

Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование)

И.Н.Самарцев^{✉1}, С.А.Живолупов¹, Е.В.Яковлев², М.С.Паршин³, П.Ю.Соседов¹, Н.А.Рашидов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

²АО «Медицинский центр «Адмиралтейские верфи». 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126;

³СПб ГБУЗ «Городская больница №26». 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

✉ alpinaigor@mail.ru

В основе клинических проявлений легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) лежит асинапсия, возникающая вследствие воздействия инерционно-го и ударного ускорений на нейросети. Прогноз функционального восстановления (в течение 1–2 нед) у подавляющего большинства пациентов достаточно благоприятный, однако у части пострадавших могут отмечаться более длительные нарушения, которые относят к постконтузионному синдрому (ПКС).

Цель настоящего открытого наблюдательного исследования – оценка эффективности применения препарата ипидакрина (Ипигрикс®) для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

Материалы и методы. Пациенты (n=108) с ЛЧМТ были разделены на 2 группы. Терапия основной группы (n=60) включала базовую схему (покой, дегидратационная терапия, а также ряд препаратов по требованию: нестероидные противовоспалительные средства, антиэметические препараты, анксиолитики) и антихолинэстеразный препарат Ипигрикс®. Терапия контрольной группы (n=48) ограничивалась базовой схемой. Общая длительность периода наблюдения составила 30 дней. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа шкалы оценки ПКС (Post-Concussion Symptom Scale, PCSS), числа больных с верифицированным диагнозом ПКС.

Результаты. Через 1 мес от начала наблюдения и лечения общий балл шкалы PCSS (среднее $\pm$ σ) составил 6,5 $\pm$ 3,5 в основной и 11,2 $\pm$ 5,2 – в контрольной группе ($p<0,05$). У 7 (15,9%) пострадавших контрольной группы верифицировали диагноз ПКС, что достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с основной группой – 2 (3,6%) пациента. Было установлено, что достоверно более высокий риск развития ПКС существует у пострадавших женского пола (скорректированное отношение шансов – ОШ 2,92, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–8,22), перенесших в анамнезе ЛЧМТ (скорректированное ОШ 2,52, 95% ДИ 1,66–5,32), которым в состав комплекса фармакологического лечения не включали ипидакрин (скорректированное ОШ 1,50, 95% ДИ 0,96–2,30).

Выводы. Использование ипидакрина оказывает достоверное положительное влияние на частоту и риск развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных и создания клинических рекомендаций по рациональному ведению пациентов этого профиля.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, постконтузионный синдром, предикторы, ипидакрин, Ипигрикс.

Для цитирования: Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В. и др. Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 69–77. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.69-77

Original article

Actualization of effective stratified therapy in patients with mild traumatic brain injury (clinical trial)

I.N.Samartsev^{✉1}, S.A.Zhivolupov¹, E.V.Jakovlev², M.S.Parshin³, P.Yu.Sosedov¹, N.A.Rashidov¹

¹S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

²Medical Center "Admiralteyskie Verfi". 190121, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Sadovaya, d. 126;

³Clinical Hospital №26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostyushko, d. 2

✉ alpinaigor@mail.ru

Abstract

Synapse damage that develops due to linear and impact acceleration is the basis for clinical signs of mild traumatic brain injury (MTBI) development. The prognosis for functional recovery (in 1–2 weeks) is favorable in most patients, though in some of them more prolonged deficit can occur that is referred to post-concussion syndrome (PCS).

The aim of this open-label observational study was to estimate the effectiveness of ipidacrine (Ipirix®) use for PCS prophylaxis in patients with MTBI.

Materials and methods. Patients with MTBI (n=108) were divided in two groups. The therapy in treatment group (n=60) included basic treatment program (rest, dehydration therapy as well as some medications required such as non-steroid anti-inflammatory drugs, antiemetic drugs, and anxiolytics) combined with anticholinesterase medication ipidacrine (Ipirix®). The patients of control group (n=48) received only basic treatment program. The patients were followed up for 30 days. The treatment effectiveness was estimated using Post-Concussion Symptom Scale (PCSS) results analysis and overall number of patients diagnosed with PCS.

Results. After 1 month of follow-up and treatment the PCSS score (mean $\pm$ σ) was 6.5 $\pm$ 3.5 in treatment group and 11.2 $\pm$ 5.2 in control group ($p<0.05$). PCS was diagnosed in 7 (15.9%) patients of control group that is significantly more compared with treatment group where this diagnosis was established in 2 (3.6%) patients. It was found that female patients (adjusted odds ratio – OR 2.92, 95% confidence interval – CI 1.26–8.22), patients with a history of MTBI (adjusted OR 2.52, 95% CI 1.66–5.32), and patients who did not receive ipidacrine treatment (adjusted OR 1.50, 95% CI 0.96–2.30) have significantly higher risk of PCS development.

Conclusions. Ipidacrine usage results in significant positive effect on frequency and risk of PCS development in patients with MTBI. Still, to confirm acquired data and develop clinical guidelines on rational management of these patients further research is needed.

Key words: mild traumatic brain injury, post-concussion syndrome, predictors, ipidacrine, Ipirix.

For citation: Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Jakovlev E.V. et al. Actualization of effective stratified therapy in patients with mild traumatic brain injury (clinical trial). Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 69–77. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.69-77

Введение

Данные эпидемиологических исследований последних 25 лет показывают, что травмы нервной системы составляют 30–40% в общей структуре травматизма и являются одной из основных причин смертности и снижения трудовой активности населения страны; а по суммарному экономическому и медико-социальному ущербу травмы, прежде всего черепно-мозговые (ЧМТ), занимают первое место, опережая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [1].

