

На правах рукописи



ЮРИН
Антон Александрович

**КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор **Литвиненко Игорь Вячеславович**

Официальные оппоненты:

Помников Виктор Георгиевич – доктор медицинских наук профессор, ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации

Ключева Елена Георгиевна – доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.04 в ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент

**Курасов Евгений Сергеевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. Эпидемиологические исследования указывают на неуклонный рост числа черепно-мозговых травм, особенно в больших городах. В Российской Федерации черепно-мозговая травма (ЧМТ) встречается с частотой 130 – 400 на 100 тысяч жителей (Непомнящий В.П. и соавт., 1998; Одинак М.М., Емельянов А.Ю., 1998; Гайдар Б.В. и соавт., 2002; Старченко А.А., 2002; Орехова Г.Г., 2008; Емелин А.Ю. и соавт., 2009; Шебашева Е.В., 2009; Овсянников Д.М. и соавт., 2012).

Среди трудоспособного населения инвалидизация вследствие черепно-мозговых травм опережает сердечно-сосудистые, онкологические и другие заболевания и выходит на первое место. При освидетельствовании до 40-60% пострадавших признаются инвалидами I-II группы. Особенно актуальна проблема ЧМТ для военной неврологии (Курако Ю.Л., Букина В.В., 1989; Шогам И.И., Пороскун А.А., 1994; Емельянов А.Ю., 2000).

Инвалидизация при черепно-мозговой травме обусловлена как первичным поражением головного мозга, так и формированием в отдаленном периоде и периоде последствий новых клинических синдромов по механизмам дизрегуляции и снижения адаптационных резервов (Емельянов А.Ю., 2000; Живолупов С.А. и соавт., 2009).

В отдаленном периоде травматической болезни головного мозга формируются многогранные неврологические нарушения. Одним из наиболее значимых клинических синдромов, обуславливающих инвалидизацию пострадавших, являются нарушения когнитивных функций (Одинак М.М., 1995; Менделевич Е.Г. и соавт., 2000; Меликян З.А., 2011; Воробьев С.В., 2015). При перенесенной черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести в 37% случаев формируется посткоммоционный синдром, в рамках которого рассматривают посттравматические когнитивные нарушения. В популяции частота встречаемости посттравматических когнитивных нарушений среди жителей старше 60 лет составляет 1,4% (Литвинов Т.Р. и соавт., 2008; McAllister T.W., Arciniegas D., 2002). Через 3 месяца после травмы нарушения когнитивных функций выявлены у 46% пострадавших с сотрясением головного мозга и ушибом головного мозга легкой степени и у 82% пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести. В периоде последствий (через 2-10 лет) у пострадавших, перенесших ЧМТ, неврологические синдромы и расстройства психических функций обнаруживаются в 90% случаев (Стародубцев А.А. и соавт., 2008; Субботин А.В. и соавт., 2008). Среди причин деменций последствия черепно-мозговых травм составляют от 4,4% до 10% (Дамулин И.В., 2009; Arciniegas D. et al., 2006).

Степень разработанности темы исследования.

Проведены многочисленные исследования когнитивных функций при черепно-мозговой травме. Установлены наиболее чувствительные методики нейропсихологического тестирования, выявляющие нейродинамические и дизрегуляторные дисфункции, наиболее часто встречающиеся в отдаленном периоде ЧМТ (Воробьев С.В., 2015). Существуют методики выявления патофизиологических механизмов, лежащих в основе наблюдаемых когнитивных нарушений. Это позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная морфометрия и трактография, функциональная магнитно-резонансная томография (Мякотных В.С. и

соавт., 2002; Святская Е.Ф., 2005; Воробьев С.В., 2015; Азимбаев К.А., 2016). С одной стороны, они позволяют установить характерные изменения, с другой – имеют некоторые ограничения при использовании в повседневной клинической практике, связанные с их дороговизной и технической сложностью выполнения. Эти факты обуславливают необходимость поиска доступной и эффективной методики объективного подтверждения нарушений, возникающих при ЧМТ.

Опубликованы сведения об информативности применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме SWI (Susceptibility Weighted Imaging, изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля). В исследованиях зарубежных авторов указывается на высокую чувствительность и специфичность протокола SWI в выявлении очагового повреждения головного мозга при ушибах головного мозга, а также при диффузном аксональном повреждении (Moeninghoff C. et al., 2015; Toth A. et al., 2016; Liu S. et al., 2017; Tate D.F. et al., 2017). Однако опубликованы лишь данные зарубежных авторов, указывающие на высокую диагностическую значимость и интерес к этой методике при ЧМТ. Существующая разница в классификации черепно-мозговой травмы в отечественной и зарубежной литературе не позволяет напрямую использовать эти результаты. Также не проведены исследования взаимосвязи течения травматической болезни головного мозга и выявления очагов микрогеморрагий по данным SWI.

Весьма перспективной считается методика транскраниальной магнитной стимуляции, позволяющая проводить неинвазивную стимуляцию коры головного мозга и регистрировать вызванные моторные потенциалы. С помощью этого метода становится возможной оценка возбудимости нейронов двигательной коры головного мозга, времени проведения по кортикоспинальному тракту, а с помощью методик применения парных импульсов – активность отдельных нейромедиаторных систем (Гимранов Р.Ф. и соавт., 2006; Городничев Р.М. и соавт., 2007; Мусаев А.В. и соавт., 2008; Войтенков В.Б. и соавт., 2015). Наиболее интересной является оценка параметра коротко-латентного афферентного торможения, которое отражает активность холинергической нейромедиаторной системы. В клинических исследованиях показана важная роль диагностики коротко-латентного афферентного торможения и его связи с развитием когнитивных нарушений при различных заболеваниях нервной системы (Chen R, Garg R., 2000; Fujiki M. et al., 2006; Chen R. et al., 2008; Di Lazzaro V., Ziemann U., 2013).

Однако до настоящего времени не проведены исследования, оценивающие связь нейрофизиологических изменений по данным транскраниальной магнитной стимуляции с клинической картиной течения травматической болезни головного мозга.

Таким образом, изучение особенностей нейрофизиологических изменений по данным транскраниальной магнитной стимуляции и результатов нейровизуализации с использованием протокола SWI при черепно-мозговой травме является актуальной задачей современной неврологии.

Цель исследования

Установить патогенетические закономерности развития и повысить эффективность диагностики когнитивных и двигательных нарушений при черепно-мозговой травме.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности когнитивных и двигательных нарушений у пациентов с черепно-мозговой травмой.
2. Изучить изменения нейрофизиологических параметров двигательной коры головного мозга с использованием транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с черепно-мозговой травмой и в группе контроля.
3. Оценить нейровизуализационные изменения по данным изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля, при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести.
4. Установить взаимосвязи между клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными данными.
5. Выявить прогностическое значение изменения нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей для развития посттравматических когнитивных нарушений.

Научная новизна исследования.

