

Особенности ведения пациентов с черепно-мозговой травмой

© М.А. ЧУХЛОВИНА¹, А.А. ЧУХЛОВИН²

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Обзор посвящен анализу особенностей патогенеза, диагностики и терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с точки зрения невролога. Рассмотрены механизмы развития повреждения ЦНС, включая нейровоспаление и окислительный стресс, у лиц, переносивших ЧМТ, связь клинических проявлений с тяжестью травмы. Особое внимание уделено описанию таких последствий ЧМТ, как структурная фармакорезистентная эпилепсия и посттравматическое стрессовое расстройство. Приведены данные о том, что реабилитационные мероприятия у пострадавших с ЧМТ затруднены и менее доступны в условиях пандемии COVID-19. Отмечена необходимость включения антиоксиданта/антигипоксанта Мексидола в комплексную терапию ЧМТ. В условиях COVID-19 возрастает роль невролога в оказании помощи пострадавшим с ЧМТ, особенно на амбулаторном этапе, при проведении терапии, медицинской реабилитации.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, окислительный стресс, структурная фармакорезистентная эпилепсия, посттравматическое стрессовое расстройство, инфекция SARS-CoV-2, Мексидол.

Информация об авторе:

Чухловин А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2840-3365>

Автор, ответственный за переписку: Чухловин А.А. — e-mail: dr.chukhlovin@gmail.com

Как цитировать:

Чухловина М.А., Чухловин А.А. Особенности ведения пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):119–125. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091119>

Features of the patient management with traumatic brain injury

© М.А. ЧУХЛОВИНА¹, А.А. ЧУХЛОВИН²

¹Almazov National Medical Research Center, Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia

²Polenov Russian Research Neurosurgical Institute — Branch Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Abstract

The aim of our study was to consider features of pathogenesis, diagnosis and therapy of traumatic brain injury (TBI) from the viewpoint of neurologist. The mechanisms of emerging injury of the central nervous system, including neuro-inflammation and oxidative stress in patients with TBI, and correlations between clinical manifestations and severity of TBI are discussed. Special attention is paid to the description of certain TBI consequences, e.g. structural drug-resistant epilepsy and post-traumatic stress disorder. We provide evidence for difficulties and lesser availability of rehabilitation programs to patients with TBI during COVID-19 pandemics. One should mention a need for administration of Mexidol as the antioxidant/antihypoxant drug into complex therapy of TBI in such patients. In the period of COVID-19 pandemics, the role of neurologist in management of TBI patients still increases, especially, at the outpatient treatment stage, and when carrying out therapy and medical rehabilitation programs.

Keywords: traumatic brain injury, oxidative stress, structural drug-resistant epilepsy, posttraumatic stress disorder, SARS-CoV-2 infection, Mexidol.

Information about the author:

Chukhlovin A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2840-3365>

Corresponding author: Chukhlovin A.A. — e-mail: dr.chukhlovin@gmail.com

To cite this article:

Чухловина М.А., Чухловин А.А. Features of the patient management with traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):119–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091119>

Актуальной проблемой медицины является изучение патогенеза, клинических проявлений, совершенствование диагностики и терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1–3]. Распространенность ЧМТ в России достигает >600 тыс. человек ежегодно, из них большинство составляют лица трудоспособного возраста. Известно, что ЧМТ характеризуется не только широкой распространенностью, но и высокими показателями летальности, инвалидизации, большим медико-социальным значением [3]. Пострадавшие с ЧМТ имеют повышенный риск суицида, развития болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, посттравматической энцефалопатии. ЧМТ является основной причиной структурной эпилепсии [4].

Первыми врачами, к которым обращаются пострадавшие с ЧМТ, обычно являются травматологи и неврологи, именно они работают не только в стационарах, но и в амбулаторной службе здравоохранения. В связи с этим неврологи должны хорошо знать особенности клинических проявлений, диагностики, лечения, реабилитации ЧМТ. Только тогда пострадавшие с ЧМТ, требующие госпитализации, будут быстро направлены в профильное отделение и получат квалифицированную помощь. Клинический опыт показывает, что диагностика ЧМТ на амбулаторном этапе нередко вызывает трудности в связи с наличием у многих пострадавших «светлого промежутка» — временного интервала между получением травмы и развитием клинических проявлений, в течение которого самочувствие остается удовлетворительным, и пациенты отказываются от обследования и госпитализации, не получают адекватной терапии. Сотрясение и ушиб головного мозга у взрослых относят к легкой ЧМТ. Однако в настоящее время сложилось четкое представление о том, что когнитивные и психоэмоциональные нарушения после легкой ЧМТ у части пострадавших остаются недооцененными, они могут наблюдаться в течение недель и месяцев, требуют диагностики и лечения [5].

