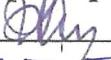


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист психиатр
Департамента здравоохранения
города Москвы,
д.м.н., профессор

 Г.П. Костюк
«12» АВГУСТА 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом
Департамента здравоохранения
города Москвы № 13



«12» АВГУСТА 2025 г.

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ: БИОМАРКЁРЫ И ПОДХОДЫ К
ИХ КОРРЕКЦИИ**

Методические рекомендации № 66

Москва
2025

УДК 616.89

ББК56.14

Н40

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители:

Гехт А. Б. — д.м.н., профессор, директор ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Гуляева Н. В. — д.б.н., главный научный сотрудник ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Зинчук М. С. — к.м.н., заведующий кризисным отделом ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Семеновых Н. С. — научный сотрудник ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Тимохова А. В. — младший научный сотрудник ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Кордонская О. О. — научный сотрудник ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Рецензенты:

Цыганков Борис Дмитриевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО Российского университета медицины.

Басова Анна Яновна — к.м.н., заместитель директора ГБУЗ НПЦПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ.

Неврологические и психиатрические осложнения черепно-мозговой травмы: биомаркёры и подходы к их коррекции: методические рекомендации / составители: А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева, М. С. Зинчук [и др.]. – М.: ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ, 2025. – 27 с.

Методические рекомендации адресованы врачам неврологам, терапевтам, психиатрам и пр., работающим с пациентами с черепно-мозговыми травмами.

Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы: «Неврологические и психиатрические осложнения черепно-мозговой травмы: биомаркёры и подходы к их коррекции».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

ISBN:

©Департамент здравоохранения города Москвы, 2025

©ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, 2025

©Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	10
РЕЗУЛЬТАТЫ	17
РЕКОМЕНДАЦИИ	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
ЛИТЕРАТУРА	25

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Сокращения и обозначения, принятые в настоящих методических рекомендациях:

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

ROC – Receiver operating characteristic

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГС – гемосидероз

Г – глиоз

ИЛ-6 – интерлейкин-6

КТ – компьютерная томография

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СДГ – субдуральная гематома

ФР – фактор(ы) риска

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из главных причин неврологического дефицита и смертности, в том числе у молодых людей [1]. Тяжелые ЧМТ часто приводят к развитию не только «острых», но и отдалённых во времени неблагоприятных последствий, таких как когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства и посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) [2]. Данные исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время не существует как надёжных способов предсказания развития поздних осложнений, так и способов лечения, снижающих вероятность их развития. В частности применение противосудорожных препаратов в остром периоде ЧМТ не снижает вероятность развития ПТЭ [3, 4]. Определение необходимости амбулаторного мониторингования пациентов, находящихся в зоне риска поздних осложнений ЧМТ, позволит проводить раннюю и своевременную оценку риска развития данных состояний, а также раннего назначения необходимого лечения. Кроме того, подробный анализ изменений биохимических показателей у пациентов с ЧМТ, таких как нейротрофические факторы, глюкокортикоиды и интерлейкины, параллельно с клинической картиной осложнений ЧМТ, позволит уточнить механизмы развития последствий травмы.

ЧМТ — актуальная проблема современного здравоохранения. Распространенность ЧМТ в регионах РФ составляет 4–4,5 случая на 1000 населения в год [5]. В частности в Москве, по данным НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, частота встречаемости ЧМТ составляет 1,2–1,4 случая на 1000 человек в год [6]. По тяжести ЧМТ делится на три степени: лёгкую, среднюю и тяжёлую; показано, что степень тяжести определяет вероятность негативных исходов травмы. К первой категории ЧМТ относят сотрясение и ушибы мозга легкой степени; ко второй — ушибы мозга средней степени и подострое сдавление мозга; к третьей — ушибы тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга [7]. Тяжёлая ЧМТ приводит к гибели до 30–50 % пострадавших в возрасте до 40 лет и вызывает

тяжелую инвалидность с частотой 15–20 на 100 000 человек населения в год [8]. Кроме того, сочетанная травма как наиболее опасный вид повреждений характеризуется длительной утратой трудоспособности с высоким уровнем инвалидности и летальностью, в 10 раз превышающей таковую при изолированных повреждениях [9]. В течение первого года после ЧМТ риск развития посттравматической эпилепсии максимален. Приступы развиваются в среднем в течение первых 3 лет, но только в первый год после травмы уже у более чем половины от общего числа пациентов наблюдаются приступы. Общая частота развития посттравматических приступов составляет около 6,5 %, ранних приступов — около 2 % и поздних — около 4,5 % [10]. В проспективном исследовании, проведенном на 647 пациентах, было показано, что риск развития неспровоцированных приступов составлял 10,2 % через 2 года: 8 % для легкой ЧМТ, 24 % для ЧМТ средней степени и 16,8 % для тяжелой ЧМТ (80,3 % от всех приступов развивались в течение первого года) [11]. По данным совместного европейского исследования ЧМТ (CENTER-TBI) в Китае, возраст, балл по шкале ком Глазго, оценка тяжести травмы, зрачковый рефлекс, характеристики КТ (компрессия базальной цистерны и смещение срединной линии ≥ 5 мм), наличие гипоксии, системная гипотензия, высота падения более 500 м были значимо связаны с выживаемостью у пациентов с ЧМТ [12].

