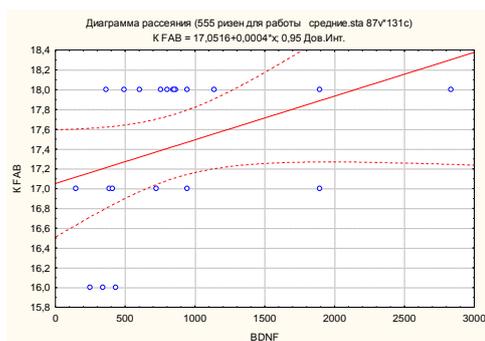


Рисунок 14. График зависимости количественного содержания МНТФ в остром периоде и способности к лобному функционированию по FAB в катамнезе.

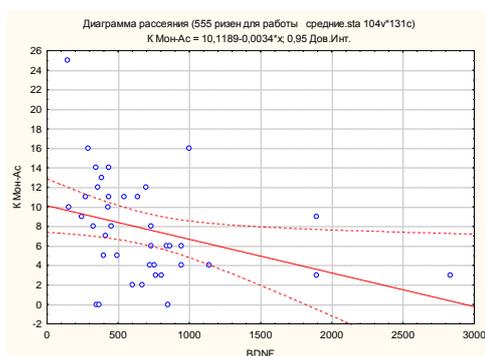


Рисунок 15. График зависимости количественного содержания МНТФ в остром периоде и уровня депрессии по Монтгомери-Асберг в катамнезе.

При содержании нейротрофического фактора мозга более 600 пг/мл в остром периоде, в катамнезе больных УГМ средней степени тяжести отмечалось нормальное лобное функционирование по FAB практически у всех обследованных (рисунок 16). При содержании МНТФ ниже 600 пг/мл имелся высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (Патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова).

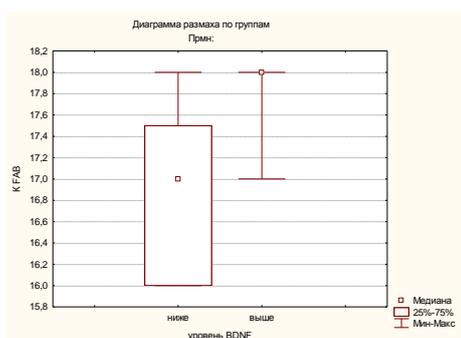


Рисунок 16. Сравнительный анализ лобного функционирования в катамнезе в зависимости от содержания (выше или ниже 600 пг/мл) сывороточного МНТФ острого периода ( $p=0,01$ ).

Содержание сывороточного МНТФ 300 пг/мл и менее в первые дни ЧМТ являлось неблагоприятным прогнозом в последующем для развития депрессии, сопряженной с повышенной субъективной оценкой вегетативной дисфункции по вопроснику (рисунок 17).

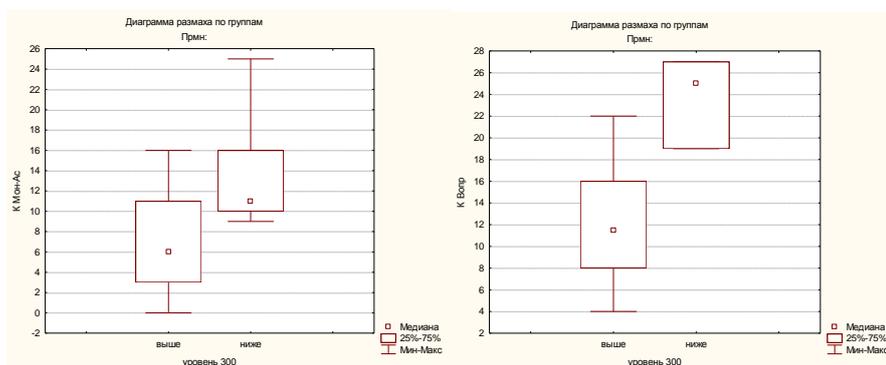


Рисунок 17. Сравнительный анализ уровня депрессии и субъективных признаков вегетативной дисфункции в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНТФ (выше или ниже 300 пг/мл) острого периода ( $p=0,01$ ).