ЧМТ ведет к нейровоспалению, нейродегенерации, повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, микроваскулярному поражению головного мозга. Особое внимание уделяется нейровоспалению: провоспалительные медиаторы секретируются активированными глиальными клетками (микро- и астроглией), нейронами, локальной популяцией мастоцитов и могут способствовать вторичному повреждению ЦНС после ЧМТ [6]. В частности, нейropsychиатрические проблемы и нейродегенерация могут возникать и длительно сохраняться после травмы. Однако молекулярные механизмы нейроваскулярной патологии при ЧМТ пока неясны. В эксперименте показано, что микроглия имеет определяющее влияние на нейрональный гомеостаз после ЧМТ, особенно в подостром и хроническом периодах. Предполагается, что, увеличивая выработку интерлейкина-1, микроглия может воздействовать на функции нейронов. В кортикальных нейронах после ЧМТ у экспериментальных животных отмечалось снижение активности генов, регулирующих обмен дофамина и синаптогенез. Элиминация клеток микроглии предупреждала развитие посттравматических когнитивных нарушений [7].

В последние годы изменились также и наши представления о функциональной роли астроглии, которая раньше сводилась только к поддержанию структуры и метаболизма головного мозга. Установлено, что астроциты могут воздействовать на синаптические процессы, изменяя эффекты нейротрансмиттеров. Посредством взаимодействий с нейронами астроциты влияют на формирование

нейронных сетей, участвуя в регуляции памяти, сложных поведенческих актах в физиологических условиях и при церебральной патологии [8]. Показана роль астроцитов в организации сетевых структур и образовании нейронастроцитарных комплексов — важного механизма формирования памяти. В эксперименте обнаружено также, что реактивные астроциты A1 могут после ЧМТ вызывать гибель нейронов посредством секреции нейротоксического С3-компонента комплемента [9]. Также показано, что данный цитотоксический эффект может подавляться эстрогенами, что подтверждает роль гендерного фактора в течении и исходах ЧМТ.

Кроме того, известно, что головной мозг имеет собственную ренин-ангиотензиновую систему, играющую важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Эта система регуляции действует в паренхиме головного мозга через рецепторы ангиотензина II типа 1, активируется при ЧМТ и способствует продолженному повреждению мозга [10].

Очевидно, что на исход ЧМТ должны влиять возраст и преморбидное состояние пострадавшего. В связи с этим следует рассмотреть особенности течения ЧМТ в детском возрасте. Прежде всего, причины ЧМТ у детей и подростков отличаются от таковых у взрослых. Ранее нами проводился анализ данных Ленинградского областного бюро судебно-медицинской экспертизы [11]. Установлено, что по обстоятельствам все конфликтные ситуации сводятся к «школьной» травме (7,1%), транспортной травме (37,1%) и бытовым конфликтам (55,8%). Транспортные инциденты в подавляющем большинстве представлены автомобильной травмой (97,2%), среди которой преобладает наезд автомобиля на пешехода (около 70%); примерно 30% составляет травма в салоне автомобиля. В этих случаях, как показывает анализ медицинских документов на этапе амбулаторного наблюдения, выписных эпикризов из стационара, записи об осмотре ребенка часто не отличаются информативностью, нацеленностью врача-невролога на выявление возможных проявлений ЧМТ.

Диагностика переломов костей черепа у детей грудного возраста вызывает особые сложности, так как они могут не иметь в раннем периоде клинических проявлений, обнаруживаться только при рентгенографии черепа. Это обусловлено наличием родничков, подвижностью более тонких костей черепа, эластичностью кровеносных сосудов, незавершенностью миелинизации проводящих путей, специализации корковых функций. У детей 1-го года жизни переломы костей черепа в большинстве случаев протекают при отсутствии неврологической симптоматики, утраты сознания, поэтому краниорентгенографию необходимо производить всем детям с ЧМТ независимо от тяжести состояния ребенка. Особенностью ЧМТ в детском возрасте является нередко отсутствие параллелизма между характером ЧМТ, тяжестью состояния пострадавшего и последствиями травмы [12]. Однако, по современным представлениям, даже легкая ЧМТ у детей и подростков (сотрясение мозга) не является полностью обратимым явлением, а должна рассматриваться как предиктор развития психопатологических расстройств, включающих тревожные, депрессивные состояния и нарушение контроля эмоций, поведения [13].