ЧМТ является наиболее частой причиной приобретённой структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение первых 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2–7 суток — ранними; они являются острыми приступами, спровоцированными травмой. Приступы, возникшие после 7 суток, называют поздними, их уже считают неспровоцированными эпилептическими приступами, т. е. проявлением ПТЭ [3, 13]. Факторы риска судорожных приступов у пострадавших с ЧМТ: ЧМТ тяжелой степени, угнетение уровня бодрствования до комы (3–8 баллов по ШКГ), хронический алкоголизм в анамнезе, проникающая ЧМТ, наличие вдавленных переломов

череп, внутричерепных гематом, корковых очагов ушиба мозга (преимущественно лобных и височных долей), наличие структурных повреждений, глиозные рубцы, геморрагические и инфекционно-воспалительные осложнения, повторные нейрохирургические вмешательства [14–18]. В проспективном исследовании в течение 2 лет у 783 пациентов риск ПТЭ увеличивался при наличии эвакуации субдуральной или внутримозговой гематомы, тяжёлой травмы, ранних приступов, вдавленного перелома черепа без хирургического лечения, проникающей травмы, париетальной локализации травмы на КТ [19]. Ретроспективное исследование 57 пациентов с ПТЭ при сравнении с 50 пациентами с ЧМТ без развития ПТЭ (кейс-контроль) выявило следующие факторы риска ПТЭ: очаговые неврологические нарушения при первом осмотре, поражения лобных долей, внутримозговое кровоизлияние, диффузные ушибы мозга, длительная посттравматическая амнезия, вдавленные переломы и корково-подкорковые поражения мозга [20]. Ранние приступы являются важным предиктором ПТЭ и значимо увеличивают риск поздних судорожных приступов [21, 19]. Кроме того, в экспериментальных работах показано, что немедленные судорожные приступы у крыс вызывают значимое повышение уровня глюкокортикоидов в крови и опосредуют вторичное повреждение гиппокампа [22]. Непрерывный мониторинг ЭЭГ у пациентов с ЧМТ выявляет высокую частоту ранних эпилептических приступов (33 %) и пароксизмальной быстроволновой активности (26 %) [23]. Однако в крупном исследовании (722 пациента) изменения на ЭЭГ не предсказывали развитие ПТЭ [24]. Доля пациентов с аномалиями ЭЭГ и без них отличалась только через 2 года после ЧМТ, возможно, отражая изменения, связанные непосредственно с ПТЭ; среди пациентов, у которых развилась ПТЭ, в 49 % случаев по крайней мере одна запись ЭЭГ в раннем периоде была нормальной. Показано, что фокальные изменения на ЭЭГ могут служить фактором риска развития ПТЭ только через 1 месяц после травмы [25]. В другом исследовании было отмечено, что ранние спорадические эпилептиформные разряды на ЭЭГ и наличие субдуральной

гематомы независимо предсказывали развитие ПТЭ через 1 год после ЧМТ [26]. Кроме того, показано, что пациенты с ЧМТ имеют множественные сопутствующие заболевания, а также сопутствующее употребление наркотиков или алкоголизм, которые сильно влияют на качество жизни пострадавших [27–30].

Последствия ЧМТ имеют огромную значимость для разных сфер общества и продолжают изучаться. ЧМТ составляет значительную часть глобального бремени травм и вызвана преимущественно падениями и дорожными травмами, по данным Global Burden of Disease Study [31]. В мире проводятся многоцентровые исследования ЧМТ, например: DECRA, RESCUEicp, STITCH(TRAUMA), CRASH, CRASH-2, CAPTAIN, NABIS: НП, Eurotherm3235 [32]. Однако ранее в российской популяции не были детально и комплексно исследованы клинические, нейрофизиологические, инструментальные и биохимические предикторы летального исхода и отдалённых судорожных приступов у пациентов с ЧМТ.

Материалы и методы

Критерии включения: в исследование включены пациенты, поступившие с острой ЧМТ в НИИ скорой медицинской помощи им. Н. В. Склифосовского. Включены пациенты с изолированной ЧМТ или с сочетанной травмой (переломы конечностей и неосложненные переломы ребер) со следующими типами поражения на компьютерной томографии головы (КТ): внутримозговая контузия (любого объёма и локализации); субарахноидальное, внутрижелудочковое, интрапаренхимальное, субдуральное или эпидуральное кровоизлияние (любого объёма и локализации); вдавленный перелом черепа с повреждением твёрдой мозговой оболочки; цистернальная компрессия.