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, повреждения центральной нервной системы (ЦНС) имеют тенденцию к нарастанию в среднем на 2% в год, при этом в наибольшей степени от травматизма страдают молодые трудоспособные люди в возрасте от 20 до 50 лет. У мужчин встречаются более тяжелые травмы, чем у женщин, этим обусловлена и в 3 раза большая летальность у них. ЧМТ относятся к категории тяжелых повреждений, сопровождающихся высокой летальностью: от 5 до 10% при среднетяжелых ЧМТ и до 70% – при тяжелых [6]. Травма головного мозга возникает преимущественно в результате дорожно-транспортных происшествий – ДТП (58,7%), падений с высоты (37%), падений на улице (3%) и ударов по голове (1,3%). В момент травмы 33% пациентов (преимущественно мужчины) находятся в состоянии алкогольного опьянения. Переломы черепа возникают у 56,5% пострадавших (закрытые – 44,4%, открытые – 12,1%) [5].

Для военной неврологии травмы головного мозга являются особенно актуальной проблемой, поскольку их частота в период стихийных катастроф или боевых действий неуклонно растет. Так, в ходе локального вооруженного конфликта на Северном Кавказе частота повреждений головного мозга составила 17,9% от общего числа раненых и 83% от числа пострадавших неврологического профиля [2, 7].

Легкая ЧМТ (ЛЧМТ) представляет собой остро развившуюся дисфункцию головного мозга вследствие тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы; при этом у пострадавшего в момент осмотра врачом определяется ясное сознание или уровень бодрствования снижен до умеренного оглушения. Анамнестически у таких пациентов выявляется факт кратковременной (до 30 мин) потери сознания и/или амнезии (до 24 ч). С точки зрения наличия морфологического дефекта ЛЧМТ включает в себя две клинические формы:

- сотрясение – наиболее легкий вариант диффузного транзиторного повреждения вещества головного мозга, характеризующийся отсутствием изменений по данным нейровизуализационного исследования (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ). При данной форме ЛЧМТ переломы костей черепа отсутствуют, а давление ликвора и его клеточный состав не изменены;
- ушиб головного мозга легкой степени – характеризуется минимальным морфологическим повреждением вещества мозга с макроструктурными проявлениями (мелкие кровоизлияния, локальный отек мозга), а также наличием нейровизуализационных изменений на КТ или МРТ. Возможны переломы костей свода черепа и субарахноидальное кровоизлияние. В данном случае морфологический дефект может возникнуть вследствие нескольких причин – непосредственное воздействие механической энергии на вещество головного мозга и удар отдельных

зон мозга о противоположные стенки черепа, большой серповидный отросток, мозжечковый намет.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что в основе клинического симптомокомплекса ЛЧМТ лежит асинапсия (преимущественно функциональная), возникающая вследствие воздействия инерционного и ударного ускорений на нейросети [16]. Установлено, что морфологическим субстратом сотрясения мозга является нарушение коллоидного равновесия в нервных клетках, что приводит к набуханию синапсов и блокаде афферентной и эфферентной импульсации (охранительное торможение) [21]. В более тяжелых случаях к ним присоединяются нарушения ультраструктуры нейронов, вследствие линейного или вращательного ускорения, которое вызывает смещение больших полушарий относительно жестко фиксированного ствола и преходящее повышение внутричерепного давления. В результате происходят натяжение и скручивание длинных аксонов в глубине белого вещества полушарий, мозолистом теле и стволе (диффузное аксональное повреждение) [15]. Вторичное повреждение головного мозга возникает в результате внечерепных осложнений, вызывающих нарушение доставки к мозгу кислорода и питательных веществ (при пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, артериальной гипотензии), или внутричерепных осложнений (внутричерепная гематома, отек мозга, гидроцефалия или инфекции).

В настоящее время ведение пациентов с ЛЧМТ предусматривает их стратификацию на категории в зависимости от балльного значения шкалы комы Глазго (ШКГ), а также наличия основных и дополнительных факторов риска, определяемых при поступлении пострадавшего в лечебное учреждение (табл. 1 и 2) [4].

Пациентам с ЛЧМТ 1-й категории может быть рекомендовано лечение на дому. Остальным категориям пострадавших решение о тактике дальнейшей терапии принимается после проведения КТ головы (лечение на дому, госпитализация в профильное отделение с проведением консервативного лечения и наблюдения в дальнейшем, консуль-

Таблица 2. Факторы риска при ЛЧМТ

Основные	Возраст более 60 лет
	Рвота
	Посттравматические судороги
	Антикоагулянтная терапия
	Подозрение на открытый или вдавленный перелом черепа
	Посттравматическая амнезия более 4 ч
	Клинические признаки повреждения основания черепа
	Клинические признаки повреждения свода черепа
Дополнительные	Опасный механизм (в результате ДТП)
	Возраст 40–60 лет
	Потеря сознания
	Персистирующая антеградная амнезия
	Посттравматическая амнезия 2–4 ч
	Очаговая неврологическая симптоматика

Таблица 1. Клиническая стратификация пациентов с ЛЧМТ

Категория ЛЧМТ	ШКГ, баллы	Факторы риска	Показания для немедленного проведения КТ
1-я	15	Нет или 1 дополнительный	Нет
2-я	15	≥1 основной или ≥2 дополнительных	Да
3-я	13–14	–	Да

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с ЛЧМТ

Параметр		Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=48)		p
		n	σ	n	σ	
Возраст, лет		24,5	1,08	26,8	1,11	>0,05
Образование, годы		14,8	0,9	13,2	1,08	>0,05
		абс.	%	абс.	%	
Сотрясение головного мозга		42	70	38	79,1	>0,05
Ушиб головного мозга		18	30	10	20,9	>0,05
Пол	Мужской	43	71,6	30	62,5	>0,05
	Женский	17	28,4	18	37,5	>0,05
ЛЧМТ в анамнезе	0	45	75	40	83,3	>0,05
	1	11	18,3	6	12,5	>0,05
	2 и более	4	6,7	2	4,5	>0,05
Алкогольная интоксикация		7	11,7	5	10,4	>0,05
Механизм ЧМТ	ДТП	28	46,7	21	43,8	>0,05
	Избиение	11	18,3	12	25	>0,05
	Спортивная травма	10	16,7	6	12,5	>0,05
	Падение в быту	8	13,3	7	14,5	>0,05
	Другое	3	5	2	4,2	>0,05
Длительность посттравматической амнезии	<5 мин	8	13,3	5	10,4	>0,05
	6–60 мин	3	5	2	4,2	>0,05
	1–24 ч	1	1,7	1	2,1	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: σ – стандартное отклонение.