Кроме того, в эксперименте установлено, что стресс в раннем возрасте ухудшает исход ЧМТ, способствует длительным когнитивным нарушениям, стойкому повыше-

нию кортикостерона в крови [14]. Поэтому исследование стрессорных воздействий в анамнезе, а также потенциальных, пока малоизученных генетических факторов, возможно, влияющих на исход, будет способствовать пониманию причин развития последствий ЧМТ и персонализированному подходу к терапии.

Тяжелая ЧМТ сразу вызывает механическое повреждение клеток головного мозга и сосудов, которое запускает каскад событий, включающий, прежде всего, нейровоспаление и выраженный окислительный стресс. При проведении сравнительного анализа показателей крови у пациентов с сочетанной ЧМТ в 1-е сутки госпитализации была выявлена активация перекисного окисления липидов [15]. Считают, что ингибиторы ферментов, генерирующих свободные радикалы кислорода (NADPH-оксигеназа, миелопероксидазы, циклооксигеназы), могут предупреждать развитие посттравматической эпилепсии и других последствий ЧМТ [16]. В связи с этим особый интерес представляет лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), механизм действия которого обусловлен антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротекторными эффектами [17]. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, соотношение липид—белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), нейрорецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Действительно, данные хемилюминесцентного анализа у пациентов с сочетанной ЧМТ на фоне применения Мексидола свидетельствуют в пользу снижения активности свободнорадикального окисления в ЦНС [15]. Положительный эффект Мексидола в отношении окислительного стресса и течения ЧМТ показан при обследовании и лечении 114 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 55 лет [18]. При включении Мексидола в состав комплексной терапии в дозе 1200 мг/сут в течение 7—10 сут уменьшалась интенсивность процессов липопероксидации, сохранялась на достаточном уровне мощность системы антиоксидантной защиты клетки, отмечено более раннее разрешение посттравматической энцефалопатии и восстановление сознания. На фоне лечения Мексидолом отмечены более благоприятное течение раннего посттравматического периода, уменьшение осложнений: синдрома острого повреждения легких, ДВС-синдрома, острой сердечно-сосудистой недостаточности и пневмонии. Отмечена хорошая переносимость Мексидола даже при таких больших дозах, как 1200 мг/сут. В настоящее время Мексидол широко применяется в неврологии. Клинические исследования свидетельствуют, что мексидол обладает выраженным дозозависимым эффектом. Длительная последовательная схема применения препарата: 500—1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 сут с переходом на таблетированную форму по 750 мг/сут в течение 60 сут наиболее эффективна в комплексной терапии ишемических заболеваний головного мозга, сосудистой хирургии, при нейродегенеративной патологии, нейропсихологических и вегетативных расстройствах [19]. Мексидол обладает благо-

приятным профилем безопасности и переносимости, что связывают со слабовыраженным воздействием на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы, меньшей степенью взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами моноаминооксидазой и цитохромами P450. Следует отметить, что использование последовательной терапии Мексидолом: сначала внутривенно или внутримышечно в течение 15 дней, с последующим переходом на таблетки Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес показано и пострадавшим с ЧМТ. Установлено, что из нейропротекторов в практике бригад скорой медицинской помощи наиболее часто применяется именно Мексидол [20]. В комплексе интенсивной терапии церебральных катастроф уже на догоспитальном этапе мексидол оказывает выраженный положительный клинический эффект: у большинства пациентов наблюдаются улучшение общемозговой симптоматики, купирование судорог. Считают, что окислительный стресс и нейровоспаление способствуют посттравматическому эпилептогенезу. У больных эпилепсией выявлен высокий уровень маркеров перекисного окисления липидов при низкой активности антиоксидантной системы защиты. Показано, что степень выраженности окислительного стресса значительно выше у больных эпилепсией с ассоциированными психическими расстройствами и при рефрактерной эпилепсии [21].

В Российской Федерации ЧМТ является главной причиной развития эпилепсии [22]. В Финляндии в отделении интенсивной терапии у детей с ЧМТ эпилептические приступы выявлялись в 20% случаев. Факторами риска их развития были возраст, наличие облитерации супраселлярных цистерн, тяжесть ЧМТ: суммарный балл по шкале комы Глазго колебался от 9 до 12 [23]. В Дании у 22% взрослых, перенесших ЧМТ, в дальнейшем была диагностирована структурная эпилепсия [24].