Критерии невключения: сопутствующие злокачественные заболевания, тяжёлая сочетанная травма (переломы костей таза, костей бедер, осложненные

переломы рёбер, повреждение внутренних органов брюшной и грудной полостей), острое кровотечение (тахикардия лежа >100 /мин., повышенная частота дыхания >30 /мин., лежащая или постуральная гипотензия), гипоксия на догоспитальном этапе (низкий уровень — менее 20 мм рт.ст. — на момент поступления), массивная ишемическая травма головного мозга на КТ, беременность, предшествующая ЧМТ с тяжёлым застарелым поражением на КТ/МРТ, с потерей сознания в анамнезе (менее 10 баллов по ШКГ), врождённое поражение головного мозга, приводящее к инвалидности, пациенты с известной эпилепсией до ЧМТ.

Методы исследования: клинические (осмотр невролога с оценкой неврологического статуса, жалоб, наличия непровоцированных приступов; психиатра, с использованием оценки состояния пациента по шкалам), нейрофизиологические (ЭЭГ, оценка патологической и эпилептиформной активности), нейровизуализационные (КТ и МРТ) и биохимические (стандартные биохимические параметры, кортизол, ИЛ-6, нейротрофические факторы).

На первом этапе исследования фиксировались следующие клинические данные: механизм и энергия травмы, оценка по ШКГ, наличие сопутствующих заболеваний, вид оперативного вмешательства (краниотомия / декомпрессионная краниэктомия), осложнения ЧМТ (ликворея, пневмония, синдром полиорганной недостаточности, менингит, менингоэнцефалит, сепсис и др.), оценка по шкале исходов Глазго при выписке и исходы госпитализации. КТ проводилось в день поступления, проанализированы локализация и характер повреждений. ЭЭГ проводилось всем пациентам в остром периоде ЧМТ, длительность определялась клиническими особенностями протекания ЧМТ: пациентам с судорожными приступами и подозрением на БСЭС мониторинг проводили не менее 24 часов. Проанализированы стандартные биохимические показатели, а также уровни

нейротрофических факторов, глюкокортикоидов и интерлейкинов в крови пациентов с острой ЧМТ.

На втором этапе исследования в НПЦ им З. П. Соловьёва проводили обследование, включающее в себя: осмотр невролога, психиатра (в том числе с использованием шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Бека (Beck Depression inventory, BDI), логопеда, нейропсихологическое тестирование, МРТ головного мозга, ЭЭГ (30 мин.), анализ крови (через 1 месяц, через 6 месяцев, через 1 год, через 2 года после ЧМТ) с измерением стандартных биохимических показателей, а также уровней нейротрофических факторов, глюкокортикоидов и интерлейкинов. Опрос пациентов по телефону с уточнением жалоб проводили каждые 6 месяцев.

В качестве ранних предикторов анализировали: демографические характеристики, тяжесть и клинические характеристики травмы, острые осложнения, наличие немедленных и острых приступов, КТ-характеристики травмы, изменения на ЭЭГ и биохимические показатели в остром периоде ЧМТ. В анализ включено более 100 различных предикторов отдалённых последствий ЧМТ. В качестве динамических показателей (не менее 2 измерений за два года наблюдения) оцениваются: жалобы и выявляемые осложнения ЧМТ, поздние судорожные приступы, данные психиатрических шкал, биохимические показатели и количественные показатели ЭЭГ. Исходами ЧМТ считаются: наличие отдалённых судорожных приступов, смерть, возникновение специфических жалоб и осложнений после ЧМТ, наличие психических нарушений, наличие специфических очагов на МРТ и изменений на ЭЭГ.

Используемые шкалы и критерии диагностики

Шкала комы Глазго (ШКГ, Глазго-шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS) — шкала для оценки нарушения сознания и комы у взрослых. [33]. Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию

открывания глаз, речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Таким образом, минимальное количество баллов — 3 (глубокая кома), максимальное — 15 (ясное сознание). В русскоязычной литературе принято использовать сопоставление баллов по шкале комы Глазго с классификацией нарушений сознания А. Н. Коновалова и Т. А. Доброхотовой, созданной в процессе обследования больных с ЧМТ. Выделяют 7 уровней состояния сознания: сознание ясное, оглушение умеренное и глубокое, сопор, кома умеренная, глубокая и терминальная. [34].

- 15 баллов — сознание ясное;
- 14–13 баллов — умеренное оглушение;
- 12–10 баллов — глубокое оглушение;
- 9–8 баллов — сопор;
- 7–6 баллов — умеренная кома;
- 4–5 баллов — глубокая кома;
- 3 балла — терминальная кома.

Шкала FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) разработана в 2005 году в клинике Mayo, представляет собой 17-балльную систему (с потенциальными баллами от 0 до 16). Шкала FOUR оценивает 4 параметра: реакции глаз, двигательные реакции, рефлекс ствола головного мозга и характер дыхания [36].

Глазные реакции (E)

(4) Глаза открыты, слежение и мигание по команде.

(3) Глаза открыты, но нет слежения.

(2) Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет.

(1) Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет.

(0) Глаза остаются закрытыми в ответ на боль.

Двигательные реакции (M)

(4) Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира)..