По результатам проспективного исследования пациентов после лечения и в катамнезе можно утверждать, что в случае ушиба головного мозга средней степени тяжести патологические изменения на гуморальном, нейрохимическом уровнях в остром периоде не заканчиваются, а начинают

формироваться. Указанные процессы в большинстве случаев клинически не проявляются очаговой неврологической симптоматикой, а служат «морфологическим основанием» на ультраструктурном нейрохимическом уровне для развития дезинтегративных эмоциональных и когнитивных нарушений в дальнейшем.

Нами выдвинута концепция формирования нейродинамических когнитивных и психовегетативных нарушений при ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, обусловленная молекулярным нейрохимическим дисбалансом нейроиммуотрофических взаимодействий. Согласно данной концепции, серотонин в остром периоде травматического повреждения при УГМ средней степени тяжести сопряжен с противовоспалительными цитокиновыми механизмами защиты головного мозга и процессами выработки нейротрофического фактора головного мозга, направленными на восстановление нейродинамических функций. Полученная в исследовании прямая корреляционная зависимость количественного содержания МНТФ с серотином цереброспинальной жидкости доказывает его нейротрофомиметический эффект. Вследствие этого, в клетке запускаются репаративные процессы, а не апоптоз. Сниженное количество МНТФ способствует развитию нейродинамических когнитивных, эмоциональных, вегетативных нарушений в отдаленном периоде. Применение церебролизина с его нейротрофомиметическим антидепрессантным и анксиолитическим действием способствует нейропротекции в ответ на биохимические и молекулярные каскады вторичных повреждений при ЧМТ. Таким образом, в работе решена крупная проблема неврологии, позволяющая уточнить нейрохимические механизмы формирования когнитивных и эмоциональных нарушений в остром и отдаленном периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести.

## **Выводы.**

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

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

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

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

5. Уровень мозгового нейротрофического фактора крови у пострадавших от черепно-мозговой травмы и здоровых демонстрирует прямую зависимость с количественным содержанием серотонина ликвора, что свидетельствует о нейротрофомиметическом эффекте серотонина.

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

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

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

### **Практические рекомендации.**

1. При черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести на ранних стадиях, несмотря на доминирование симптомов, обусловленных повреждением мозгового вещества, необходимо проводить тестирование психовегетативных, когнитивных нарушений, исследование серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов периферической крови.

2. Для раннего прогнозирования негативной или позитивной установки самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем рекомендовано исследование качества жизни больных ушибом

головного мозга легкой и средней степени тяжести уже в остром периоде по опроснику MOS SF-36.

3. В целях прогнозирования развития когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы следует использовать объективное определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови.

4. Включение препарата церебролизин в комплекс терапии острого периода черепно-мозговой травмы в дозе 10,0 мл в/в струйно в течение 10 дней целесообразно для более быстрого и существенного восстановления функций, а также для профилактики когнитивных и эмоциональных расстройств.

#### **Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

##### **А) в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, патенты РФ:**

1. Селянина Н.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова - 2012. - №5. - С.46-49.
2. Селянина Н.В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на когнитивные функции в остром периоде ушиба головного мозга/Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. - 2012. - №4. - С.46-49.
3. Селянина Н.В. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе острой черепно-мозговой травмы/Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина// Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2013. - №6. - С. 22-27.
4. Селянина Н.В. Клиническое и прогностическое значение гуморального серотонина при черепно-мозговой травме легкой степени тяжести/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова//Клиническая неврология. – 2014. - №3. – С. 7-10.