Впервые проведено комплексное клиничко-нейропсихологическое, нейровизуализационное и нейрофизиологическое исследование с использованием транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести в промежуточном периоде травматической болезни головного мозга.

На основании результатов проведенного исследования установлены методики, обладающие наибольшей чувствительностью в исследовании когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме.

Выявлены нейрофизиологические паттерны, характерные для промежуточного периода черепно-мозговой травмы. По результатам транскраниальной магнитной стимуляции выявлялось повышение порогов моторного ответа ($p < 0,05$), асимметрия порогов моторного ответа при стимуляции разных полушарий головного мозга более 10% ($p < 0,05$), увеличение времени центрального моторного проведения ($p < 0,05$) и нарушение коротко-латентного афферентного торможения более 60% ($p < 0,05$). Впервые проведен корреляционный анализ нейрофизиологических изменений с оценкой когнитивных функций в промежуточном периоде ЧМТ. Выявлена связь между показателем коротко-латентного афферентного торможения и символично-цифровым тестом ($r = -0,65$), таблицами Шульте ($r = 0,71$) и краткой шкалой оценки психического статуса ($r = -0,58$).

Установлена значимость протокола SWI для диагностики микрогеморрагий при черепно-мозговой травме. В ряде случаев выявляемые очаги измененного сигнала на SWI являлись единственным нейровизуализационным подтверждением структурных изменений вещества головного мозга, что переквалифицировало тип травмы в сторону ее утяжеления.

Выявлена прогностическая значимость нейрофизиологических изменений и данных магнитно-резонансной томографии в режиме SWI для оценки риска развития посттравматических когнитивных нарушений. Асимметрия порогов моторных ответов с двух сторон выше 10% по данным транскраниальной магнитной стимуляции повышает риск развития посттравматических когнитивных нарушений в 2,6 раза. При увеличении коротко-латентного афферентного торможения выше 60% вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 4,9 раза. При выявлении на SWI взвешенных изображениях очагов микрогеморрагий в лобных

долях головного мозга вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 5,5 раз, при выявлении в области базальных ганглиев и таламусе – в 4,9 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Установлены основные черты когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме в промежуточном периоде травматической болезни. Выявлены наиболее чувствительные методики диагностики когнитивной дисфункции при ЧМТ. Определены параметры нейрофизиологических изменений по данным транскраниальной магнитной стимуляции, характерные для черепно-мозговой травмы. Уточнены патофизиологические процессы, связанные с развитием когнитивной дисфункции в промежуточном периоде ЧМТ. Рассчитаны отношения шансов развития когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме в зависимости от отдельных нейрофизиологических параметров и данных нейровизуализации. Установлена роль транскраниальной магнитной стимуляции и магнитно-резонансной томографии с использованием протокола SWI в диагностике черепно-мозговой травмы.

Методология и методы исследования.

Выполнение диссертационного исследования осуществлялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась литература, посвященная данной проблеме, включая отечественные и зарубежные источники. Было проанализировано 155 источников, из них 101 – отечественный, 54 – зарубежных. На втором этапе были отобраны пациенты с черепно-мозговой травмой в промежуточном периоде травмы. На третьем этапе пациентам проводилось клиничко-нейропсихологическое тестирование и инструментальное исследование. Следующий этап включал клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследование через 21 день для пациентов с сотрясением головного мозга и через 2 месяца для обследуемых с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести. На пятом этапе производилась статистическая обработка полученных данных, проводился поиск значимых изменений, расчет рисков и корреляционных взаимосвязей между полученными результатами клиничко-нейропсихологического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследования.

Положения, выносимые на защиту.

1. Степень тяжести черепно-мозговой травмы определяет характер и особенности когнитивных и двигательных симптомов в промежуточном периоде. При сотрясении головного мозга и ушибе головного мозга легкой степени тяжести наблюдаются легкие и умеренные нарушения нейродинамического и дисрегуляторного характера, сочетающиеся с отдельными пирамидными и мозжечковыми симптомами, вклад которых в нарушение функции незначителен. При черепно-мозговой травме средней степени тяжести помимо этого развиваются мнестические расстройства, затрагивающие в большей степени кратковременную память, а двигательные нарушения представлены центральными парезами, в отдельных случаях достигающими 4 баллов.

2. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция выявляет характерные нейрофизиологические изменения, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью травмы и выраженностью когнитивных нарушений.

3. Применение протокола МРТ-изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля, позволяет выявить очаги микрогеморрагий, невидимые при

стандартной методике нейровизуализации. Выполнение магнитно-резонансной томографии с помощью данного протокола в ряде случаев легкой черепно-мозговой травмы позволяет определить очаги микрогеморрагий, которые являются единственным признаком структурного повреждения вещества головного мозга.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Полученные в ходе проведенной работы результаты имеют высокую степень достоверности, исходя из репрезентативного и достаточного объема выборок выполненных исследований и групп пациентов. В ходе работы использовались современные методы исследования и адекватные методы статистической обработки данных. Выбор адекватных методов математической обработки промежуточных и итоговых результатов производился исходя из поставленных задач.

Внедрение результатов в практику.

Основные результаты исследования внедрены в лечебную и диагностическую работу клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Основные научно-практические положения диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре нервных болезней со слушателями факультетов подготовки и усовершенствования врачей при изучении вопросов изучения черепно-мозговой травмы и ее последствий, дифференциальной диагностики степени тяжести черепно-мозговой травмы.

Апробация работы.

Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2014), I Московской конференции с международным участием «Фундаментальная и клиническая неврология. Транскраниальная магнитная стимуляция: достижения и перспективы» (Москва, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии» (Санкт-Петербург, 2015), 3 Азиатско-Тихоокеанском конгрессе по военной медицине (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных положений и результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора.

Автор лично подготовил план и программу работы, сформулировал цель и задачи, разработал критерии отбора пациентов в проведенное исследование. Лично производил клинико-неврологическое, нейропсихологическое и нейрофизиологическое обследование всех пациентов, участвовал в выполнении нейровизуализационного исследования. Данные нейровизуализации оценивались совместно с врачами-рентгенологами. Автором лично осуществлялась математико-статистическая обработка полученных данных. Суммарно вклад автора в проведенное исследование составил более 90%. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлены слайды для апробации и защиты.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста. Она включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список

литературы. В работе содержится 19 рисунков и 12 таблиц. Список использованной литературы включает 155 источников, из них 101 – отечественных, 54 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Было обследовано 114 пациентов с черепно-мозговой травмой лёгкой и средней степени тяжести. В исследование включались больные с достоверно установленным диагнозом черепно-мозговой травмы. Среди них было 47 пациентов с сотрясением головного мозга, 28 пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести, 39 пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести. Сроки обследования пациентов были выбраны с учетом периодизации течения травматической болезни головного мозга различной степени тяжести. Пациенты проходили клинко-нейропсихологическое обследование после завершения острого периода и в промежуточном периоде черепно-мозговой травмы. Нейровизуализация выполнялась однократно в промежуточном периоде травмы. Обследование пациентов с сотрясением головного мозга проводилось в первые трое суток и на 21 день после получения травмы. Пациенты с ушибом головного мозга обследовались после завершения острого периода, обычно через 3 недели после получения травмы, после выписки из нейрохирургического стационара и через 2 месяца после получения травмы, в промежуточном периоде травматической болезни головного мозга. Среди пациентов большинство составили лица мужского пола (71 мужчина и 43 женщины), что объясняется большей встречаемостью ЧМТ среди мужского населения по данным эпидемиологических исследований. В исследование включены пациенты возрастом 18-35 лет ($25,7 \pm 4,5$ лет). Больные были разделены на несколько групп по тяжести и периоду травмы в соответствии с классификацией кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии (Гайдар Б.В. и соавт., 1996).