(3) Локализует боль.

(2) Сгибательный ответ на боль.

(1) Разгибательная поза на боль.

(0) Нет ответа на боль или генерализованный миоклонический эпистатус.

Стволовые рефлексы (B)

(4) Зрачковый и роговичный рефлексы сохранены.

(3) Один зрачок расширен и не реагирует на свет.

(2) Зрачковый **или** роговичный рефлекс отсутствует.

(1) Зрачковый **и** роговичный рефлексы отсутствуют.

(0) Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы.

Дыхательный паттерн (R)

(4) Не интубирован, регулярное дыхание.

(3) Не интубирован, дыхание Чейна — Стокса.

(2) Не интубирован, нерегулярное дыхание.

(1) Сопротивляется аппарату ИВЛ.

(0) Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ.

Максимальное число баллов по шкале FOUR — 16, минимальное — 0.

Интерпретация:

16 — ясное сознание;

15 — умеренное оглушение;

13–14 — глубокое оглушение;

9–12 — сопор;

7–8 — кома I;

1–6 — кома II;

0 — кома III, гибель коры.

Шкала исходов Глазго (ШИГ, англ. Glasgow Outcome Scale, GOS) — шкала, которая позволяет оценить качество жизни пострадавших после черепно-мозговой травмы и других поражений мозга. Также шкалу исходов Глазго используют при оценке эффективности применения того или иного метода лечения. Предложена в 1975 году профессором нейрохирургом из Глазго Б. Дженнетом в журнале *Lancet* [36]. Баллы по ШИГ:

1 — смерть;

2 — вегетативное состояние (сохранён режим сна и бодрствования, гемодинамика и дыхание стабильные, контакт невозможен, отсутствуют произвольные движения, зондовое питание);

3 — глубокая инвалидизация (пациент в сознании, доступен контакту, не может обслуживать себя, за ним необходим постоянный уход);

4 — умеренная инвалидизация (пациент в сознании, самостоятельно себя обслуживает, однако имеющиеся неврологические дефекты не дают возможности продолжать полноценную работу и учёбу);

5 — хорошее восстановление (пациент имеет возможность вернуться к прежней работе, не нуждается в уходе).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) — метод исследования функционального состояния головного мозга, основанный на регистрации его биоэлектрической активности через неповрежденные покровные ткани головы. С развитием КТ и МРТ диагностики роль ЭЭГ в диагностике снизилась, однако она используется для оценки функционального состояния мозга. В остром периоде лёгкой ЧМТ отмечаются нерезкие обратимые отклонения от нормы в форме нерегулярности альфа-ритма. В случае тяжёлой ЧМТ на ЭЭГ отмечаются признаки дисфункции базально-диэнцефальных структур и очаговые проявления с тенденцией к нарастанию.

Лабораторные показатели. В клинической практике анализ крови на интерлейкин 6 используется для оценки тяжести инфекционных процессов. Повышение уровня отмечается также при травмах, ожогах, иммуновоспалительных реакциях [37]. Кортизол — стероидный гормон, образующийся в коре надпочечников. Играет важную роль в обмене веществ, иммунном ответе, а также отвечает за адаптацию к стрессовым реакциям. Секретция кортизола подвержена суточному ритму, варьируясь в широких пределах. В условиях стресса уровень кортизола резко повышается. [38].

Статистический анализ: состоял из четырёх этапов: логистическая регрессия, ROC анализ, подбор оптимального порогового значения для количественных переменных (для качественных и бинарных переменных данный этап анализа пропускаялся), валидация порогового значения при помощи анализа Каплана — Мейера (сравнение проводили с помощью К-выборочного лог-ранк теста гипотезы об идентичности функций

выживаемости, или лог-ранк теста). В качестве исходов были выбраны: летальный исход (любые сроки после травмы) и наличие судорожных приступов (отдельно для приступов в любое время после травмы, острых приступов, в том числе отдельно в первые сутки и за первую неделю, а также для поздних судорожных приступов позднее первой недели после ЧМТ). Площадь под ROC кривой использовали в качестве показателя эффективности ФР: 0,5 обозначает нулевую эффективность предсказания (для случайного предиктора), тогда как 1 соответствует идеальному предиктору.

Результаты

В исследование включен 381 пациент. Основные характеристики выборки представлены в Таблице 1. Отмечается смещение выборки в сторону мужчин, а также преимущественно лёгкой травмы.

Таблица 1. Описание выборки.

Пол	115 женщин, 255 мужчин
Возраст	42,4 ± 0,8
Балл по ШКГ	13,5 ± 0,2
Тяжесть ЧМТ (число пациентов)	208 пациентов — лёгкая ЧМТ, 100 пациентов — средняя ЧМТ, 53 пациента — тяжёлая ЧМТ
Летальный исход	48 человек (13 %)
Острые приступы	29 человек (7,8 %)
Отдалённые приступы	21 человек (8,2 % от наблюдаемых пациентов)

Доли пациентов с летальным исходом и развитием ранних и поздних посттравматических приступов представлены на Рисунок 1. Смертность составляла 13 %, вероятность развития ранних и поздних приступов — по 8 %.