тация нейрохирурга с определением показаний для оперативного лечения). При отсутствии патологии по данным нейровизуализации пострадавшим показана госпитализация только в случае наличия следующих клинических проявлений:

- фокальный неврологический дефицит;
- длительная посттравматическая амнезия;
- возбуждение;
- выраженная головная боль;
- упорная рвота;
- перелом основания черепа/базальная ликворея;
- сочетанная травма;
- нарушение свертываемости крови;
- интоксикация (алкогольная, наркотическая);
- подозрение на несчастный характер травмы.

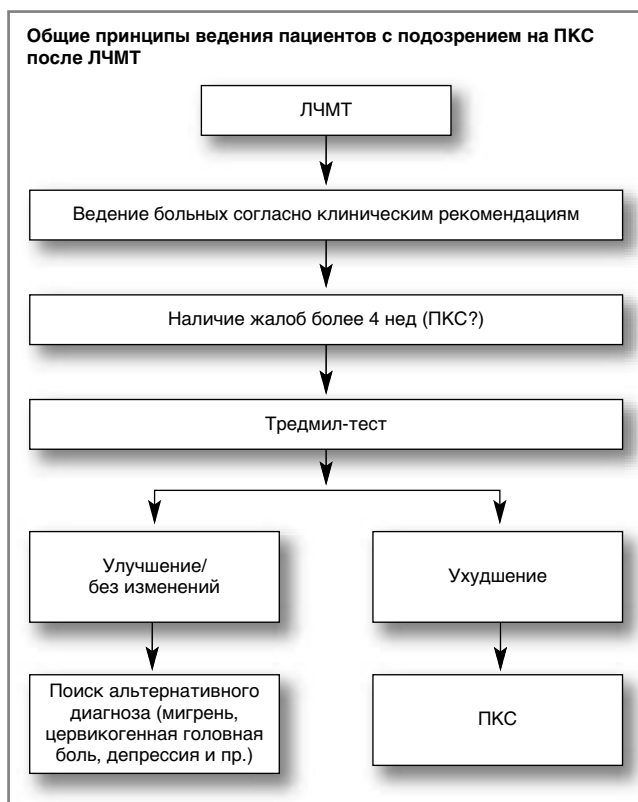
В противном случае пострадавший может быть отпущен с рекомендациями для лечения в домашних условиях. При выявлении на КТ головы патологических изменений (перелом костей черепа, гематомы, контузионный(ые) очаг(и) в головном мозге, субарахноидальное кровоизлияние, пневмоцефалия) оценивается необходимость оперативного вмешательства. При наличии показаний – пациент госпитализируется для дальнейшего лечения в нейрохирургическое (нейротравматологическое) отделение. При отсутствии – показана госпитализация в неврологический стационар для консервативной терапии и дальнейшего наблюдения.

К настоящему времени концепция обязательной обратимости клинических проявлений ЛЧМТ окончательно ушла в прошлое. Убедительно доказано, что при данной патологии в головном мозге происходят структурные и функциональные изменения, исходом которых может стать стойкий неврологический дефицит, обуславливающий значительное снижение качества жизни. Лечение больных данной категории является обязательным, а при выборе адекватной восстановительной (в частности, лекарственной) терапии при ЛЧМТ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств.

В настоящее время традиционная терапия ЛЧМТ в остром периоде включает обезболивающие, дегидратационные, противорвотные, седативные, снотворные препараты [4]. В дальнейшем назначаются нейропротекторные, вазоактивные фармакологические средства, антиоксиданты и витамины, а применение противосудорожных препаратов с профилактической целью не показано. Следует отметить, что большинство из используемых средств оказывают специфическое ограниченное воздействие лишь на определенные звенья патогенеза. При этом среди стратегических направлений консервативной терапии наименее изученным является коррекция диэнцефа (процессов, лежащих в основе функциональных нарушений, происходящих непосредственно после повреждения головного мозга; под ним подразумевается совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических изменений структур, расположенных на отдалении от места очагового поражения вещества мозга).

Подавляющее большинство пациентов после ЛЧМТ выздоравливают в достаточно короткие сроки (1–2 нед), однако у 5–33% пострадавших могут отмечаться более длительные нарушения, которые относят в настоящее время к постконтузионному синдрому (ПКС). Согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для верификации данного состояния необходимы:

1. Анамнестические сведения о травме головы с потерей сознания перед развитием симптоматики в период до 4 нед.
2. Минимум 3 признака из числа следующих:
 - жалобы на неприятные ощущения, такие как головная боль, головокружение, общее недомогание и повышенная утомляемость или непереносимость шума;
 - эмоциональные изменения, такие как раздражительность, эмоциональная лабильность, некоторая степень депрессии и/или тревоги;
 - субъективные жалобы на трудности сосредоточения внимания при умственных нагрузках, а также на нарушение памяти;



- бессонница;
- снижение толерантности к алкоголю;
- озабоченность вышеперечисленными симптомами и страх хронического поражения мозга до степени ипохондрических сверхценных идей и принятия роли больного.

В связи с этим представляется перспективным поиск новых препаратов, обладающих многоуровневым воздействием на основные патологические процессы, возникающие при ЧМТ, а также способных оказывать нейромодулирующий и нейропротекторный эффекты. Среди всех современных медикаментозных средств наиболее подходит для этих целей антихолинэстеразный препарат ипидакрин, обладающий двойным механизмом действия: способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и вызывать обратимое ингибирование холинэстеразы.