Если применение Мексидола при эпилепсии у взрослых пациентов достаточно обосновано, то при эпилепсии в детском возрасте этот препарат также широко используют, хотя и вне показаний, официально обозначенных в инструкции, как и целый ряд других ноотропных лекарственных средств [25].

В диагностике ЧМТ и ее последствий важнейшая роль отводится современным методам нейровизуализации: КТ и МРТ головного мозга, позволяющим выявлять патологические изменения в ЦНС, позитронно-эмиссионной томографии. По сравнению со здоровыми, у лиц, пострадавших от тяжелой ЧМТ, наблюдавшихся в течение 9 лет, в хронической стадии выявлены нейродегенеративные изменения, в основном в белом веществе головного мозга [26]. В клинической практике применяется классификация, основанная на локализации и уровне повреждения мозга по результатам МРТ [27]. Установлено, что данные, полученные с использованием МРТ, статистически тесно коррелируют с оценкой состояния пациентов по шкале комы Глазго, с исходами травмы по шкале Глазго, а в группе пациентов в коме — с ее длительностью. Показана прогностическая значимость метода водородной МРТ спектроскопии (МРС) у пациентов в вегетативном состоянии [28].

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга позволяет оценить гликолиз, отложения бета-амиоида и тау-белка у пострадавших с ЧМТ и при хронической посттравматической энцефалопатии [29]. Однако электрофизиологические корреляты посттравматического эпилептогенеза остаются недостаточно изученными. Без ис-

пользования электроэнцефалографических методов трудно отличить клеточные повреждения, вызывающие эпилептические приступы, от компенсаторных, репаративных процессов в ткани головного мозга [30]. Высокая частота бессудорожных эпилептических приступов, периодичность эпилептиформной активности требуют проведения электроэнцефалографического мониторинга у пострадавших с ЧМТ [31]. Терапия посттравматической эпилепсии также невозможна без контроля эпилептиформной активности. В настоящее время индекс эпилептиформной активности применяется как показатель эффективности и переносимости лечения препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с генерализованной и фокальной эпилепсией [32]. Однако, несмотря на широкий спектр современных противосудорожных препаратов, применяемых у пациентов с посттравматической эпилепсией, $\frac{1}{3}$ таких больных имеют фармакорезистентную структурную эпилепсию [30]. В таких случаях показано нейрохирургическое вмешательство. Хирургическое лечение эпилепсии дает возможность ремиссии у 30—40% пациентов со структурной эпилепсией, когда медикаментозная терапия неэффективна [33]. Лучшие исходы оперативного лечения отмечают при совпадении клинко-электроэнцефалографических данных с локализацией структурного повреждения на МРТ. Для определения локализации эпилептогенного очага рекомендуется использовать нейрофизиологические методы. К сожалению, в настоящее время не выработан единый, доказательно обоснованный алгоритм пред-, интра- и постоперационного обследования пациентов со структурной фармакорезистентной эпилепсией. Создание такого алгоритма возможно только совместными усилиями неврологов, нейрохирургов, патофизиологов, специалистов по функциональной диагностике. Среди последствий ЧМТ наряду со структурной эпилепсией рассматривают и посттравматические психические дисфункции [34].

Установлено, что среди лиц с легкой ЧМТ в США в 20—40% случаев выявляется посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), пострадавшие имеют когнитивные нарушения: снижение внимания, памяти, трудности обучения [35]. Ранее нами были обследованы 34 пациента молодого возраста с ПТСР, перенесшие ушиб головного мозга легкой степени в сроки 3—5 мес после травмы, до лечения и после курса Мексидола [36]. Пациенты получали Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед. До лечения суммарный балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) у пациентов по сравнению с практически здоровыми лицами был статистически значимо снижен, колебался от 24 до 29 (медиана — 26). Тревожное состояние развивалось по данным шкалы Кови у 23 больных с ПТСР, у 11 — выявлялись только симптомы тревоги. Оценка уровня мотивации пациентов к улучшению собственного состояния согласно «Опроснику восстановления локуса контроля» оказалась статистически значимо сниженной, не достигая величин, характерных для здоровых лиц. После курса терапии Мексидолом наблюдалось увеличение суммарного балла по КШОПС по сравнению с показателями до терапии, что свидетельствовало об улучшении когнитивных функций, оставаясь, однако, более низкими, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,05$). По шкале Кови для оценки тревоги было выявлено достоверное улучшение: только у 12 пациентов сохранялось тревожное состояние, при меньшей его выраженности ($p < 0,01$). Уровень мотивации

к контролю над болезнью достиг у 56% обследованных пациентов значений, характерных для практически здоровых людей. Таким образом, был показан терапевтический эффект Мексидола при последствиях ЧМТ.