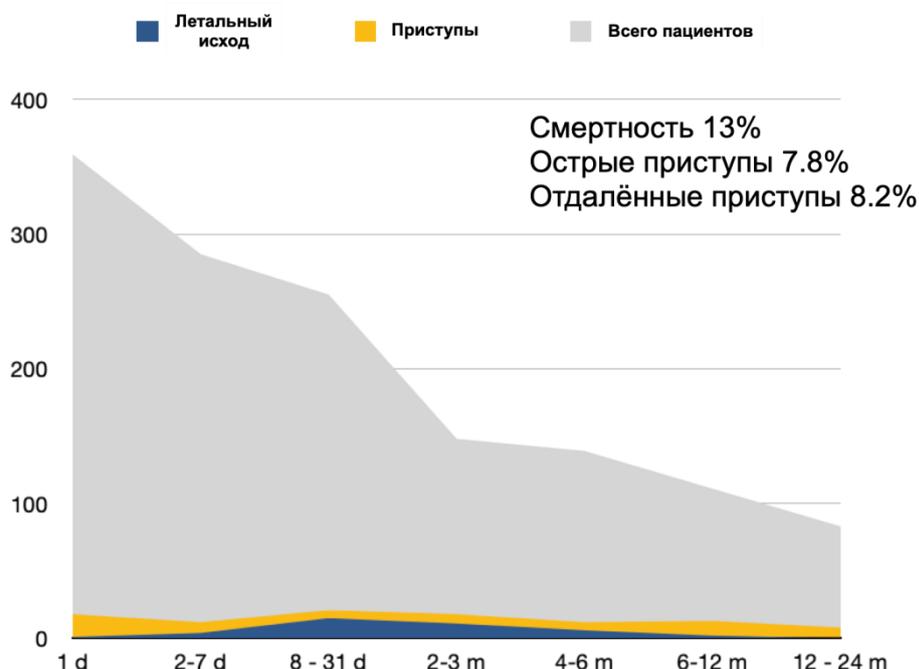


Рисунок 1. Летальный исход и судорожные приступы после ЧМТ. Исследование ранних клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и биохимических изменений у пациентов в остром периоде ЧМТ.

На первом этапе анализа мы отобрали предикторы, для которых сравнение групп выживших и умерших пациентов показало достоверную разницу соответствующим статистическим тестом в зависимости от вида предиктора и распределения (t-тест, тест Манна-Уитни или тест хи-квадрат). Далее мы провели логистическую регрессию с подсчётом чувствительности и специфичности факторов и установлением оптимальных порогов отсечения. Результаты анализа для предикторов летального исхода (ранжированных по показателю AUC) и предикторов поздних судорожных приступов (ранжированных по показателю AUC) представлены в Таблице 2 и 3 соответственно. Подсчитанные и представлены пороговые значения могут

быть использованы в качестве референсных значений для клинических рекомендаций по наблюдению за пациентами с ЧМТ.

Балл ШКГ. Точка отсечения при анализе Каплана — Мейера для балла ШКГ при поступлении равна 14 баллам, что соответствует состоянию умеренного оглушения. (Анализ Каплана — Мейера для выбранного балла по ШКГ демонстрирует достоверные отличия в вероятности выживания у пациентов с баллом равным или большим пороговому и пациентов с баллом ниже порогового (лог-ранк тест) ($AUC = 0,880$) (Рис. 2).

При этом достоверными предикторами летального исхода являлись баллы ШКГ на третьи ($AUC = 0,911$) и седьмые ($AUC = 0,893$) сутки. В данных случаях пороговое значение равно 15 баллам, что соответствует ясному сознанию.

Пороговое значение ШКГ на 21-е сутки оказалось равно 13 баллам ($AUC = 0,925$). Следовательно, балл ШКГ 12 и ниже, соответствующий глубокому оглушению, сопору и коме, является значимыми предиктором летального исхода у пациентов после ЧМТ.