С целью получения контрольных данных с использованием методики транскраниальной магнитной стимуляции была сформирована группа здоровых добровольцев. В нее вошли 30 испытуемых в возрасте от 20 до 37 лет. В этой группе обследуемые не предъявляли жалоб на снижение концентрации внимания, памяти, других когнитивных функций и результаты их клинко-нейропсихологического обследования не выявили отклонения от нормальных значений.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие актуальной соматической или неврологической патологии помимо черепно-мозговой травмы; черепно-мозговая травма тяжелой степени тяжести; эпилептические приступы в анамнезе или эпилептиформная активность, зарегистрированная по данным электроэнцефалографии; прием препаратов, влияющих на нейрофизиологические характеристики, определяемые при ТМС (противоэпилептические, холинергические препараты, транквилизаторы); наличие имплантированных металлоконструкций, в том числе из металлов-парамагнетиков; наличие кардиостимулятора; психические заболевания; беременность и период лактации; пожилой возраст, нарушение когнитивных функций отличной от черепно-мозговой травмы этиологии.

Неврологический осмотр проводился по стандартной методике (Одинак М.М., 2016). Симптомы и анамнез тщательно анализировались и устанавливалась причинно-следственная связь с фактом получения травмы. Важным являлся анализ медицинской документации, отражавшей динамику состояния пациента до осмотра в рамках диссертационного исследования. Степень тяжести полученной травмы

устанавливалась на основании анализа объективной документации (выписки из стационаров, в которые пострадавшие доставлялись первично), результатов клинического и предшествующего инструментального обследования, данных нейровизуализации. Особое внимание обращалось на продолжительность периода нарушения сознания, факт и продолжительность ретро- и антероградной амнезии, наличие в клинической картине общемозговых и очаговых симптомов поражения центральной нервной системы. Особое внимание обращалось на наличие жалоб пациентов и их близких на нарушение памяти, внимания, скорости мышления, повышенную утомляемость и другие симптомы нарушения когнитивной сферы. Помимо исследования неврологического статуса, обязательным являлся общесоматический осмотр и изучение анамнеза жизни пациента для исключения другой актуальной неврологической, психиатрической и соматической патологии, способной приводить к нарушению когнитивных и двигательных функций.

Нейропсихологическое исследование. Нейропсихологическое обследование начиналось с выполнения скрининговых методик обследования когнитивных функций, таких как КШОПС и батарея лобной дисфункции. Помимо этих тестов, для исследования когнитивных функций были выбраны методики, показавшие наибольшую чувствительность в диагностике когнитивных нарушений при ЧМТ и их последствиях (Воробьев С.В., 2015). Использовались символично-цифровой тест, тест слежения, тест «10 слов» по А.Р. Лурия, таблицы Шульте.

Диагноз легких и умеренных когнитивных нарушений устанавливался на основании широко используемых диагностических критериев (Яхно Н.Н. и соавт., 2011; Petersen R.C., Touchon J., 2005). Степень выраженности когнитивных нарушений устанавливалась в соответствии с клинической рейтинговой шкалой деменции CDR (Clinical Dementia Rating).

Методы диагностической транскраниальной магнитной стимуляции. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция выполнялась на магнитном стимуляторе «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», Россия) с кольцевой катушкой, сопряженном с электронейромиографом «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия). Электронейромиограф использовался для регистрации вызванных моторных ответов. Полученные результаты обрабатывались на персональном компьютере с установленной операционной системой Windows 7 (Microsoft, США) и установленной программой «Нейро-МВП.NET» (Нейрософт, Россия). Регистрировались следующие показатели: порог моторного ответа, амплитуда моторного ответа, время центрального моторного проведения, показатель коротко-латентного афферентного торможения.

Для регистрации порога моторного ответа катушка располагалась в проекции моторной коры и устанавливалась мощность магнитного импульса, необходимая для вызывания моторного ответа как минимум в 5 из 10 попыток амплитудой не менее 50 мВ. Помимо регистрации порога моторного ответа, измерялась его амплитуда и латентность.

Для регистрации времени центрального моторного проведения после транскраниальной стимуляции катушка перемещалась в проекцию шейного отдела спинного мозга на уровень седьмого шейного – первого грудного сегментов и выполнялась сегментарная магнитная стимуляция. Измерялась латентность при спинальной сегментарной стимуляции и определялась разница между ней и

латентностью при транскраниальной стимуляции, что трактовалось как время центрального моторного проведения.

Регистрация коротко-латентного афферентного торможения проводилась согласно методике, предложенной Tokimura H. et al., 1999. Измерялось относительное снижение амплитуды моторного ответа при наличии афферентного импульса, предшествующего магнитному стимулу. Для этого электрическим импульсом стимулировался срединный нерв контралатеральной стороны на уровне дистальной трети предплечья. Электрический импульс предшествовал магнитному за определенный короткий промежуток времени. Согласно опубликованным данным, наибольшее торможение и уменьшение амплитуды моторного ответа происходит при межстимульном интервале от 20 до 24 мс. Для достоверной регистрации показателя коротко-латентного афферентного торможения проводилась серия из 90 как одиночных, так и парных импульсов с разным межстимульным интервалом (от 20 до 26 мс) в псевдослучайном порядке. Для каждого времени межстимульного интервала и для одиночных импульсов регистрировалось 10 моторных ответов. Частота импульсов составляла 1 в 5 секунд. Полученные амплитуды при каждом межстимульном интервале усреднялись и рассчитывалось их отношение к амплитудам после одиночных импульсов. Наименьшее отношение средних амплитуд при стимуляции парными импульсами и при стимуляции одиночными стимулами трактовалось как показатель коротко-латентного афферентного торможения. Таким образом, повышение амплитуды моторного ответа после двойного импульса и увеличение соотношения амплитуд ответов после двойного импульса к ответу после одинарного отражает нарушение торможения. В нашем исследовании показатель КАТ выражался в процентах соотношения амплитуд двойных и одинарных стимулов и повышение соотношения амплитуд указывает на дисфункцию коротко-латентного афферентного торможения.