Наши результаты согласуются с данными о роли окислительного стресса и нейровоспаления в патогенезе ПТСР [37]. Следует согласиться с мнением о том, что терапия постстрессовых расстройств является длительным и комплексным процессом, включая фармакотерапию, психотерапию, психосоциальные вмешательства [38]. Механизмы развития ПТСР у пострадавших с ЧМТ остаются недостаточно изученными. Как известно, в развитии реакции организма на стресс наиболее активно участвуют префронтальная кора, гиппокамп, миндалевидное ядро. По данным МРТ-обследования, проведенного спустя 2 нед после ЧМТ, уменьшение объемов вещества островка, верхней фронтальной коры, ростральных и каудальных отделов цингулярной извилины было прогностическим признаком развития ПТСР спустя 3 мес после травмы [39].

Одним из последствий ЧМТ является развитие когнитивного дефицита. Такие пациенты часто обращаются к неврологу, прежде всего, с жалобами на ухудшение памяти. При обследовании пациентов с ЧМТ было установлено, что независимыми факторами риска развития посттравматической амнезии оказались возраст, патологические изменения на КТ головного мозга (травматические геморагии в лобных и височных областях, переломы основания черепа), антикоагулянтная терапия и эпилептические приступы [40]. Женщины с легкой ЧМТ выполняли лучше когнитивные тесты, чем мужчины; когнитивные расстройства были более выражены у двуязычных лиц; поражение правой лобной доли ассоциировано с худшим пониманием устной и письменной речи, травма затылочной доли сопровождалась нарушением выполнения теста называния противоположных по значению слов [41].

Развитие деменции после ЧМТ определяется не только тяжестью травмы, локализацией, но и продолжительностью ее воздействия, наличием повторных травм. Известно, что посттравматические когнитивные нарушения часто сопровождаются тревожными, депрессивными состояниями, поведенческими расстройствами. В связи с этим необходима ранняя диагностика когнитивных и эмоциональных нарушений у пострадавших с ЧМТ для проведения своевременной адекватной терапии. Одним из важнейших патогенетических звеньев развития когнитивных нарушений при ЧМТ является центральный холинергический дефицит. Включение в комплексную терапию пациентов с последствиями легкой ЧМТ наряду с мексидолом и витаминами группы В лекарственных препаратов, воздействующих на холинергический профиль (ипидакрин, холина альфосцерата), сопровождалось отчетливой положительной динамикой в сфере когнитивных нарушений в виде улучшения результатов тестирования по КШОПС, а также значимым снижением тревожности по шкале тревоги Гамильтона [42]. Необходимо отметить, что терапия, направленная на улучшение зрения и купирование вестибулярных расстройств у пострадавших от ЧМТ, также способствует уменьшению когнитивного дефицита [43]. Доказано, что сочетанное применение нейропсихологических, медикаментозных и физиотерапевтических методик позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения когнитивных нарушений у пациентов с нейротравматической патологией [44].

В настоящее время возникают вопросы, связанные с особенностями диагностики и лечения ЧМТ в условиях пандемии COVID-19. Это обусловлено, прежде всего, тем, что эта коронавирусная инфекция поражает нервную систему [45, 46]. С одной стороны, введение ограничительных мер привело к снижению количества случаев ЧМТ, особенно обусловленных спортивной травмой, уменьшению обращений по поводу легкой ЧМТ, что связывают и с боязнью инфицирования коронавирусом [47]. С другой стороны, отмечается, что меньшая обращаемость пострадавших с ЧМТ в медицинские учреждения ухудшает диагностику и лечение повреждений ЦНС. В условиях пандемии COVID-19 значительно снизились возможности проведения реабилитационных мероприятий [48, 49]. Особого внимания требуют пациенты, у которых ЧМТ возникла на фоне текущей коронавирусной

инфекции. У таких пострадавших с ЧМТ с присущими ей окислительным стрессом и нейровоспалением нередко развиваются респираторный дистресс-синдром с частым вовлечением в патологический процесс ЦНС, полиорганная недостаточность.