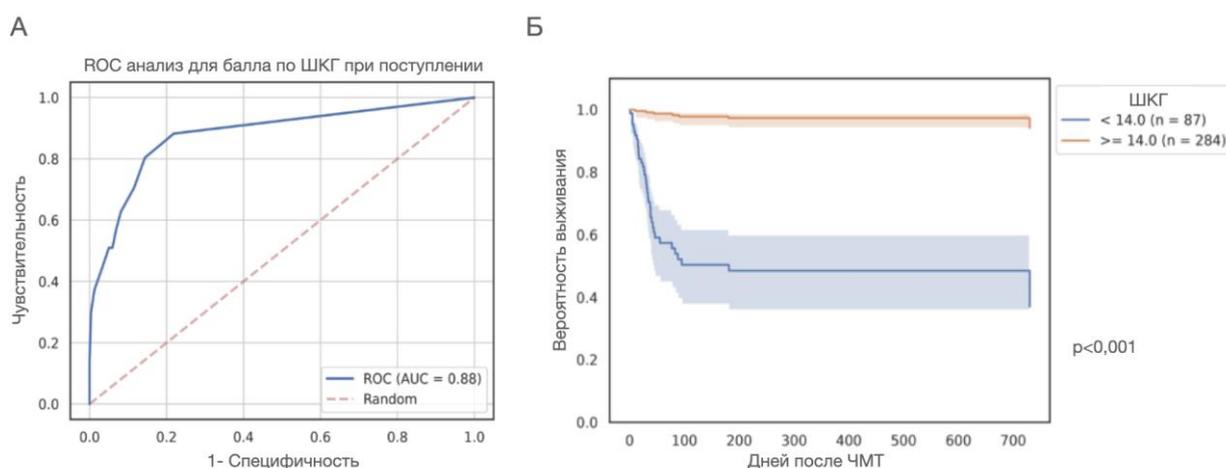


Рисунок 2. ROC анализ (А) и Анализ Каплана — Мейера (Б) для балла по ШКГ при поступлении в качестве предиктора летального исхода после ЧМТ.

Балл по шкале FOUR при поступлении 15 (AUC = 0,845). По нашим расчетам, точка отсечения при анализе Каплана — Мейера равна 15 баллам, что соответствует состоянию умеренного оглушения. Баллы 14 и ниже достоверно предсказывают летальный исход.

ШИГ при выписке. Пороговым значением ШИГ (AUC = 0,950) при выписке являлись 5 баллов, что соответствует хорошему восстановлению.

Показатели ЭЭГ. Достойны внимания отдельные показатели ЭЭГ, достоверно предсказывающие летальный исход. К ним относятся отсутствие основного ритма и переднее-заднего градиента на ЭЭГ (AUC = 0,842 и 0,834 соответственно).

Мы также выявили некоторые биохимические показатели-предикторы летального исхода. По нашим расчётам пороговым значением ИЛ-6 (интерлейкин 6) при поступлении являлся 21,7 пг/мл. При уровнях выше значительно снижалась выживаемость (AUC = 0,962). Также при высоких концентрациях кортизола в крови у пациентов достоверно снижается выживаемость: уровень выше 611,5 нмоль/л для летального исхода может считаться достоверно прогностическим.

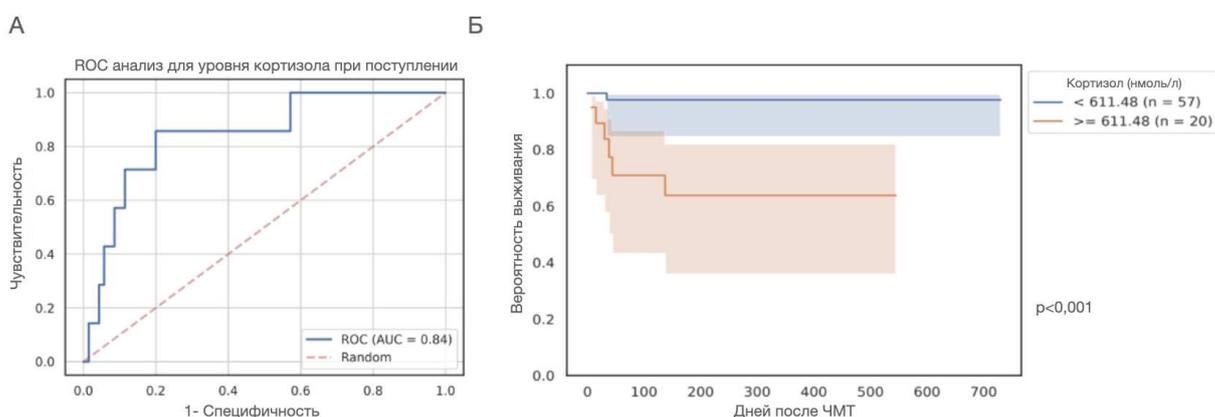


Рисунок 3. ROC анализ (А) и Анализ Каплана — Мейера (Б)

Таблица 2. Достоверные предикторы летального исхода

Показатель	Logistic Regression Score	AUC	Пороговое значение	Каплан-Мейер, лог-ранк тест (p)
ИЛ-6 при поступлении (пг/мл)	0,986	0,962	21,7	p < 0,001
ШИГ	0,967	0,950	5	p < 0,001
ШКГ на 21 сутки	0,904	0,925	13	p < 0,001
ШКГ на 3 сутки	0,919	0,911	15	p < 0,001
ШКГ на 7 сутки	0,927	0,893	15	p < 0,001
ШКГ при поступлении	0,889	0,880	14	p < 0,001
Балл по FOUR при поступлении	0,881	0,845	15	p < 0,001
Кортизол при поступлении (нмоль/л)	0,896	0,845	611,5	p < 0,001
Основной ритм на ЭЭГ	0,853	0,842	Отсутствие	p < 0,001
Передне-задний градиент на ЭЭГ	0,849	0,834	Отсутствие	p < 0,001

Мы также проанализировали предикторы развития поздних судорожных приступов и выявили основные клинические, биохимические и ЭЭГ предикторы поздних приступов (Таблица 3). Наличие асимметрии на ЭЭГ (AUC = 0,738), электрографические приступы в количестве более 1 (AUC =

0,767) и наличие ранних приступов (AUC = 0,700). При высоких значениях кортизола в крови будет также расти вероятность развития приступов: при концентрации выше 731,9 нмоль/л достоверно увеличивается риск поздних судорожных приступов (лог-ранк тест, $p < 0,05$, AUC = 0,845).

Таблица 3. Достоверные предикторы поздних судорожных приступов

Показатель	Logistic Regression Score	AUC	Пороговое значение	Каплан-Мейер, лог-ранк тест (p)
Число приступов в первые сутки	0,960	0,768	Более 1	$p < 0,001$
Электрографические приступы	0,848	0,767	Более 1	$p < 0,001$
Асимметрия на ЭЭГ	0,944	0,738	Наличие	$p < 0,001$

РЕКОМЕНДАЦИИ

Исходя из результатов проведённого исследования, могут быть сформулированы следующие клинические рекомендации по наблюдениям пациентов с острой ЧМТ:

1) На всех этапах оказания медицинской помощи особого наблюдения требуют пациенты с ЧМТ, имеющие следующие показатели — факторы риска летального исхода:

- балл ШКГ при поступлении 13 и ниже;
- балл ШКГ на третьи и седьмые сутки 15 и ниже;
- балл ШКГ на 21-е сутки 13 и ниже;
- балл по шкале FOUR при поступлении 15 и ниже;
- балл ШИГ при выписке 5 и ниже.

2) В остром периоде ЧМТ пациентам может быть рекомендована ЭЭГ для дополнительной оценки риска летального исхода и поздних судорожных приступов, особенно при наличии спровоцированных приступов в остром периоде.

а. Дополнительного наблюдения требуют пациенты с факторами риска поздних судорожных приступов, таких как:

- асимметрия на ЭЭГ;
- электрографические приступы на ЭЭГ;
- ранние эпилептические приступы на 2–7 сутки после ЧМТ.

б. отсутствие основного ритма и передне-заднего градиента на ЭЭГ при поступлении в стационар может являться дополнительным фактором, повышающим риск летального исхода.

3) Пациентам в остром периоде ЧМТ могут быть рекомендованы дополнительные биохимические анализы крови для дополнительной оценки риска летального исхода и поздних судорожных приступов:

- пациенты с уровнем ИЛ-6 (интерлейкин 6) в крови при поступлении выше 21,7 пг/мл имеют повышенный риск летального исхода;
- пациенты с уровнем кортизола в крови при поступлении выше 611,5 нмоль/л имеют повышенный риск летального исхода, а выше 731,9 нмоль/л — и поздних судорожных приступов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЧМТ является одной из актуальных медико-социальных проблем, в связи с её широкой распространённостью и последствиями, включающими в себя инвалидизацию и летальные исходы, нейрокогнитивные и аффективные нарушения, а также развитие посттравматических приступов и ПТЭ. В рамках проспективного исследования были проанализированы предикторы судорожных приступов и летального исхода у пациентов с ЧМТ. Выделены

критерии, достоверно предсказывающие исходы ЧМТ среди оценочных шкал, биохимических показателей и показателей ЭЭГ. Таким образом, пациенты с ЧМТ, удовлетворяющие перечисленным критериям, требуют всестороннего наблюдения на всех этапах оказания медицинской помощи.

Литература

1. Reilly, P. The impact of neurotrauma on society: an international perspective / P. Reilly // *Progress in Brain Research*. — 2007. — P. 3–9.
2. Bramlett, H. M. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // *J. Neurotrauma*. — 2015. — Vol. 32, № 23. — P. 1834–1848.
3. Christensen, J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy / J. Christensen // *Semin. Neurol.* — 2015. — Vol. 35, № 03. — P. 218–222.
4. Piccenna, L. Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions / L. Piccenna, G. Shears, T. J. O'Brien // *Epilepsia Open*. — 2017. — Vol. 2, № 2. — P. 123–144.
5. Крылов, В. В. Лекции по черепно-мозговой травме / В. В. Крылов. — Москва : ОАО «Издательство „Медицина“», 2010.
6. Талыпов, А. Э. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы / А. Э. Талыпов. — Москва, 2015.
7. Лихтерман, Л. Б. Черепно-мозговая травма: справочник поликлинического врача / Л. Б. Лихтерман. — 2013. — С. 53–57.
8. Fleminger, S. Long term outcome after traumatic brain injury / S. Fleminger, J. Ponsford // *BMJ*. — 2005. — Vol. 331, № 7530. — P. 1419.
9. Kaske, S. Quality of life two years after severe trauma: A single centre evaluation / S. Kaske [et al.] // *Injury*. — 2014. — Vol. 45. — P. S100–S105.
10. Hosseini, H. Early and late posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A five-year follow-up survival study / H. Hosseini [et al.] // *Adv. Biomed. Res.* — 2015. — Vol. 4, № 1. — P. 82.
11. Englander, J. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation / J. Englander [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — Vol. 84, № 3 (Suppl. 1). — P. 365–373.
12. Gao, G. Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective, multicentre, longitudinal, observational study