Ипидакрин (9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента хинолина гидрохлорид моногидрат и др.) с 1988 г. разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы. Действие ипидакрин основано на способности обратимо ингибировать ацетилхолинэстеразу, увеличивая содержание ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и в головном мозге (за счет хорошей проницаемости через гематоэнцефалический барьер). Кроме этого эффекта ипидакрин способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин, – бутирилхолинэстеразу [30]. В настоящее время модуляторы метаболизма ацетилхолина в головном мозге рассматриваются как препараты с наиболее сильной доказательной базой в плане коррекции когнитивных и мнестических функций [12]. Также выявлено влияние ипидакрин на ГАМК-ергическую и катехоламинерную системы, что вкупе с торможением амилоидогенеза в головном мозге предполагает нейропротекторное действие ипидакрин [22]. В последнее время ипидакрин рассматривается как препарат, способный модулировать нейропластические изменения в головном мозге, что связано с его M2-агонистической активностью, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов CA1 в области гиппокампа [23].

Кроме того, ипидакрин влияет на работу К- и Na-каналов, а также опосредованно увеличивает скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона. Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что, в свою очередь, обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель. С влиянием на Na-каналы связывают седативные и анальгезирующие свойства ипидакрин [22].

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности применения препарата Ипигрикс® для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 108 пациентов с ЛЧМТ в остром периоде (до 5 дней после травмы).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Верифицированный диагноз ЛЧМТ: S06.0 – сотрясение головного мозга и S06.3 – очаговая травма головного мозга (ушиб головного мозга легкой степени).
2. Возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к приему препарата Ипигрикс® (изложены в инструкции).
2. Невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).
3. Необходимость хирургического лечения.

Общая характеристика пострадавших представлена в табл. 3. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы, не имеющие достоверных различий по полу, возрасту, массе тела. Первая (основная) состояла из 60 человек, в терапию которых помимо базовой схемы включали препарат ипидакрин (Ипигрикс®): 15 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально таблетки по 20 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 48 человек, терапия которых ограничивалась базовой схемой.

Базовое лечение:

- покой в течение 14 сут;
- дегидратационная терапия (ацетазоламид 250 мг 1 раз в день утром) в течение 5 дней;
- нестероидные противовоспалительные препараты (лорноксикам 8–16 мг/сут) – по требованию;
- антиэметические средства (метоклопрамид 10–20 мг/сут) – по требованию;
- анксиолитики (аминофенилмасляная кислота 750 мг/сут) – по требованию [8].

Общая длительность периода наблюдения составила 30 дней. Частота осмотров и проведения тестирования – 1 раз в 15 дней (всего 3 визита). Из 60 пациентов основной группы исследование завершили 55 человек (5 больных были исключены по причине нарушения протокола). В контрольной группе на этом же основании досрочно были выведены из исследования 8 пациентов.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа параметров шкалы оценки постконтузионных симптомов (Post-Concussion Symptom Scale, PCSS) [25] и выделением доминирующих кластеров симптомов.

Шкала PCSS представляет собой один из наиболее широко используемых и отлично себя зарекомендовавших опросников для оценки функционального восстановления пациентов после перенесенной ЧМТ. Пострадавшим предлагается самостоятельно оценить собственное состояние по 22 позициям в соответствии с 7-балльной шкалой (0 – нет симптомов, 6 – очень выраженные проявления). Помимо общего балла PCSS существует возможность оценить выраженность доминирующих кластеров симптомов: когнитивные расстройства (4 позиции, воз-

Таблица 4. Динамика изменения балльных значений шкалы оценки постконтузионных симптомов (PCSS) в основной группе больных (общий балл и кластеры симптомов)

Параметры	1-й визит		2-й визит (через 15 сут)		3-й визит (через 1 мес)		p
	среднее	σ	среднее	σ	среднее	σ	
Когнитивные нарушения	8,5	6,8	4,5	2,4	2,6	1,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Физические нарушения	8,4	5,6	4,1	2,9	2,8	1,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Эмоциональные нарушения	4,5	4,6	3,1	1,8	1,9	0,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Диссомния	9,3	4,2	2,2	1,1	1,5	0,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Общий балл	32,6	10,1	13,5	6,8	6,5	3,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

можный суммарный балл – 0–24), физические нарушения (7 позиций: 0–42 балла), эмоциональные нарушения (4 позиции: 0–24 балла), диссомнии (также 4 позиции: 0–24 балла).

Для четкой верификации ПКС всем пациентам с подозрением на данное состояние на 3-м визите предлагалось пройти аэробный физический тест (вариант тредмил-теста) в соответствии с протоколом Balke [24] (см. рисунок). Поскольку установлено, что клинические проявления ЛЧМТ обычно усугубляются при физической нагрузке [26], при этом в случае депрессии все симптомы купируются драматическим образом [13]. В целом при отсутствии значимого ухудшения состояния у пациентов с подозрением на ПКС при физической нагрузке высокой интенсивности следует исключать другие состояния со сходной клинической картиной (мигрень, цервикогенная головная боль, депрессия и пр.).

Первичные конечные точки исследования были следующие:

1. Оценка безопасности и эффективности применения ипидакрина для профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ.
2. Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ.

Вторичные конечные точки исследования: усовершенствование алгоритма наблюдения и комплексного лечения пациентов с ЛЧМТ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0).

Результаты исследования

В остром периоде ЛЧМТ (1-й визит) у пациентов обеих групп доминировали жалобы на головную боль, головокружение, общую слабость, потливость, нарушение аппетита, сонливость и беспокойный сон. Попытки двигаться, читать, работать за компьютером приводили к ухудшению состояния – усилению головной боли и головокружения. Любопытно, что клиническая картина пострадавших с ЛЧМТ достаточно сильно зависела от возраста. В группе пациентов молодого возраста (до 44 лет, n=83) отмечались выраженные вегетативные нарушения – тошнота, рвота, лабильность пульса, гипергидроз кистей и стоп. У пациентов пожилого возраста (60–75 лет, n=14) выявлялась дезориентация во времени и месте, посттравматическая амнезия. В этой группе пострадавших у 5 (5,3% от всех пациентов) больных мы выявили посттравматическое доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (у всех поражение заднего полукружного канала), которое легко купировалось после однократного применения техники репозиции канала по методике Эпли. Кроме того, у

8 (57,1%) пациентов пожилого возраста в остром периоде после травмы головы возникала декомпенсация имеющейся хронической патологии: артериальной гипертензии, сахарного диабета и пр.