Таким образом, представленные данные о патогенезе ЧМТ и фармакологических эффектах нейроцитопротекторных препаратов с мультимодальным механизмом действия (например, Мексидола) подтверждают целесообразность их применения в клинической практике. В условиях COVID-19 возрастает роль невролога в оказании помощи пострадавшим с ЧМТ, особенно на амбулаторном этапе и при проведении терапии, медицинской реабилитации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Боголепова А.Н., Левин О. С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115-122. Bogolepova AN, Levin OS. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):115-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004115>
- Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полупан А.А., Ошоров А.В., Потапов А.А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2020;16(1):27-34. Baranich AI, Sychev AA, Savin IA, Polupan AA, Oshorov AV, Potapov AA. Coagulopathy in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2020;16(1):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>
- Помников В.Г., Токарева Д.В., Старобина Е.М., Демина Э.Н. *Травматическое поражение головного мозга*. В кн.: *Реабилитация инвалидов. Национальное руководство*. Под ред. Пономаренко Г.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. Pomnikov VG, Tokareva DV, Starobina EM, Demina EN. Traumatic brain injury. In: *Rehabilitation Of Disabled People*. National Guide edited by Ponomarenko G.N. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
- VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism*. 2019;100S:153943. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.007>
- Linsl L. Traumatic brain injury: psychological sequelae are often underestimated. *Unfallchirurg*. 2021;124(1):26-33. <https://doi.org/10.1007/s00113-020-00889-1>
- Kempuraj D, Ahmed ME, Selvakumar GP, Thangavel R, Raikwar SP, Zaheer SA, Iyer SS, Govindarajan R, Nattannmai Chandrasekaran P, Burton C, James D, Zaheer A. Acute traumatic brain injury-induced neuroinflammatory response and neurovascular disorders in the brain. *Neurotox Res*. 2021;39(2):359-368. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00288-9>
- Witcher KG, Bray CE, Chunchai T, Zhao F, O'Neil SM, Gordillo AJ, Campbell WA, McKim DB, Liu X, Dziabis JE, Quan N, Eiferman DS, Fischer AJ, Kokiko-Cochran ON, Askwith C, Godbout JP. Traumatic brain injury causes chronic cortical inflammation and neuronal dysfunction mediated by microglia. *J Neurosci*. 2021;41(7):1597-1616. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2469-20.2020>
- Гомазков О.А. Астроциты как компоненты регуляции высших функций мозга. *Нейрохимия*. 2019;36(4):267-274. Gomazkov OA Astrocytes as the elements of the regulation of higher brain functions. *Neurochemical Journal*. 2019;36(4):267-274. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1027813319030075>
- Wang J, Hou Y, Zhang L, Liu M, Zhao J, Zhang Z, Ma Y, Hou W. Estrogen attenuates traumatic brain injury by inhibiting the activation of microglia and astrocyte-mediated neuroinflammatory responses. *Mol Neurobiol*. 2021;58(3):1052-1061. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02171-2>
- Vadhan JD, Speth RC. The role of the brain renin-angiotensin system (RAS) in mild traumatic brain injury (TBI). *Pharmacol Ther*. 2021;218:107684. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107684>
- Тимченко Г.П., Чухловина М.Л., Бинат Г.Н. Особенности судебно-медицинской дифференциальной диагностики черепно-мозговой травмы у детей. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2006;49(2):8-12. Timchenko GP, Chukhlovina ML, Binat GN. Forensic medical differential diagnosis of craniocerebral trauma in children. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2006;49(2):8-12. (In Russ.). eLIBRARY ID: 33180490.
- Чухловина М.Л. Особенности диагностики черепно-мозговой травмы в детском возрасте. *Педиатрия*. 2013;4(4):56-60. Chukhlovina ML. Diagnostic features of traumatic brain injury in childhood. *Pediatr*. 2013;4(4):56-60. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21399694.
- McCormick BF, Connolly EJ, Nelson DV. Mild traumatic brain injury as a predictor of classes of youth internalizing and externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021;52(1):166-178. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-00992-9>
- Sanchez CM, Titus DJ, Wilson NM, Freund JE, Atkins CM. Early life stress exacerbates outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2021;38(5):555-565. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7267>
- Савицкая И.Б., Никонов В.В., Чернов А.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В. Эффективность препарата «мексидол» у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Вестник интенсивной терапии*. 2012;3:23-31. Savitskaya IB, Nikonov VV, Chernov AV, Pavlenko AY, Beletskiy AB. Drug mexidol effectiveness in patients with concomitant traumatic brain injury. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2012;3:23-31. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20359608.
- Eastman CL, D'Ambrosio R, Ganesh T. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2020;172:107907. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107907>
- Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in a pilot study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>
- Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме. *Журнал им. Н.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2013;2:36-40. Govorova NV. Oxidative stress and its pharmacological correction by mexidol in traumatic brain injury. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2013;2:36-40. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20160292.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической

- ческой практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):97-107.
- Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Pepelyaev EG, Semenov VA, Nazarenko AG. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10):97-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810197>
20. Радускевич В.Л., Окуневский А.И. Нейропротекция при церебральных катастрофах на этапе оказания скорой медицинской помощи. *Медицинский алфавит*. 2017;3(29):11-15.
Radushkevich VL, Okunevsky AI. Neuroprotection of cerebral accidents in ambulance phase. *Medical Alphabet*. 2017;3(29):11-15. (In Russ.). Elibrary ID:30674818.
 21. Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):97-101.
Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oxidative stress in epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(1):97-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910197>
 22. Guekht A, Hauser W.A., Milchakova L, Churillan Y., Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010;92(2-3):209-218.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011>
 23. Mikkonen ED, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Laitio R, Hoppu S, Ala-Kokko T, Karppinen A, Raj R. Posttraumatic epilepsy in intensive care unit-treated pediatric traumatic brain injury patients. *Epilepsia*. 2020;61(4):693-701.
<https://doi.org/10.1111/epi.16483>
 24. Lolk K, Dreier JW, Christensen. Repeated traumatic brain injury and risk of epilepsy: a Danish nationwide cohort study. *J. Brain*. 2021;awaa448.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa448>
 25. Батышева Т.Т., Квасова О.В., Быкова О.В., Платонова А.Н., Климов Ю.А., Глазкова С.В. и др. Роль нейротрофической терапии в практике детского невролога. М. 2015.
Batyshcheva TT, Kvasova OV, Bykova OV, Platonova AN, Klimov YuA, Glazkova SV i dr. *Role of neurotrophic therapy in pediatric neurology practice*. М. 2015. (In Russ.).
 26. Tomaiuolo F, Cerasa A, Lerch JP, Bivona U, Carlesimo GA, Ciurli P, Raffa G, Quattropiani MC, Germano A, Caltagirone C, Formisano R, Nigro S. Brain neurodegeneration in the chronic stage of the survivors from severe non-missile traumatic brain injury: a voxel-based morphometry within-group at one versus nine years from a head injury. *J Neurotrauma*. 2021;38(2):283-290.
<https://doi.org/10.1089/neu.2020.7203>
 27. Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Александрова Е.В., Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;84(4):5-16.
Potapov AA, Danilov GV, Sychev AA, Zakharova NE, Pronin IN, Savin IA, Oshorov AV, Polupan AA, Aleksandrova EV, Strunina YuV, Likhtherman LB, Okhlopov VA, Latyshev YaA, Chelushkin DM, Baranich AI, Kravchuk AD. Clinical and MRI predictors of coma duration, intensive care and outcome of traumatic brain injury. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2020;84(4):5-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro2020840415>
 28. Кондратьева Е.А., Димент С.В., Кондратьев С.А., Иванова Н.Е., Букиева Т.А., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е., Кондратьев А.Н., Лоренс С. Прогнозирование восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии с применением метода водородной магнитно-резонансной спектроскопии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):7-14.
Kondratyeva EA, Diment SV, Kondratyev SA, Ivanova NE, Bukkieva TA, Efimtsev AYU, Trufanov GE, Kondratyev AN, Laurens S. Magnetic resonance spectroscopy data in the prognosis of consciousness recovery in patients with vegetative state. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191017>
 29. Ayubcha C, Revheim ME, Newberg A, Moghbel M, Rojulpote C, Werner TJ, Alavi A. A critical review of radiotracers in the positron emission tomography imaging of traumatic brain injury: FDG, tau, and amyloid imaging in mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):623-641.
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04926-4>
 30. Irimia AJ, Van Horn JD. Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2015;22(4):627-631.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.09.019>
 31. Zimmermann LL, Girgis F. Treatment options for posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):580-586.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000505>
 32. Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н., Пушкарь Т.Н., Орлова А.С. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):35-43.
Karlov VA, Kozhokaru AB, Vlasov PN, Pushkar TN, Orlova AS. Dynamics of epileptiform activity. Efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(7):35-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007135>
 33. Rugg-Gunn F, Misserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020;20(1):4-14.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002192>
 34. Лихтерман Л.Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2019;21(1):83-89.
Likhtherman LB. Doctrine of head injury sequelae. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2019;21(1):83-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-1-83-89>
 35. Reid MW, Cooper DB, Lu LL, Iverson GL, Jan E, Kennedy JE. Adversity and resilience are associated with outcome after mild traumatic brain injury in military service members. *Neurotrauma*. 2018;35(10):1146-1155.
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5424>
 36. Чухловина М.Л. Особенности диагностики и лечения посттравматического стрессового расстройства у лиц, перенесших легкую черепно-мозговую травму. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2011;3(1):53-55.
Chukhlovina ML. Contemporary aspects of diagnostics and treatment of posttraumatic stress disorder in patients with brain injury. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor A.L. Polenov*. 2011;3(1):53-55 (In Russ.). eLIBRARY ID: 17071129.
 37. Miller MW, Lin AP, Wolf EJ, Miller DR. Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(2):57-69.
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000167>
 38. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Боевой стресс и органическое поражение головного мозга: вариант динамики посттравматического стрессового расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):19-27.
Sukiasyan SG, Tadevosyan MYa. Combat stress and organic brain injury: type of the dynamics of posttraumatic stress disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(9):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009119>
 39. Stein MB, Yuh E, Jain S, Okonkwo DO, Mac Donald CL, Levin H, Giacino JT, Dikmen S, Vassar MJ, Diaz-Arrastia R, Robertson CS, Nelson LD, McCreary M, Sun X, Temkin N, Taylor SR, Markowitz AJ, Manley GT, Mukherjee P. Smaller regional brain volumes predict posttraumatic stress disorder at 3 months after mild traumatic brain injury. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(3):352-359.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.008>
 40. Fotakopoulos G, Makris D, Tsianaka E, Kotlia P, Karakitsios P, Gatos C, Tzannis A, Fountas K. The value of the identification of predisposing factors for post-traumatic amnesia in management of mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(5):563-568.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1432075>
 41. LeBlanc J, Seresova A, Laberge-Poirier A, Tabet S, Alturki AY, Feyz M, de Guise E. Cognitive-communication performance following mild traumatic brain injury: Influence of sex, age, education, site of lesion and bilingualism. *Int J Lang Commun Disord*. 2021;56(1):130-144.
<https://doi.org/10.1111/1460-6984.12589>
 42. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Воробьева М.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С. Холинергический профиль как мишень рациональной терапии заболеваний и травм центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):31-38.
Litvinenko IV, Zhivolupov SA, Samartsev IN, Kravchuk AYU, Vorobyova MN, Yakovlev EV, Butakova YuS. Cholinergic profile as a target of rational therapy of central nervous system disease and injuries. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(2):31-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002131>
 43. Barton JJS, Ranalli PJ. Vision therapy: Occlusion, prisms, filters, and vestibular exercises for mild traumatic brain injury. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(2):346-353.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.08.001>
 44. Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М., Поспелова М.Л., Лепехина А.С. Нейрореабилитация при когнитивных нарушениях у па-