Методы нейровизуализации. Нейровизуализация входит в стандарты обследования пациентов с черепно-мозговой травмой. Всем пациентам с травматическим поражением головного мозга выполняется компьютерная томография. Это обусловлено относительной доступностью, быстротой, информативностью исследования, позволяющей в кратчайшие сроки определить показания к оперативному лечению больных. С помощью компьютерной томографии хорошо визуализируются переломы костей черепа, суб-, эпидуральные и внутримозговые гематомы, субарахноидальные кровоизлияния, отек и дислокация головного мозга, обширные очаги ушибов. Однако КТ не позволяет визуализировать небольшие по объему очаги поражения головного мозга.

В нашем исследовании пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография на томографе Magnetom Trio A Tim (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 3,0 Тесла, с получением стандартных T1-ВИ, T2-ВИ в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях. Кроме этого, всем пациентам проводился протокол получения изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI, Susceptibility Weighted Imaging). Полученные изображения анализировались с использованием программы просмотра DICOM изображений eFilm (MERGE, США). Анализировались локализация, объем повреждений по данным стандартных изображений, а также визуализация очагов микрогеморрагий по результатам использования протокола SWI.

Методы математической обработки и статистического анализа результатов исследования. Для стандартизации полученных данных на каждого пациента оформлялась индивидуальная карта обследования. Для накопления, хранения и статистического анализа результатов использовался персональный компьютер, имеющий стандартную конфигурацию с операционной системой Windows 10. Результаты, полученные в ходе исследования, заносились в табличный процессор Microsoft Excel 2010. Для статистического анализа и графической обработки применялся пакет программ Statistica for Windows 8.0 (Statsoft Inc., США, 2012). Для статистической обработки использовались математические инструменты, адекватные поставленным задачам (Реброва О.Ю., 2002; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002). Статистическая значимость межгрупповых различий определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Заключение о статистической значимости наблюдаемых различий давалось при вероятности ошибочного заключения $p < 0,05$. Расчет силы корреляционных связей производился с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность развития когнитивных нарушений в зависимости от данных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований рассчитывалась в соответствии со стандартным алгоритмом вычисления отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

Результаты собственных исследований

Результаты клинических и нейропсихологических исследований

При сотрясении головного мозга и ушибе головного мозга легкой степени тяжести наблюдались рассеянные органические симптомы. Среди пациентов с сотрясением головного мозга наиболее часто встречались асимметрия и быстрая истощаемость брюшных рефлексов (85%), вялость реакций зрачков на аккомодацию и конвергенцию, снижение фотореакций (77%), асимметрия глубоких рефлексов (64%). Среди патологических рефлексов наиболее часто выявлялись рефлексы орального автоматизма (83%) и кистевые патологические знаки (32%). Мозжечковая симптоматика была представлена незначительным интенционным тремором, выявляемым в 21% случаев.

Для ушиба головного мозга легкой степени тяжести были характерны снижение прямой и содружественных фотореакций, снижение реакции зрачков на аккомодацию с конвергенцией (89,3%) и слабость конвергенции (67,8%). В значительном числе случаев выявлялось снижение и асимметрия брюшных рефлексов (96,4%), асимметрия и повышение глубоких рефлексов (64,3%). В группе патологических рефлексов диагностировались рефлексы орального автоматизма (60,7%) и кистевые патологические рефлексы (64,3%). Патологические стопные знаки выявлялись реже (32,1%). Мозжечковая симптоматика выявлялась у 39,3% пациентов и характеризовалась наличием чаще всего одностороннего интенционного тремора и пошатыванием в позе Ромберга без отчетливой латерализации.

При черепно-мозговой травме средней степени тяжести наиболее часто выявлялось изменение брюшных рефлексов (97,4%), снижение прямой и содружественных фотореакций, снижение реакции зрачков на аккомодацию с конвергенцией (76,9%) и слабость конвергенции (61,5%). В значительном числе случаев выявлялась асимметрия и повышение глубоких рефлексов (61,5%). В группе патологических рефлексов диагностировались рефлексы орального автоматизма (69,2%) и кистевые патологические рефлексы (76,9%). Патологические стопные

знаки выявлялись реже (30,8%). Синдром поражения кортикоспинального пути диагностировался в 75% случаев. Мозжечковая симптоматика выявлялась чаще, чем в группе обследуемых с ушибом головного мозга легкой степени тяжести (43,6%) пациентов и характеризовалась наличием чаще всего одностороннего интенционного тремора и пошатыванием в позе Ромберга без отчетливой латерализации.

Применение скрининговых методик, использующихся при исследовании когнитивных функций, в группе пациентов с сотрясением головного мозга не выявило достоверных отличий от результатов исследования контрольной группы. Это объясняется недостаточной чувствительностью данных методик, что было подтверждено в исследованиях, проведенных ранее (Воробьев и соавт., 2014).

При анализе когнитивной дисфункции у пациентов с сотрясением головного мозга на 21-е сутки после травмы в 37% случаев диагностированы легкие когнитивные нарушения, что, согласно критериям (Одинак М.М. и соавт., 2014), позволяет установить диагноз посттравматических когнитивных нарушений. Данные расстройства носили характер дизрегуляторных сочетались с нарушением нейродинамических функций. Это проявлялось невозможностью концентрации внимания на выполняемом задании, общем замедлении мыслительных процессов, трудностью при переходе от одного действия к другому. При этом нарушения памяти были выражены незначительно и носили вторичный характер, подсказка во всех случаях была эффективна.

Нейропсихологическое обследование пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести в промежуточном периоде травматической болезни головного мозга выявило наличие посттравматических когнитивных нарушений в 41%. Это были умеренные когнитивные нарушения, преимущественно нейродинамического и дизрегуляторного характера. В меньшей степени выявлялись нарушения памяти, прежде всего кратковременной. При этом жалобы на нарушения памяти встречались относительно часто (57% пациентов). По всей видимости, нарушения памяти носили вторичный характер вследствие нарушения концентрации внимания и снижения скорости мыслительных процессов.

Обследование пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести показало наличие как нейродинамических, так и мнестических нарушений, затрагивающих кратковременную память. Диагностированные при первичном обследовании когнитивные нарушения носили стойкий характер. Достоверные различия между группой пациентов с ушибом средней степени тяжести в промежуточном периоде и контрольной группой были выявлены в результатах всех нейропсихологических тестов, кроме батареи лобной дисфункции. Однако отчетливо прослеживалась положительная динамика в виде некоторого улучшения результатов тестирования, что можно объяснить преобладанием компенсаторно-восстановительных процессов в течении травматической болезни головного мозга.

Результаты диагностической транскраниальной магнитной стимуляции

В целом при черепно-мозговой травме по данным транскраниальной магнитной стимуляции выявляются качественно схожие нейрофизиологические изменения, отличающиеся количественно в зависимости от тяжести травмы и периода травматической болезни головного мозга. Это повышение и увеличение межполушарной асимметрии порогов моторного ответа, повышение разброса амплитуд при исследовании коротко-латентного афферентного торможения и увеличение амплитуд моторного ответа при исследовании методом парных

импульсов, что указывает на нарушение коротко-латентного афферентного торможения и, соответственно на дисфункцию ГАМК- и холинергических нейромедиаторных систем.