При неврологическом осмотре пациентов на 1-м визите выявлялись рассеянные органические знаки (взор-индуцируемый нистагм, оживление глубоких рефлексов, незначительно выраженный интенционный тремор при пальценосовой пробе, покачивание в позе Ромберга и пр.).

При оценке результатов тестирования по шкале PCSS в 1-е сутки после ЛЧМТ (1-й визит) достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп в отношении исследуемых параметров (общий балл, а также оценка кластеров нарушений) зарегистрировано не было. Наибольшая выраженность патологических проявлений ЛЧМТ была выявлена в кластере диссомний и когнитивных нарушений; поэтому использование шкалы PCSS с выделением кластеров нарушений позволило индивидуализировать фармакологическое лечение больных и исключить необоснованное назначение лекарственных препаратов «по протоколу».

Через 15 дней после травмы (2-й визит) у 42 (76,3%) основной и у 28 (70%) пациентов контрольной группы отсутствовали какие-либо жалобы на состояние здоровья. Эти пострадавшие при отсутствии патологических изменений по данным неврологического осмотра возвращались к активной повседневной жизни. В то же самое время среди 13 (23,6%) пострадавших основной и 12 (30%) контрольной групп продолжали оставаться выраженные жалобы на головную боль, головокружение, нарушение сна и концентрации внимания, сниженный фон настроения и пр. И если в целом в исследуемых группах больных произошло достоверное уменьшение значения общего балла шкалы PCSS (табл. 4), а также всех кластеров симптомов, то у вышеуказанных пострадавших какой-либо достоверной положительной динамики изменений исследуемых параметров не было выявлено.

Через 1 мес после начала наблюдения и лечения (3-й визит) в основной группе больных остались 2 (3,6%) пациента, у которых присутствовали жалобы на плохое самочувствие (преимущественно в кластере физических и когнитивных нарушений) и которые соответствовали, таким образом, критериям МКБ-10 для постановки диагноза «постконтузионный синдром». Среднее значение общего балла шкалы PCSS в основной группе составило $6,5 \pm 3,5$ балла, что достоверно ниже по сравнению со 2-м визитом ($13,5 \pm 6,8$). В контрольной группе на 3-м визите 7 (15,9%) пациентов соответствовали критериям «постконтузионный синдром». У них также доминировали нарушения в физическом и когнитивном кластере. При этом в группе контроля достоверного различия между средними значениями общего

Таблица 5. Динамика изменения балльных значений шкалы оценки постконтузионных симптомов (PCSS) в контрольной группе больных (общий балл и кластеры симптомов)

Параметры	1-й визит		2-й визит (через 15 сут)		3-й визит (через 30 сут)		p
	среднее	σ	среднее	σ	среднее	σ	
Когнитивные нарушения	9,5	5,9	6,6	3,0	4,0*	2,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Физические нарушения	9,1	6,2	5,3	3,8	4,6*	2,4	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Эмоциональные нарушения	4,1	5,5	4,2	2,9	3,4*	1,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Диссомния	8,5	5,1	3,0	1,8	3,1*	1,0	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Общий балл	35,4	11,3	16,7	7,5	11,2*	5,2	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$

*Здесь и далее в табл. 6 – достоверное различие по сравнению с основной группой.

балла шкалы PCSS, полученных на 2 и 3-м визитах, зарегистрировано не было. Статистический анализ полученных результатов демонстрирует достоверное различие между основной и контрольной группами больных через 1 мес от начала наблюдения и лечения в отношении количества больных с развившимся постконтузионным синдромом ($p<0,05$), а также общего балла шкалы PCSS ($p<0,05$).

Применение протокола Balke для дифференциальной диагностики ПКС у пациентов после ЛЧМТ позволило предположить на 3-м визите у 3 (3,2%) больных (1 пациент в основной и 2 в контрольной группе) наличие другого заболевания, имеющего сходную клиническую картину с ПКС. Действительно, у этих 3 пострадавших при дальнейшем диагностическом поиске (проведение блокады фасеточных суставов на уровне C₂₋₃, C₃₋₄ с ропивакаином гидрохлоридом) был установлен вертеброгенный генез головной боли (вероятно, вследствие хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника), в связи с чем им было рекомендовано проведение радиочастотной денервации фасеточных суставов. Нами не было выявлено развитие каких-либо серьезных побочных эффектов от проводимой терапии как в основной, так и в контрольной группах больных, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения.

Одной из первичных конечных точек нашего исследования была стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ. Для этого нами была произведена выборка наиболее, на наш взгляд, значимых анамнестических, клинических и других факторов, которые могут влиять на развитие ПКС у пострадавших с ЛЧМТ. Для этого был проведен логистический регрессионный анализ данных с расчетом отношения шансов (ОШ), скорректированных по Ментелю–Хензелу. Результаты представлены в табл. 4, 5. Согласно полученным данным, среди 22 изученных факторов достоверное влияние на вероятность развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ оказали только 3: пол пострадавших – женский ($p=0,022$), анамнестические сведения о перенесенной ЛЧМТ ($p=0,035$) и отсутствие назначения ипидакрина в терапии больных ($p=0,046$).

Обсуждение

Общепризнано, что прогноз при ЛЧМТ является благоприятным. Как субъективные, так и объективные клинические проявления заболевания полностью восстанавливаются до исходного (дотравматического) уровня у подавляющего большинства пострадавших. При этом соблюдение протокола ведения пациентов с ЛЧМТ, согласно актуальным клиническим рекомендациям [4] и стандартам специализированной медицинской помощи [8], позво-

ляет стратифицировать пациентов как по степени необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий, так и по нуждаемости в оказании специализированной нейрохирургической помощи, что значительно снижает вероятность смертности и инвалидизации больных данного профиля. При этом сроки регресса клинической симптоматики при ЛЧМТ (даже при ушибах головного мозга) в большинстве случаев составляют не более 14 сут, а временной нетрудоспособности – до 1 мес [4]. Тем не менее у 10–33% пострадавших даже по прошествии 4 нед после ЛЧМТ сохраняются жалобы на плохое самочувствие, которые могут быть интерпретированы как проявления ПКС [9, 11]. Патогенетическая основа ПКС до настоящего времени не ясна, предикторы разнятся от исследования к исследованию, и к настоящему времени не существует каких-либо фармакологических препаратов или нелекарственных воздействий, способных достоверно предотвратить развитие данного патологического состояния.