- циентов с нейрохирургической патологией головного мозга. *Трансляционная медицина*. 2020;7(3):5-13.
- Ivanova NE, Efimova MYu, Alekseeva TM, Pospelova ML, Lepekhina AS. Neurorehabilitation in cognitive disorders in patients with neurosurgical pathology of brain. *Translational Medicine*. 2020;7(3):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13>
45. Гусев Е.И., Мартынов М. Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лаш Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7-16. Gusev EI, Martynov MYu., Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NYu, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012061716>
46. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д., Исабекова П.Ш., Алексеева Т.М. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Трансляционная медицина*. 2020;7(3):21-29. Ternovyykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, Isabekova PS, Alekseeva TM. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. *Translational Medicine*. 2020;7(3):21-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/23114495-2020-7-3-21-29>
47. van Aert GJJ, van der Laan L, Boonman-de Winter IJM, Berende CAS, de Groot H GW, van Hensbroek PB, Schormans PMJ, Winkes MB, Vos DI. Effect of the COVID-19 pandemic during the first lockdown in the Netherlands on the number of trauma-related admissions, trauma severity and treatment: the results of a retrospective cohort study in a level 2 trauma centre. *BMJ Open*. 2021;11(2):e045015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045015>
48. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С., Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н., Даминов В.Д., Васенина Е.Е., Гуркина М.В. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):81-87. Ivanova GE, Melnikova EV, Levin OS, Khatkova SE, Khasanova DR, Yanishevsky SN, Daminov VD, Vasenina EE, Gurkina MV. Current issues in the rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). Resolution of the council of experts. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201208281-87>
49. Boldrini P, Bernetti A, Fiore P; SIMFER Executive Committee, SIMFER Committee for International Affairs. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(3):316-318. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06256-5>

Поступила 16.08.2021

Received 16.08.2021

Принята к печати 16.08.2021

Accepted 16.08.2021