При исследовании показателя КАТ было выявлено его повышение, что отражает дисфункцию холинергической нейромедиаторной системы. Отмечено, что наиболее выраженное изменение показателя КАТ выявлялось в остром периоде травмы, а при последующих исследованиях (на 21 сутки после СГМ, на 2 месяц после УГМ легкой и средней степени тяжести) эти показатели уменьшались. Для группы пациентов с СГМ КАТ уменьшалось до нормальных значений, однако в части случаев (22% пациентов) отличалось от нормальных значений. В группах пациентов с УГМ (легкой и средней степени тяжести) показатель КАТ не достигал нормальных значений и достоверно отличался от показателя КАТ группы контроля. Сравнение показателя КАТ между исследуемыми группами представлены на рисунке 1.

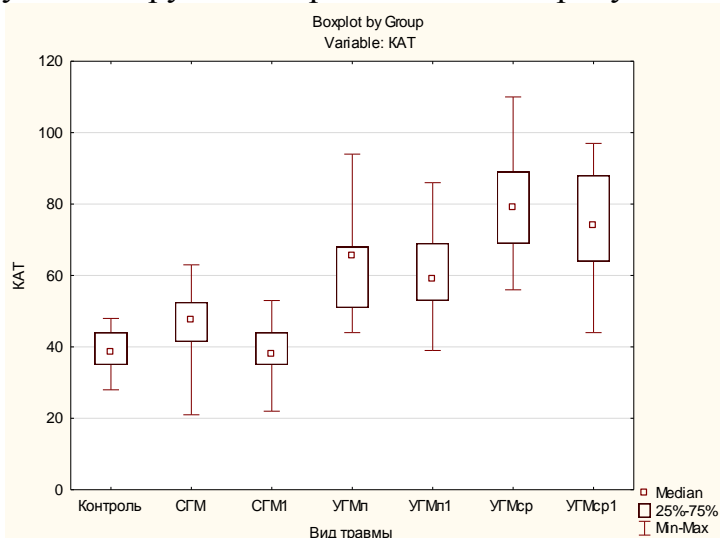


Рисунок 1. Сравнительный анализ показателя коротко-латентного афферентного торможения среди обследованных групп пациентов.

Время центрального моторного проведения отличалось от нормальных значений только в группе пациентов с ушибом головного мозга в 35% наблюдений. Однако среднее время различалось в группах, результаты исследования ВЦМП представлены на рисунке 2.

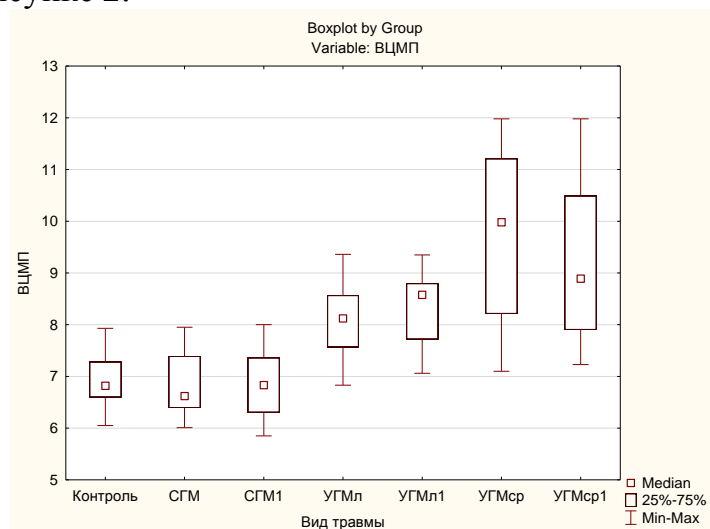


Рисунок 2. Сравнительный анализ времени центрального моторного проведения среди обследованных групп пациентов.

Значения порогов моторного ответа, межполушарная разница, уровень КАТ, ВЦМП и значимость различий представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика нейрофизиологических изменений по данным транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с черепно-мозговой травмой

Показатель	Контроль	СГМ	СГМ _{21день}	УГМ _Л	УГМ _Л 2мес	УГМ _{Ср}	УГМ _{Ср} 2мес
ПМО (m±sd)	52,6±12,0	57,6±11,9	54,2± 13	71,7±9	67,3±9,7	81,0±11,1	63,1±13,8
Латерализация порога моторного ответа (m±sd)	4,03±1,8	8,56±4,0	6,14±3,1	9,4±4,6	6,72±3,9	11,5±4,8	8,9±6,0
ВЦМП (m±sd)	6,9±0,5	6,8±0,6	6,9±0,7	8,1±0,7	8,4±0,7	9,7±1,5	9,2±1,4
КАТ, % (m±sd)	37,9±5,8	47,1±9,5	38,8±8,0	62,5±12	60,6±10,5	79,6±14,0	74,8±14,3
КАТ, разброс амплитуд моторного ответа	-	++	+	++	+	+++	+++

Результаты нейровизуализации

Магнитно-резонансная томография выполнена 62 пациентам с черепно-мозговой травмой. Наибольший интерес представляет результаты протокола SWI. При использовании этого протокола участки измененного сигнала соответствовали очагам ушиба, выявленным при использовании стандартных методик МРТ, но объем этих участков был несколько больше - $20 \pm 11 \text{ см}^3$. Кроме того, в 31,8 % случаев выявлялись перивентрикулярные очаги микрогеморрагий размерами 2-5 мм³, не визуализируемые при использовании стандартных методик (таблица 2).

Таблица 2

Характерные особенности распределения очагов микрогеморрагий на МРТ в режиме SWI и на стандартных T2-взвешенных изображениях.

		СГМ	УГМ _Л	УГМ _{Ср}
Количество очагов	T2-ВИ	0	0-2	1-8
	SWI	0	2-8	5-30
Преимущественное расположение	T2-ВИ	-	Лобные, височные доли ГМ	Лобные, височные доли ГМ
	SWI	-	Паравентрикулярное, в базальных ганглиях	На периферии очага ушиба, паравентрикулярно, в базальных ганглиях, в белом веществе полушарий мозга

Среди обследованных пациентов в 8 (15%) случаях установленного ранее диагноза сотрясения головного мозга (клинически и при ранее выполненной нейровизуализации) при выполнении протокола SWI были диагностированы очаги микрокровоизлияний. Согласно критериям постановки диагноза черепно-мозговой травмы, выполненное исследование позволило пересмотреть диагноз в сторону его

утяжеления и диагностировать ушиб головного мозга легкой степени тяжести (рисунок 3).