В нашем исследовании изучались основные закономерности клинического и функционального восстановления у 95 пациентов с ЛЧМТ. Действительно, как в основной (использовавшей наряду с базовой терапией препарат ипидакрин (Ипигрикс®) (96,3%), так и в контрольной группе больных подавляющее большинство пострадавших (72,7%) успешно добились тотального купирования клинических проявлений травмы головы. Использование шкалы PCSS с выделением кластеров позволило сформировать индивидуализированную фармакологическую схему терапии данной группы больных. Тем не менее, несмотря на обеспечение должного физического и умственного покоя, проведения таргетного лечения, в обеих группах больных через 1 мес от начала исследования у ряда пациентов был верифицирован диагноз ПКС. В контрольной группе больных таких пострадавших оказалось 7 (15,9%), что достоверно выше по сравнению с основной группой – 2 (3,6%) пациента.

Необходимо отметить, что в ходе исследования у 5 (5,3% от всех больных) пациентов было диагностировано посттравматическое доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, которое было успешно купировано при выполнении техники репозиции канала по методике Эпли. Наш опыт работы свидетельствует о низкой осведомленности нейрохирургов и травматологов об этиопатогенезе и доброкачественном характере данного заболевания, что приводит к выполнению необоснованных исследований, главным образом нейровизуализационных, с целью исключения «острого нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне». Кроме

того, в нашем исследовании была в очередной раз подтверждена необходимость использования протокола Balke (или иного, подобного рода) для дифференциальной диагностики ПКС от патологических состояний, манифестирующих сходной клинической картиной (мигрень, цервикогенная головная боль, депрессия и пр.). Нам удалось верифицировать 3 (3,2%) пациентов с цервикогенной головной болью, которая купировалась при выполнении блокады фасеточных суставов на уровне верхнешейного отдела позвоночника ропивакаином гидрохлоридом.

При стратификации основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ по достоверности и значимости было установлено, что достоверно более высокий риск развития ПКС существует у пострадавших женского пола, перенесших в анамнезе ЛЧМТ, которым в состав комплекса фармакологического лечения не включали ипидакрин (табл. 6). В целом подобные заключения соответствуют результатам, полученным в других исследованиях [17, 20].

В нашем исследовании женский пол оказался наиболее значимым предиктором развития ПКС у пострадавших с ЛЧМТ (скорректированное ОШ 2,92, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–8,22). Считается, что у женщин риск формирования ПКС выше, чем у мужчин, вследствие ряда психосоциальных факторов (социальное неравенство, большая вероятность развития тревожного расстройства) [14], гормональных факторов, различий в психофизиологических реакциях на острый стресс [28].

Вторым по значимости предиктором развития ПКС (скорректированное ОШ 2,52, 95% ДИ 1,66–5,32) оказалось наличие ЛЧМТ в анамнезе, что также уже было описано в ряде других исследований [18, 29]. Считается, что в развитие нейронально-аксональной дегенерации при ЧМТ вносят вклад различные церебральные динамические процессы: во-первых, феномен селективной ранимости определенных нейронных ансамблей, особенно гиппокампа; во-вторых, нейропластичность, которая в течение неопределенного времени создает противодействие дегенеративному процессу, вследствие чего иногда даже тяжелые ЧМТ не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями. И, наконец, при травматической болезни головного мозга обнаружена цепная динамика распространения нейродегенеративного процесса по типу апоптоза. Что предположительно связывают с тем, что гибель наиболее ранимых нейрональных популяций приводит к нарушению снабжения нейротрофическими факторами других нейронов, ассоциативно связанных с погибшими. Кроме того, в экспериментальных исследованиях было установлено, что у грызунов наблюдается кумулятивный патологический эффект на головной мозг при повторных ЛЧМТ [32].

Третьим достоверным предиктором развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ (скорректированное ОШ 1,50, 95% ДИ 0,96–2,30) явилось применение терапевтической схемы ведения пациентов, исключающей назначение ипидакрина. Как известно, в настоящее время отсутствует какой-либо фармакологический препарат, применение которого с высокой степенью достоверности способствовало бы профилактике развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ. Существуют отдельные работы, свидетельствующие о возможной эффективности антидепрессантов в этом отношении [27]. Кроме того, в последнее время в лечении пациентов с ЛЧМТ активно изучается возможность использования препаратов, стимулирующих эндоканнабиноидную систему, в том числе и с целью предотвращения развития ПКС [31]. К сегодняшнему дню уже достаточно изучены 2 типа рецепторов к каннабиоидам – CB_1 и CB_2 . Оба рецептора относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком ($G_{i/o}$). CB_1 локализуется в структурах центральной и периферической нервной системы, сердце, легких, органах желудочно-кишечного тракта, простате и других

Таблица 6. Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ		
Предиктор	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
<i>Возраст</i>		
До 44 лет	1,02 (0,86–1,36)	0,076
44–60 лет	0,95 (0,84–1,02)	0,207
60–75 лет	0,98 (0,94–1,03)	0,233
<i>Образование, годы</i>		
Менее 10 лет	0,82 (0,74–0,92)	0,547
Более 10 лет	0,88 (0,84–0,93)	0,573
Сотрясение головного мозга	1,01 (0,86–1,18)	0,063
Ушиб головного мозга	1,03 (0,87–1,16)	0,062
Женский пол	2,92 (1,26–8,22)	0,022*
ЛЧМТ в анамнезе	2,52 (1,66–5,32)	0,035*
Алкогольная интоксикация	1,00 (0,94–1,03)	0,125
<i>Механизм травмы</i>		
ДТП	0,72 (0,66–0,86)	0,198
Избиение	0,99 (0,86–1,11)	0,079
Спортивная травма	0,68 (0,44–0,93)	0,331
Падение в быту	0,78 (0,64–1,01)	0,275
<i>Общий балл шкалы PCSS на 1-м визите</i>		
До 10 баллов	0,54 (0,36–1,21)	0,348
10–30 баллов	0,78 (0,64–0,83)	0,172
Более 30 баллов	0,81 (0,54–1,11)	0,221
<i>Ведущий кластер нарушений по шкале PCSS на 1-м визите</i>		
Когнитивные	0,74 (0,66–1,03)	0,145
Физические	0,88 (0,71–0,95)	0,122
Эмоциональные	0,91 (0,74–1,14)	0,129
Диссомния	1,12 (0,99–1,34)	0,101
Отсутствие назначения ипидакрина (Ипигрикса)	1,50 (0,96–2,30)	0,046*