5. Селянина Н.В. Значение иммуноферментного определения количественного содержания серотонина крови и ликвора в дифференциальной диагностике черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.Ю. Ненашева// Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №5. - С.11-13.
6. Селянина Н.В. Влияние когнитивных расстройств на качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы/Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Медицинский Альманах. - 2011. - №1. - С. 207-210.
7. Селянина, Н.В. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии/ Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина, О.А. Ерошина// Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - №2. - С.122-126.
8. Селянина Н.В. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы. Дальневосточный медицинский журнал/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина. - 2012. - №2. - С.75-78.
9. Селянина Н.В. Оценка и прогнозирование качества жизни больных черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести/ Н.В. Селянина//Вестник Росздравнадзора. - 2012. - №5. - С. 44-46.
10. Селянина Н.В. Прогнозирование развития когнитивных нарушений у больных черепно-мозговой травмой по содержанию мозгового нейротрофического фактора/ Н.В. Селянина// Медицинский альманах. - 2013. - №1. - С. 127-129.
11. Селянина Н.В. Оценка качества жизни пациентов черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести в остром и отдаленном периодах/ Н.В. Селянина// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - №3, часть 2. - С. 32-35.
12. Селянина Н.В. Взаимодействие серотонина и цитокинов в патогенезе ушиба головного мозга/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова //Фундаментальные исследования. - 2013. - №7-3. - С. 638-641.
13. Селянина Н.В. Серотонин периферической крови как маркер церебральных повреждений/ Н.В. Селянина, О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева,

Ю.В. Каракулова, М.А. Окишев// Пермский медицинский журнал. - 2014. - №1. - С.38-43.

14. Селянина Н.В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Доктор.Ру. - 2014. - №6 . - С.29-32.

15. Селянина Н.В. Нейродинамические нарушения при черепно-мозговой травме легкой степени тяжести / Н.В.Селянина, Ю.В. Каракулова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-17545> (дата обращения: 27.02.2015).

16. Патент № 2440581 РФ МПК G01N 33/53 Способ дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга/ Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Ерошина О.А. - заявл. 02.12.10; опубл. - 20.01.12, Бюл. №2.

17. Патент № 2470302 РФ МПК G01N 33/49 А61К 38/16 А61Р 25/28 Способ прогнозирования когнитивных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы/ Каракулова Ю.В., Селянина Н.В. - заявл. 21.09.11; опубл. - 20.12.12. Бюл. №35.

**Б) в других изданиях:**

18. Селянина Н.В. Нейроиммунологические нарушения у больных в остром периоде ушиба головного мозга /Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина// Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2013. - №1. - С. 102-109.

19. Селянина Н.В. Роль гуморального звена серотониновой системы в патогенезе и диагностике черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова//Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - №2, приложение (нервные болезни). - С. 524-527.

20. Селянина Н.В. Значение гуморального серотонина в патогенезе травматического повреждения головного мозга/ Н.В. Селянина, О.А. Ерошина//Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012. - Том 2, выпуск 9. - С.634-365.

21. Селянина Н.В. Изучение серотонина крови у пациентов с ушибом головного мозга в процессе нейропротекторной терапии/ Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина, Н.В. Селянина// Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова, специальный выпуск, сборник статей. - Санкт-Петербург, 2013. - Том 5. - С. 38-40.
22. Selyanina N. Activation of Repair Processes in the Acute Period of Craniocerebral Trauma in Conditions of Neurotrophic Treatment/ N. Selyanina, Y. Karakulova// Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2013. - № 7. - P. 883-886.
23. Selyanina N. V. Involvement of peripheral unit of serotonin energetic system in brain lesions of different types/ U.V. Karakulova, N.V. Selyanina, O.N. Sumlivaya, N.N Vorobyeva, M.A. Okishev// World Applied Sciences Journal. - 2013. - №3. - P. 374-376.
24. Селянина Н.В. Особенности черепно-мозговой травмы, полученной в состоянии алкогольного опьянения/Н.В. Селянина//Материалы 10 съезда неврологов Пермского края, Пермь, 2009.- С. 51-52.
25. Селянина Н.В. Характеристика психовегетативного статуса больных в остром периоде сотрясения головного мозга / О.А. Ерошина, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых. - Пермь, 2010. – С.78-80.
26. Селянина Н.В. Закрытая черепно-мозговая травма: учебно-методическое пособие/ Ю.В. Каракулова, В.М. Ладейщиков, Н.В. Селянина. - Пермь, 2009. - 46 с.
27. Селянина Н.В. Оценка качества жизни больных в остром периоде сотрясения головного мозга/ Н.В. Селянина, О.А. Ерошина, Ю.В. Каракулова// Материалы 9 всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения". - Санкт- Петербург, 2010. - С. 71-72.
28. Селянина Н.В. Качество жизни и психовегетативный статус больных в остром периоде сотрясения головного мозга/ О.А. Ерошина, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Сборник научных трудов научно-практической

конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области «Патогенетические аспекты болезней нервной системы». - Киров: КГМА, 2010. - С.42-44.

29. Селянина Н.В. Исследование гуморального звена серотонинэргической системы крови в остром периоде черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина//Материалы научной сессии Пермской медицинской академии. - Пермь, 2011. - С. 78-79.

30. Селянина Н.В. Влияние церебролизина на показатели когнитивного статуса больных черепно-мозговой травмой в остром периоде/ Н.В. Селянина // Сборник научных трудов республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина. - Пермь, 2011. -С.101-102.

31. Селянина Н.В. Современный взгляд на патогенез и лечение острой черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина//Сборник научных трудов республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина. - Пермь, 2011. - С.38-42.

32. Селянина Н.В. Клиническое значение серотонина сыворотки крови в диагностике черепно-мозговой травмы/Н.В. Селянина, О.А. Ерошина, Ю.В. Каракулова//Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию нейрохирургической службы Кировской областной клинической больницы. - Киров, 2011. - С. 90-93.

33. Селянина Н.В. Оценка эффективности препарата церебролизин в остром периоде черепно-мозговой травмы/ О.А. Ерошина, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Сборник материалов 18 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2011. - С. 310-311.

34. Селянина Н.В. Динамика показателей гуморального серотонина в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии/ Н.В. Селянина, О.А. Ерошина, Ю.В. Каракулова// Российский нейрохирургический журнал, специальный выпуск. - 2011. - Том 3. - С.184.

35. Селянина Н.В. Исследование серотонина сыворотки крови больных в остром периоде черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина, О.А. Ерошина, Ю.В. Каракулова// Материалы III межрегиональной научно-практической конференции. - Омск, 2011.- С.95-97.
36. Селянина Н.В. Применение нейротрофического препарата церебролизин в остром периоде ушиба головного мозга в целях профилактики когнитивных нарушений/Н.В. Селянина//Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». - Москва, 2011.- С.263.
37. Селянина Н.В. Влияние нейротрофической терапии на когнитивные функции в остром периоде ушиба головного мозга/ Н.В. Селянина// Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова, специальный выпуск. - 2012. - Том 4. - С.383-384.
38. Селянина Н.В. Прогнозирование когнитивных нарушений у больных черепно-мозговой травмой/ Н.В. Селянина// Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. - Н.Новгород, 2012. - С. 492-493.
39. Селянина Н.В. Роль маркеров воспаления и серотонина в патогенезе черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. - Киров, 2012. - С.44-49.
40. Селянина Н.В. Количественное содержание серотонина сыворотки крови и ликвора в остром периоде черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Материалы научной сессии ПГМА им.ак. Е.А.Вагнера. - Пермь, 2012. - С.34-36.
41. Селянина Н.В. Ранняя реабилитация когнитивных функций у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести/ Н.В. Селянина// Материалы международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии. - Казань, 2012. - С. 218-219.