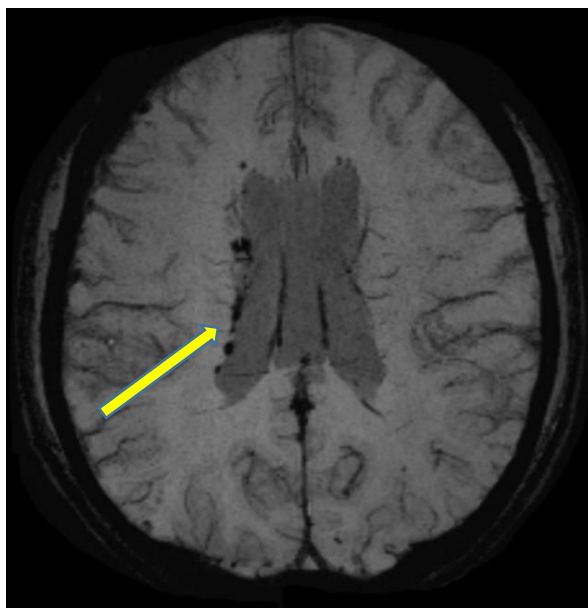


Рисунок 3. Пациент Е., 18 лет, ушиб головного мозга легкой степени тяжести, спортивная травма. МРТ-картина через 3 дня после травмы, SWI. Установленный ранее диагноз сотрясения головного мозга был пересмотрен после получения результатов протокола SWI. Клиническая картина представлена явлениями астении, вегетативной лабильностью, головной болью. Стрелками указаны очаги микрогеморрагий, расположенные паравентрикулярно левому боковому желудочку.

При анализе результатов МРТ пациентов с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести на SWI выявлялось большее количество очагов, расположенных на отдалении, а в 38% случаев в противоположном полушарии головного мозга. T2- и SWI взвешенные изображения срезов головного мозга пациента с ушибом головного мозга средней степени тяжести на одном уровне представлены на рисунке 4.

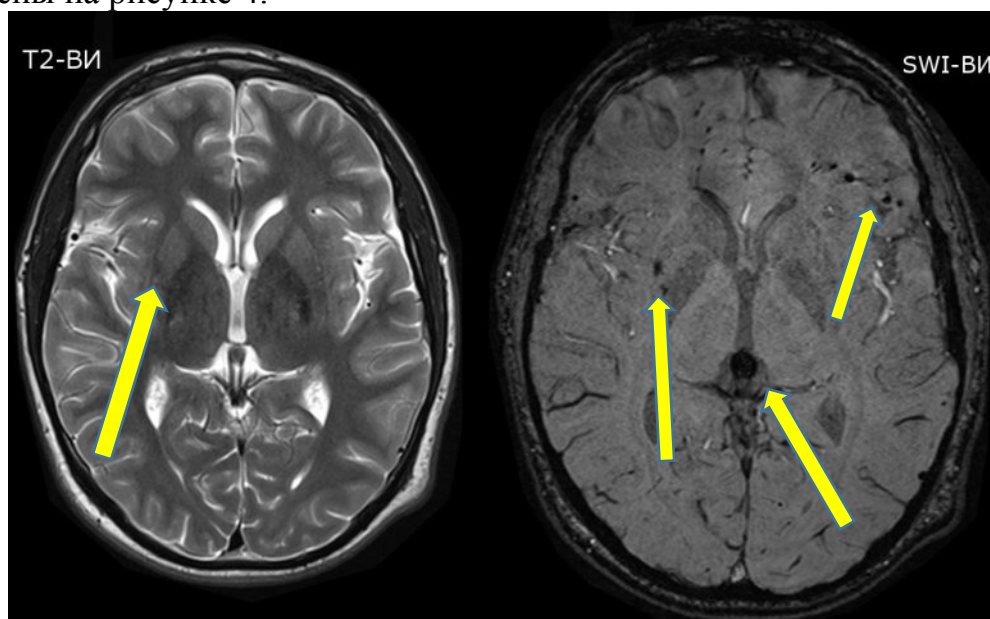


Рисунок 4. Пациент Г., 21 год, ушиб головного мозга средней степени тяжести, автомобильная авария, 2 месяца после травмы. Параллельные срезы T2 и SWI взвешенных изображений. Стрелками указаны очаги повреждений по данным T2-ВИ

и очаги микрокровоизлияний по данным SWI-ВИ. Клиническая картина представлена умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа и легкими дизрегуляторными нарушениями.

Таким образом, протокол SWI показал высокую информативность в диагностике посттравматических очагов кровоизлияний. При черепно-мозговой травме легкой степени тяжести выявленные морфологические признаки позволяют уточнить диагноз. В 15% случаев ранее диагностированного сотрясения головного мозга на SWI взвешенных изображениях выявлялись очаги микрогеморрагий, не видимые при выполнении стандартных протоколов T1 и T2 взвешенных изображений. Визуализация морфологического субстрата позволяла пересмотреть диагноз и установить ушиб головного мозга легкой степени тяжести.

Среди пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести применение протокола SWI позволило уточнить характер, локализацию и объем повреждения, а также найти морфологическое подтверждение наблюдаемым клиническим феноменам. При этом очаги микрокровоизлияний не всегда соответствовали имеющимся посттравматическим очагам, визуализируемым на стандартных протоколах сканирования. Они располагались паравентрикулярно (58%), в белом веществе лобных (37%), височных (18%) и теменных (25%) долей головного мозга. В 38% случаев очаги микрокровоизлияний локализовались в противоположном очагу ушиба полушарии.

Сопоставление результатов клинико-нейропсихологического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследований.

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи результатов нейропсихологического и нейрофизиологического исследований пациентов с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Использовался метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом силы корреляционной связи и достоверности полученных результатов.

Для выявления диагностической значимости транскраниальной магнитной стимуляции был проведен корреляционный анализ результатов нейропсихологического и нейрофизиологического обследования всех групп пациентов с черепно-мозговой травмой, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты корреляционного анализа нейропсихологического тестирования и основных нейрофизиологических показателей по данным транскраниальной магнитной стимуляции.

Методика		ПМО	Разница ПМО	ВЦМП	КАТ
КШОПС, балл		$r=-0,19$	$r=-0,37$	$r=-0,15$	$r=-0,58$
Батарея лобной дисфункции, балл		$r=-0,25$	$r=-0,37$	$r=-0,22$	$r=-0,45$
Тест 10 слов, количество слов		$r=-0,17$	$r=-0,33$	$r=-0,07$	$r=-0,55$
Таблицы Шульте, среднее время		$r=0,12$	$r=0,28$	$r=0,17$	$r=0,71$
Символьно-цифровой тест	Количество знаков	$r=-0,21$	$r=-0,24$	$r=-0,19$	$r=-0,65$
	Количество ошибок	$r=0,24$	$r=0,18$	$r=0,21$	$r=0,57$

Полученные результаты позволяют говорить о наличии умеренной корреляции между показателями КАТ и разницей ПМО с результатами нейропсихологического тестирования. Интересен факт выявления отрицательной высокой корреляционной связи между КАТ и временем заполнения таблиц Шульте ($r=-0,71$). Согласно

принятым теоретическим моделям, повышение показателя КАТ указывает на дисфункцию холинергической нейромедиаторной системы, ответственной прежде всего за поддержание внимания, регуляторных функций и кратковременной памяти. В то же время тест таблиц Шульте выявляет нарушение и истощаемость внимания. Таким образом, полученные результаты косвенно подтверждают вывод о вовлеченность холинергической системы в развитие нарушение внимания и когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме. Диаграмма рассеяния результатов исследования КАТ и временем заполнения таблиц Шульте представлена на рисунке 5.