органах. В головном мозге концентрация рецепторов СВ₁ чрезвычайно высока в коре, гиппокампе, базальных ганглиях – зонах мозга, ответственных за когнитивные функции, эмоциональные реакции, процессинг сенсорной информации, память. Рецепторы же СВ₂ сконцентрированы, главным образом, на мембранах клеток иммунной системы, микроглии в ЦНС, макрофагов, моноцитов, Т-клеток CD4+ и CD8+. Незначительное количество СВ₂-рецепторов также обнаруживается в головном мозге [19]. Полагают, что с помощью модуляции активности данных типов рецепторов возможно значительно уменьшить масштаб процессов эксайтотоксичности, нейровоспаления и нейродегенерации при ЧМТ, что в итоге приведет к лучшему клиническому исходу [10].

Результаты настоящего исследования позволили впервые предположить возможность профилактики ПКС у пациентов с ЛЧМТ при использовании антихолинэстеразного препарата ипидакрина. Безусловно, это лишь первые результаты, которые требуют дальнейших исследований в этом направлении. Однако полученные достоверные различия между обследованными группами больных в отношении частоты развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ и расчетные данные рисков формирования данного патологического состояния свидетельствуют о важности применения ипидакрина в комплексной терапии пострадавших с ЛЧМТ.

Применение антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов в раннем восстановительном периоде ЧМТ обусловлено возможностью их влияния на обмен ацетилхолина, который является важнейшим медиатором как центральной, так и периферической вегетативной нервной системы.

В ЦНС холинергические нейроны находятся в стриатуме, ядре Мейнерта, лимбической системе, коре больших полушарий и ряде других областей. Холинергическая система играет определяющую роль в процессе внимания, памяти, обучения, нейропластичности. Назначение АХЭ-препаратов при ЧМТ может способствовать ускорению темпов восстановления двигательных функций за счет нормализации импульсации как по центральным, так и периферическим нервным проводникам, улучшению когнитивных функций в результате повышения содержания ацетилхолина в стратегически важных областях мозга, а также уменьшению выраженности астеновегетативного синдрома. Терапевтическая эффективность АХЭ-препаратов связана с блокированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, что сопровождается накоплением ацетилхолина в области синапса [22]. АХЭ-препараты обладают также некоторым прямым возбуждающим действием на М, Н-холинорецепторы. Действие ацетилхолина очень кратковременно (1–2 мс), часть ацетилхолина диффундирует из области концевой пластинки, а часть гидролизует ферментом ацетилхолинэстеразой (т.е. расщепляется на неэффективные компоненты: холин и уксусную кислоту).

Исходя из стойкости взаимодействия АХЭ-препаратов с ацетилхолинэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

- АХЭ-средства обратимого действия. Их действие длится 2–10 ч. К ним относятся: физостигмин, неостигмин, галантамин, оксазил, ипидакрин и др.
- АХЭ-средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на несколько дней, даже месяцев. К данным средствам отно-

сятся: армин, фосфакол и другие АХЭ-средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, боевые отравляющие вещества).

Выбор АХЭ-препаратов определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью. Так, пиридоистигмин и оксазил отличаются большей продолжительностью действия, чем Прозерин. Галантамин лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме торможения активности ацетилхолинэстеразы большое значение имеет продолжительность воздействия на ионные каналы, влияющая на транспорт ионов калия. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения. Следует также отметить, что АХЭ-эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны обнаруживается в течение 2 ч после введения препарата. Кроме того, в лечении пациентов с ЧМТ, вероятно, одним из наиболее патогенетически значимых эффектов от применения ипидакрина является его способность увеличивать синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF) – одного из важнейших веществ, отвечающих за репаративные и нейропластические процессы при заболеваниях и травмах ЦНС [3].

Выводы

Результаты, полученные в нашем исследовании, позволяют рекомендовать препарат Ипидаксин® (ипидаксин) к широкому использованию в клинической практике при ведении больных с ЛЧМТ, тем более что его многоуровневое воздействие на нервную систему позволяет предполагать наличие не только центральных механизмов в реализации положительного эффекта препарата, но и периферических (активация афферентного потока). Полученные результаты продемонстрировали достоверное положительное влияние ипидакрина на частоту и риск развития ПКС у пациентов с ЛЧМТ, однако необходимы дальнейшие масштабные исследования в этом направлении для подтверждения полученных данных и создания четких клинических рекомендаций по рациональному ведению пациентов данного профиля.

Литература/References

1. Гайдар Б.В. Сочетанные черепно-мозговые повреждения. В кн.: Сборник учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии. М., 2002; с. 105–33. / Gaidar B.V. Sochetannyye cherepno-mozgovyye povrezhdeniya. V kn.: Sbornik uchebnykh posobii po aktual'nym voprosam neirokhirurgii. M., 2002; s. 105–33. [in Russian]
2. Емельянов А.Ю. Неврология острой закрытой черепно-мозговой травмы. Мед. вестн. 2007; 24: 11–2. / Emelianov A.Yu. Nevrologiya ostroi zakrytoi cherepno-mozgovoi travmy. Med. vestn. 2007; 24: 11–2. [in Russian]
3. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пулятина О.В. Нейрофизиологический мониторинг эффективности комплексной терапии сосудистой и травматической энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии. 2013; 4: 25–30. / Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Marchenko A.A., Pulyatkin O.V. Neurofiziologicheskii monitoring effektivnosti kompleksnoi terapii sosudistoi i travmaticheskoi entsefalopatii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2013; 4: 25–30. [in Russian]
4. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. М., 2016. / Potapov A.A., Likhterman L.B., Kravchuk A.D. i dr. Legkaya cherepno-mozgovaya travma. Klinicheskie rekomendatsii Assotsiatsii neirokhirurgov Rossii. M., 2016. [in Russian]
5. Кондаков Е.Н. Черепно-мозговая травма: рук-во для врачей. СПб.: СпецЛит, 2002; с. 158–64. / Kondakov E.N. Cherepno-mozgovaya travma: ruk-vo dlia vrachei. Spb.: SpetsLit, 2002; s. 158–64. [in Russian]

6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор, 1998; с. 14–7. / Konovalev A.N., Likhterman L.B., Potapov A.A. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoi travme. M.: Antidor, 1998; s. 14–7. [in Russian]
7. Одинак М.М. Структура боевой травмы мозга и организация оказания неврологической помощи на этапах медицинской эвакуации в вооруженных конфликтах. Военно-медицинский журн. 1997; 1: 56–62. / Odinak M.M. Struktura boevoi travmy mozga i organizatsiya okazaniya nevrologicheskoi pomoshchi na etapakh meditsinskoi evakuatsii v vooruzhennykh konfliktakh. Voenno-meditsinskii zhurn. 1997; 1: 56–62. [in Russian]
8. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №635н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутричерепной травме». / Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.11.2012 №635n "Ob utverzhdenii standartov spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri vnutricherepnoi travme". [in Russian]
9. Al Sayegh A, Sandford D, Carson AJ. Psychological approaches to treatment of postconcussion syndrome: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81 (10): 1128–34.
10. Amenta PS, Jallo JI, Tuma RF, Elliott MB. A cannabinoid type 2 receptor agonist attenuates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in a murine model of traumatic brain injury. J Neurosci Res 2012; 90: 2293–305.
11. Bazarian JJ, Atabaki S. Predicting postconcussion syndrome after minor traumatic brain injury. Acad Emerg Med 2001; 8 (8): 788–95.
12. Colovic MB et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. Current Neuropharmacology 2013; 11 (3): 315–35.
13. Dimeo F, Bauer M, Varahram I et al. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. Br J Sports Med 2001; 35 (2): 114–7.
14. Fenton G, McClelland R, Montgomery A et al. The postconcussion syndrome: Social antecedents and psychological sequelae. Br J Psychiatry 1993; 162: 493–7.
15. Gennarelli TA et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. Ann Neurol 1982; 12: 564–74.
16. Giza CC, Hovda DA. The neurometabolic cascade of concussion. J Athl Train 2001; 36 (3): 228–35.
17. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J et al. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. Med Sci Sports Exerc 2007; 39 (6): 903–9.
18. Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW et al. Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. JAMA 2003; 290 (19): 2549–55.
19. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci 1991; 11 (2): 563–83.
20. Iverson GL, Gaetz M, Lovell MR, Collins MW. Cumulative effects of concussion in amateur athletes. Brain Inj 2004; 18 (5): 433–43.
21. Johnston KM, McCrory P, Mohtadi NG, Meeuwisse W. Evidence-based review of sport-related concussion: clinical science. Clin J Sport Med 2001; 11(3): 150–9.
22. Kojima J et al. Ipidacrine (NIK-247): a review of multiple mechanisms as an antimentia agent. CNS Drug Reviews 2006; 4 (3): 247–59.
23. Kuo MF et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. J Neurosci 2007; 27 (52): 14442–7.
24. Leddy JJ, Kozlowski K, Donnelly JP et al. Preliminary study of subsymptom threshold exercise training for refractory post-concussion syndrome. Clin J Sport Med 2010; 20 (1): 21–7.
25. Lovell MR, Iverson GL, Collins MW et al. Measurement of symptoms following sports-related concussion: Reliability and normative data for the post-concussion scale. Applied Neuropsychology 2006; 13 (3): 166–74.
26. McCrory P, Johnston K, Meeuwisse W et al. Summary and agreement statement of the 2nd International Conference on Concussion in Sport, Prague 2004. Clin J Sport Med 2005; 15 (2): 48–55.
27. Mittenberg W, Canyock EM, Condit D, Patton C. Treatment of postconcussion syndrome following mild head injury. J Clin Exp Neuropsychol 2001; 23 (6): 829–36.
28. Olf M, Langeland W, Drajer N et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder. Psychol Bull 2007; 133: 183–204.
29. Ponsford J, Willmott C, Rothwell A et al. Factors influencing outcome following mild traumatic brain injury in adults. J Int Neuropsychol Soc 2000; 6 (5): 568–79.
30. Reid GA, Chilukuri N, Darvesh S. Butyrylcholinesterase and the cholinergic system. Neuroscience 2013; 234: 53–68.
31. Schurman LD, Lichtman AH. Endocannabinoids: A Promising Impact for Traumatic Brain Injury. Front Pharm 2017; 8: 69.
32. Shitaka Y, Tran HT, Bennett RE et al. Repetitive closed-skull traumatic brain injury in mice causes persistent multifocal axonal injury and microglial reactivity. J Neuropathol Exp Neurol 2011; 70 (7): 551–67.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самарцев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: alpinaigor@mail.ru

Живолупов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: peroslava@yandex.ru

Яковлев Евгений Васильевич – канд. мед. наук, зав. неврологическим отделением АО «МЦ "Адмиралтейские верфи"». E-mail: vmeda-ev@mail.ru

Паршин Михаил Сергеевич – врач травматолог-ортопед травматологического отделения СПб ГБУЗ ГБ №26. E-mail: mikhael.parshin@gmail.ru

Соседов Павел Юрьевич – врач травматолог-ортопед Клиники травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: absolutely@mail.ru

Рашидов Нариман Абдурашидович – канд. мед. наук, нач. неврологического отделения нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: info@honestmed.ru