42. Селянина Н.В. Изучение мозгового нейротрофического фактора в остром периоде ушиба головного мозга/ Н.В. Селянина// Материалы научной сессии ПГМА им.ак. Е.А.Вагнера, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Я.С.Циммермана. - Пермь, 2013. - С. 92-94.
43. Селянина Н.В. Использование активаторов мозгового нейротрофического фактора в остром периоде черепно-мозговой травмы для профилактики когнитивных нарушений/ Н.В. Селянина//Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова, специальный выпуск, сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2013. - Том 5. - С. 50.
44. Селянина Н.В. Исследование количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в качестве прогноза развития когнитивных нарушений у больных черепно-мозговой травмой/ Н.В. Селянина// Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. - Киров, 2013. - С. 43-46.
45. Селянина Н.В. Прогнозирование риска развития психовегетативных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова// Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях». - Казань, 2014. - С.213-216.
46. Селянина Н.В. Факторы, определяющие развитие когнитивных нарушений после черепно-мозговой травмы/Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова//Материалы XX Международной выставки «Медицина и здоровье», 2014. –Пермь. – с.123-124.
47. Селянина Н.В. Прогностическое значение мозгового нейротрофического фактора у больных ушибом головного мозга/ Н.В. Селянина// Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Конгресс неврологов Урала»/ под ред. Л.И.Волковой, В.А.Широкова. – Екатеринбург, 2014. – С. 83-86.

48. Selyanina N. The neuroprotective therapy influence on the adaptation capability of patients with mild brain injury/ N. Selyanina, O. Eroshina, Y. Karakulova //Book of abstracts, ICRAN-2010. - St-Petersburg, 2010. - P. 101-102.
49. Selyanina N. Humoral serotonin in brain injury patients/ N. Selyanina, O. Eroshina// Conference: 15<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS - 2011. Abstract: A-369-0027-00792.

**Справка о приоритете изобретения:**

№2014150140 от 10.12.2014 г. Способ прогнозирования депрессии у пациентов с ушибом головного мозга в отдаленном периоде/ Селянина Н.В., Каракулова Ю.В.

**Рационализаторское предложение:**

Модификация опросника исследования качества жизни MOS SF-36 для острых состояний/Селянина Н.В., Каракулова Ю.В., Ерошина О.А. -  
Удостоверение на рационализаторское предложение № 2612 от 12.03.13.

**Список сокращений.**

- ГШТ** - госпитальная шкала тревоги
- ГШД** - госпитальная шкала депрессии
- ГЭБ** - гематоэнцефалический барьер
- ЖА** - жизненная активность
- ИБ** - интенсивность боли
- ИЛ -10** - интерлейкин - 10
- ИФА** - иммуноферментный анализ
- КЖ** - качество жизни
- КН** - когнитивные нарушения
- КТ** - компьютерная томография
- МНТФ** - мозговой нейротрофический фактор
- НТФ** - нейротрофические факторы
- ОЗ** - общее здоровье
- ПЗ** - психическое здоровье
- РФ** - ролевое функционирование
- РЭ**- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- САК** - субарахноидальное кровоизлияние
- СГМ** - сотрясение головного мозга
- СФ** - социальное функционирование
- УГМ** - ушиб головного мозга
- УГМЛ** - ушиб головного мозга легкой степени тяжести
- УГМС** - ушиб головного мозга средней степени тяжести
- УКР** - умеренные когнитивные расстройства
- ФНО** - фактор некроза опухоли
- ФРН** - фактор роста нервов
- ФФ** - физическое функционирование
- ЦНС** - центральная нервная система
- ЧМТ** - черепно-мозговая травма
- ШКГ** - Шкала комы Глазго

**ЭХО-ЭС** - ЭХО-энцефалография

**FAB** - батарея лобной дисфункции

**HADS** - госпитальной шкала тревоги и депрессии

**MMSE** - краткая оценочная шкала психического статуса

**NIHSS** - Шкала инсульта Национального института здоровья

**Trk** - тирозинкиназа