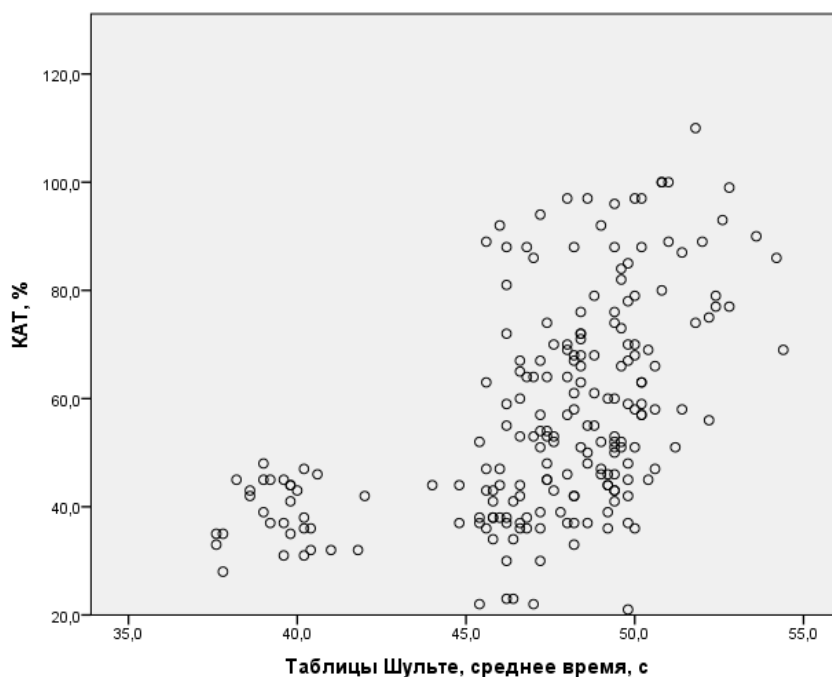


Рисунок 5. Диаграмма рассеяния результатов заполнения таблиц Шульте и коротко-латентного афферентного торможения.

Для оценки клинической значимости нейрофизиологических и нейровизуализационных изменений были рассчитаны отношения рисков развития когнитивных нарушений. Для этого были проанализированы данные дополнительных методов исследования и результаты повторного нейропсихологического обследования в отдаленный период травмы. Диагноз посттравматических когнитивных нарушений устанавливался на основании клинических критериев, разработанных на кафедре нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова (Одинак М.М. и соавт., 2014).

Установлено, что наиболее значимым нейрофизиологическим параметром, изменение которого указывает на высокую вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений, является повышение уровня КАТ. Так, при повышении КАТ выше 60% вероятность развития впоследствии посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 4,87 раза. Менее значим показатель разницы порогов моторного ответа, повышение которого выше 10% повышает шанс развития когнитивных нарушений в 2,58 раз.

Расчет отношения шансов развития когнитивных нарушений при изменении нейрофизиологических показателей представлен в таблице 4.

Отношения шансов развития посттравматических когнитивных нарушений в зависимости от изменения нейрофизиологических параметров.

Фактор	OR	95% ДИ (CI)
Асимметрия ПМО>10%	2,58	1,210 - 13,538
Повышение КАТ выше 60%	4,87	1,150 - 16,425

Результаты нейровизуализационных изменений интересны прежде всего с точки зрения обнаружения очагов микрогеморрагий на SWI изображениях. Следует отметить, что оценка данных нейровизуализации и сопоставление их с клинической картиной сопряжено с некоторыми трудностями. Это связано с определенной уникальностью МР-картины при черепно-мозговых травмах, заключающейся в различной локализации и объеме повреждения вещества головного мозга. Наиболее интересен результат анализа МР-данных пациентов, у которых наблюдалось расхождение нейровизуализационной картины при использовании стандартных T1 и T2 - взвешенных изображений и результатов протокола SWI. Наиболее часто очаги микрогеморрагий располагались в белом веществе лобных, височных, теменных, затылочных долей полушарий головного мозга, базальных ганглиях и таламусе, а также паравентрикулярно.

Установлено, что наибольшее значение для развития посттравматических когнитивных нарушений имеет наличие очагов микрокровоизлияний в белом веществе лобных долей (OR=5,45 [95% ДИ 1,27-12,72]), в базальных ганглиях и таламусе (OR=4,98 [95% ДИ 1,62-13,85]).

Выводы

1. При сотрясении головного мозга наблюдаются рассеянные органические симптомы в виде анизорефлексии глубоких рефлексов, снижения брюшных рефлексов и отдельных патологических кистевых знаков, носящие нестойкий характер и регрессирующие в промежуточном периоде черепно-мозговой травмы. При ушибе головного мозга легкой степени тяжести органическая симптоматика носит стойкий характер и сохраняется на протяжении более 2 месяцев после травмы. При черепно-мозговой травме средней степени тяжести в 75% формируется пирамидный синдром, достигающий парезов до 4-х баллов. Когнитивные нарушения наблюдаются у большинства пациентов с черепно-мозговой травмой в промежуточном периоде травматической болезни и представлены легкими нарушениями дисрегуляторного и нейродинамического характера. В группе пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести выявлены нарушения кратковременной памяти, носящие вторичный характер.

2. По данным транскраниальной магнитной стимуляции выявляются характерные нейрофизиологические изменения, такие как: повышение порогов моторного ответа, возникновение межполушарной асимметрии порогов моторного ответа и снижение уровня коротко-латентного афферентного торможения. В дальнейшем, в раннем восстановительном периоде травмы при сотрясении головного мозга данные изменения регрессируют и становятся сравнимы с группой контроля. В группе пациентов с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести нейрофизиологические изменения носят более стойкий характер и сохраняются на протяжении 2 месяцев.

3. С помощью магнитно-резонансной томографии в режиме SWI

визуализируются небольшие очаги микрогеморрагий, не видимые на стандартных T1 и T2 взвешенных изображениях. Это позволяет выявить макроструктурные повреждения среди пациентов с легкой черепно-мозговой травмой и установить диагноз ушиба головного мозга. У пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести возможно выявление очагов микрогеморрагий на отдалении от очага повреждения, что в ряде случаев объясняет имеющиеся неврологические нарушения.

4. При проведении корреляционного анализа нейрофизиологических изменений и оценкой когнитивных функций наиболее тесная связь была обнаружена между коротко-латентным афферентным торможением и символьно-цифровым тестом ($r=-0,65$), таблицами Шульте ($r=0,71$) и краткой шкалой оценки психического статуса ($r=-0,58$).