- / G. Gao [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2020. — Vol. 19, № 8. — P. 670–677.
13. Lucke-Wold, B. P. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure / B. P. Lucke-Wold // *Seizure.* — 2015. — Vol. 33. — P. 13–23.
 14. Annegers, J. F. A Population-Based Study of Seizures after Traumatic Brain Injuries / J. F. Annegers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, № 1. — P. 20–24.
 15. Annegers, J. F. The risks of epilepsy after traumatic brain injury / J. F. Annegers, S. P. Coan // *Seizure.* — 2000. — Vol. 9, № 7. — P. 453–457.
 16. DeLorenzo, R. J. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia / R. J. DeLorenzo [et al.] // *Neurology.* — 1996. — Vol. 46, № 4. — P. 1029–1035.
 17. Krylov, V. V. Posttraumatic seizures: a prospective cohort study / V. V. Krylov [et al.] // *Zhurnal Nevrol. i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2018. — Vol. 118. № 10. P. 3.
 18. Крылов, В. В. Эпилептические приступы у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В. В. Крылов, А. Э. Талыпов, Ю. В. Пурас // *Неврологический журнал.* — 2010. — Т. 6.
 19. Temkin, N. R. Risk Factors for Posttraumatic Seizures in Adults / N. R. Temkin // *Epilepsia.* — 2003. — Vol. 44, Suppl. 10. — P. 18–20.
 20. Pohlmann-Eden, B. Predictors and dynamics of posttraumatic epilepsy / B. Pohlmann-Eden, J. Bruckmeir // *Acta Neurol. Scand.* — 1997.
 21. Pagni, C. A. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention / C. A. Pagni, F. Zenga // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2005. — Vol. 93. — P. 27–34.
 22. Komoltsev, I. G. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats / I. G. Komoltsev [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22, № 11. — P. 5883.
 23. Ronne-Engstrom, E. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic

- brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity / E. Ronne-Engstrom, T. Winkler // *Acta Neurol. Scand.* — 2006. — Vol. 114, № 1. — P. 47–53.
24. Jennett, B. EEG Prediction of Post-Traumatic Epilepsy / B. Jennett, J. Sande // *Epilepsia.* — 1975. — Vol. 16, № 2. — P. 251–256.
25. Frey, L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review / L. C. Frey // *Epilepsia.* — 2003. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 11–17.
26. Kim, J. A. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy / J. A. Kim [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2018. — Vol. 83, № 4. — P. 858–862.
27. Kieffer-Kristensen, R. Parental stress and marital relationships among patients with brain injury and their spouses / R. Kieffer-Kristensen, T. W. Teasdale // *NeuroRehabilitation.* — 2011. — Vol. 28, № 4. — P. 321–330.
28. McMillan, T. M. Death rate is increased for at least 7 years after head injury: a prospective study / T. M. McMillan, G. M. Teasdale // *Brain.* — 2007. — Vol. 130, № 10. — P. 2520–2527.
29. McMillan, T. M. Disability in young people and adults after head injury: 12–14 year follow-up of a prospective cohort / T. M. McMillan, G. M. Teasdale, E. Stewart // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83, № 11. — P. 1086–1091.
30. Ponsford, J. The relationship between alcohol and cognitive functioning following traumatic brain injury / J. Ponsford, L. Tweedly, J. Taffe // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2013. — Vol. 35, № 1. — P. 103–112.
31. James, S. L. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / S. L. James [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2019. — Vol. 18, № 1. — P. 56–87.
32. Талыпов, А. Э. Международные многоцентровые исследования по лечению тяжелой черепно-мозговой травмы / А. Э. Талыпов, А. Ю. Кордонский, В. В. Крылов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С.*

- Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 1. — С. 113.
33. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // *The Lancet*. — 1974. — Vol. 2, № 7872. — P. 81–84.
34. Неврология : национальное руководство : в 2 т. / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 471. — 880 с. — ISBN 978-5-9704-4143-5.
35. Wijdicks, E. F. Validation of a new coma scale: The FOUR score / E. F. Wijdicks [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2005. — Vol. 58, № 4. — P. 585–593.
36. Jennett, B. Assessment of outcome after severe brain damage / B. Jennett, M. Bond // *Lancet*. — 1975. — Vol. 1. — P. 480–484.
37. Giacomelli, R. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis / R. Giacomelli [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2019. — Vol. 18, № 1. — P. 93–106.
38. Bell, A. The neuro psycho physiological effects of chronic and excessive stress / A. Bell, K. Ross // *American International Journal of Social Science*. — 2014. — Vol. 3, № 1. — P. 199–213.