5. Использованные методики инструментального обследования с помощью транскраниальной магнитной стимуляции имеют прогностическую значимость для развития посттравматических когнитивных нарушений. При повышении асимметрии порога моторного ответа выше 10% вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 2,6 раза. При увеличении коротко-латентного афферентного торможения выше 60% вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 4,9 раза. При выявлении на SWI-ВИ очагов микрогеморрагий в лобных долях головного мозга вероятность развития посттравматических когнитивных нарушений возрастает в 5,5 раза, при выявлении в области базальных ганглиев и таламусе – в 4,9 раза.

Практические рекомендации

1. При обследовании пациентов с черепно-мозговой травмой целесообразно скрининговое обследование когнитивных функций, которое должно включать краткую шкалу оценки психического статуса, тест «10 слов», символьно-цифровой тест и таблицы Шульте. В случае выявления легких и умеренных когнитивных нарушений необходимо динамическое наблюдение и последующее тестирование через 2 недели для пациентов с сотрясением головного мозга и через 2 месяца для пациентов с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести.

2. При использовании транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с черепно-мозговой травмой необходимо определение порогов моторного ответа с обеих сторон, его асимметрии и уровня коротко-латентного афферентного торможения. При отсутствии характерных изменений по результатам магнитной стимуляции необходимо тщательное обследование для исключения иных причин когнитивных нарушений.

3. При несоответствии клинической картины данным нейровизуализации при ушибе головного мозга и сохранения неврологической симптоматики в отдаленном периоде сотрясения головного мозга необходимо проведение магнитно-резонансной томографии в режиме SWI.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В ходе планируемых научных исследований по настоящей теме наиболее перспективным представляется дальнейший поиск и внедрение в клиническую практику нейровизуализационных и нейрофизиологических предикторов развития когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме. Применение магнитно-резонансной томографии в режиме SWI позволит установить диагноз и повысить качество дальнейшего лечения и реабилитации. Транскраниальная магнитная стимуляция способна выявить нарушение процессов возбуждения и торможения в

коре головного мозга и уточнить патогенез развития посттравматических нарушений.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Живолупов, С.А. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга / С.А. Живолупов, Е.Ю. Шапкова, И.Н. Самарцев, **А.А. Юрин** // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т.111, № 4. – С. 31-36.
2. Живолупов, С.А. Магнитная стимуляция в неврологии (теоретические основы, диагностические возможности, терапевтическая эффективность) / С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов, А.А. Михайленко, И.Н. Самарцев, **А.А. Юрин** // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – № 1 (33). – С. 215-221.
3. Одинак, М.М. Критерии диагностики и классификация посттравматических когнитивных нарушений / М.М. Одинак, С.В. Воробьев, А.Ю. Емелин, И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин** // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 4 (48). – С. 12-17.
4. Михайленко, А.А. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга / А.А. Михайленко, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, Н.С. Ильинский, **А.А. Юрин**, П.С. Сеницын // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 29-36.
5. Михайленко, А.А. Легкая черепно-мозговая травма: актуальные и дискуссионные вопросы / А.А. Михайленко, М.М. Одинак, С.В. Литвинцев, Н.С. Ильинский, **А.А. Юрин** // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 199-203.
6. Литвиненко, И.В. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, С.В. Воробьев, **А.А. Юрин** // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 249-254.

Список других печатных работ по теме диссертации

7. Литвиненко, И.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике холинергической дисфункции при посттравматических когнитивных нарушениях / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, А.Г. Труфанов, С.В. Воробьев, Е.Н. Гневывшев // Матер. научн.-практ. конф. «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация-2014» 25-26 ноября 2014 года.
8. Литвиненко, И.В. Диагностика патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме с помощью транскраниальной магнитной стимуляции / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, А.Г. Труфанов, С.В. Воробьев, Е.Н. Гневывшев, В.Д. Пронин // Матер. I Московской конференции с международным участием «Фундаментальная и клиническая неврология. Транскраниальная магнитная стимуляция: достижения и перспективы». (под ред. М.А. Пирадова). — М.: ФГБНУ НЦН, 2015. — С. 62-66.
9. Литвиненко, И.В. Состояние когнитивных функций у жителей блокадного Ленинграда и ветеранов Великой Отечественной Войны / И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, Б.С. Литвинцев, С.В. Воробьев, М.Ю. Прокудин, П.С. Дынин, **А.А. Юрин** // Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии: [электронный ресурс] сб. ст. и тез. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова, СПб., 20-

21 ноября 2015 г. / под ред. И.В. Литвиненко, В.К. Шамрея.– СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 156.

10. Литвиненко, И.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в исследовании патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, А.Г. Труфанов, С.В. Воробьев // Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии: [электронный ресурс] сб. ст. и тез. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова, СПб., 20-21 ноября 2015 г. / под ред. И.В. Литвиненко, В.К. Шамрея.– СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 157.

11. Литвиненко, И.В. Оценка холинергического дефицита с помощью транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с черепно-мозговой травмой / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, С.В. Воробьев, А.Г. Труфанов // Матер. 3-его Азиатско-Тихоокеанского конгресса по военной медицине. – СПб., 2016. – С. 138.

12. Литвиненко, И.В. Новые технологии в лечении и реабилитации заболеваний и травм нервной системы / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, А.Г. Труфанов, Т.В. Бодрова // Морская медицина. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 33-41.

13. Воробьев, С.В. Межгрупповой анализ результатов функциональной МРТ у больных с посттравматическим и амнестическим вариантами умеренных когнитивных нарушений / С.В. Воробьев, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, К.М. Наумов, **А.А. Юрин**, В.А. Фокин, А.В. Соколов // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18-19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 114.

14. Воробьев, С.В. Особенности нейропсихологического обследования пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями / С.В. Воробьев, А.Ю. Емелин, К.М. Наумов, **А.А. Юрин** // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18-19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 115-116.

15. Живолупов, С.А. Особенности влияния нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга / С.А. Живолупов, Е.Ю. Шапкова, И.Н. Самарцев, **А.А. Юрин**, И.Д. Полтавский, С.А. Сандалов // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18-19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 126.

16. Литвиненко, И.В. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция при сотрясении головного мозга / И.В. Литвиненко, **А.А. Юрин**, С.В. Воробьев, А.Г. Труфанов // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18-19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 146-147.

17. Литвиненко, И.В. Коротколатентное афферентное торможение в

диагностике холинергического дефицита при черепно-мозговой травме / И.В. Литвиненко, А.А. Юрин, С.В. Воробьев, А.Г. Труфанов // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18-19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 147.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЦМП – время центрального моторного проведения
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
КАТ – коротко-латентное афферентное торможение
КТ – компьютерная томография
КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПКМ – период коркового молчания
ПМО – порог моторного ответа
СГМ – сотрясение головного мозга
ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
УГМл – ушиб головного мозга легкой степени тяжести
УГМср – ушиб головного мозга средней степени тяжести
ЧМТ – черепно-мозговая травма
AMPA – (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
NMDA – (N-methyl-D-aspartate) – N-метил-D-аспарат
SWI – (Susceptibility Weighted Imaging) – изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля