

УДК 616.833.1-002.1-001-07

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Н.В. Селянина,

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Селянина Наталья Васильевна – e-mail: nselyanina@mail.ru

Предпринято комплексное исследование когнитивного, психоэмоционального статуса, количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (МНФ) сыворотки крови 55 больных в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). У больных с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести определяются неврологические, когнитивные нарушения. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора не зависело от степени тяжести ЧМТ и не отличалось от показателей контрольной группы. В отдаленном периоде у больных отмечается значимая положительная динамика по шкале FAB, показатели которой зависели от количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в остром периоде.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, нейротрофический фактор головного мозга.

The complex study of cognitive, emotional status, the quantity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum of 55 patients in acute traumatic brain injury (TBI) was performed. In patients with TBI of middle to moderate severity are determined by neurological, cognitive impairment. The quantitative content of BDNF does not depend on the severity of TBI and did not differ from the control group. In the late period of TBI there was a significant positive trend on the scale of FAB, which depend on the quantification of BDNF of the acute period.

Key words: traumatic brain injury, cognitive disorders, a brain-derived neurotrophic factor.

Введение

Поиск объективных критериев для определения исходов черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является одной из важных проблем современной медицины. Повреждения нервной системы в общей структуре травматизма являются одной из основных причин снижения трудовой активности населения. Расходы на лечение и последующую реабилитацию пострадавших ежегодно возрастают [1]. В структуре клинических форм повсеместно доминирует легкая ЧМТ, а психопатологические синдромы относятся к числу наиболее частых ее последствий [2]. Известно, что степень тяжести ЧМТ далеко не всегда коррелирует с выраженностью клинических последствий. Особое внимание в этой связи занимают когнитивные нарушения (КН), которые являются основным дезадаптирующим фактором последствий перенесенной ЧМТ легкой или средней степени тяжести [3, 4]. Когнитивным нарушениям у пациентов в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести, на наш взгляд, не отдается должного внимания. Тем не менее, умеренные КН, выходящие за рамки возрастной нормы, могут определять степень дезадаптации, особенно у людей умственного труда, затруднять процессы реабилитации и в конечном итоге снижать качество жизни [4]. В последние десятилетия в экспериментальных работах определены факторы (фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор и др.), участвующие в стимуляции роста нервных клеток, индуцирующих дифференцировку нейронов, усиливающие репаративные процессы нервной ткани [5, 6]. Среди них особое место занимает мозговой нейротрофический фактор – МНФ (в англоязычной литературе BDNF), который экспрессируется в фибробластах, астроци-

тах, нейронах, в зонах повреждения периферических нервов [7]. Известно, что активность МНФ велика в период развития нервной системы, особенно в периоды структурного и функционального созревания лобной коры [8]. У взрослых МНФ выполняет нейротрофическую функцию. Клинические аспекты нейротрофических факторов, в частности МНФ, связывают с участием в модуляции процессов адаптации, памяти и обучения [9, 10, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови и его влияние на когнитивные функции у больных в остром периоде ЧМТ.

Материалы и методы

Нами обследовано 55 больных (39 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 19 до 62 лет (средний возраст составил $34,5 \pm 13,8$ года) в остром периоде ушиба головного мозга (УГМ) легкой степени тяжести (УГМЛ – 13 человек) и средней степени тяжести (УГМС – 42 человека). 30 больных обследованы через 12–14 месяцев (в отдаленном периоде). В группу сравнения вошли 27 больных с сотрясением головного мозга (СГМ). Группу контроля составили 15 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц, не имевших ЧМТ в анамнезе.

Всем больным в первые сутки от момента ЧМТ (при поступлении в нейрохирургическое отделение) проводилось общеклиническое, неврологическое, инструментальное исследование: рентгенография черепа, Эхо-ЭС, офтальмоскопия, компьютерная томография (КТ) головного мозга. Для оценки неврологического дефицита были использованы шкалы комы Глазго (ШКГ), NIHSS, где каждый неврологический синдром соответствует определенному количеству

баллов. Для оценки способности к самообслуживанию больных использовался Индекс независимостей в сфере повседневной жизни Barthell. Всем обследуемым применялось психометрическое тестирование с использованием шкалы депрессии Монгмери-Асберг, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста Спилбергера-Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности. Констатация синдрома вегетативной дистонии проводилась по вопросу (субъективная оценка своего состояния) и схеме (объективная оценка признаков вегетативной дисфункции), разработанным в республиканском центре вегетативной патологии. Когнитивные функции больных определялись при помощи краткой оценочной шкалы психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции – FAB. Содержание МНФ определяли при помощи иммуноферментного набора для количественного определения МНФ фирмы «R&D» Quantikine (Англия). В катамнезе у 28 больных УГМС исследовались когнитивные функции с применением MMSE, FAB.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего (M) и среднего квадратичного отклонения (σ), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна-Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты и их обсуждение

При клинко-неврологическом обследовании в большинстве случаев УГМ выявлялись общемозговые, очаговые и менингеальные синдромы, типичные для острого периода ЧМТ. При исследовании степени сознания по ШКГ выявлено, что уровень сознания у пациентов с УГМ ($14,3 \pm 1,8$ балла) статистически не отличался от больных с СГМ ($15,0 \pm 0,8$ балла). Средний балл по шкале NIHSS составил $2,55 \pm 1,88$. Уровень статистической значимости различий при оценке неврологического статуса между группой СГМ ($0,88 \pm 0,8$ балла) и УГМЛ ($3,08 \pm 0,9$ балла) составил $p = 0,0001$, а между УГМЛ и УГМС – $4,3 \pm 1,3$, $p = 0,009$. Степень инвалидизации по шкале Barthell оказалась достоверно ($p = 0,032$) выше у пациентов с УГМЛ ($97,5 \pm 6,2$ балла), чем у больных с СГМ (100 баллов), а у больных УГМС – $88,46 \pm 15,02$ балла ($p = 0,003$ по отношению к СГМ и $p = 0,04$ по отношению к УГМЛ). Средний балл по шкале MMSE у больных составил $26,7 \pm 3,4$ балла (в контрольной группе $29,5 \pm 0,6$). У больных с СГМ данный показатель составил $26,7 \pm 2,9$, у больных УГМЛ – $28,0 \pm 1,65$, УГМС – $25,9 \pm 4,6$ балла. Тестирование с использованием FAB выявило достоверное ($p = 0,0001$) снижение балльной оценки до $14,9 \pm 2,6$ балла по сравнению с группой контроля ($17,7 \pm 0,57$), что соответствует легким или умеренным когнитивным нарушениям. Сравнительные результаты по когнитивным шкалам в зависимости от степени тяжести полученной травмы оказались статистически не значимы.

Исследование эмоционально-личностной сферы у больных в остром периоде ЧМТ выявило статистически значимый уровень депрессии ($10,4 \pm 7,4$ балла) по объективной шкале Монгмери-Асберг по отношению к группе контроля – $3,1 \pm 1,9$ балла ($p = 0,0034$ для всех групп). Средние значения тревоги и депрессии по госпитальной шкале составили

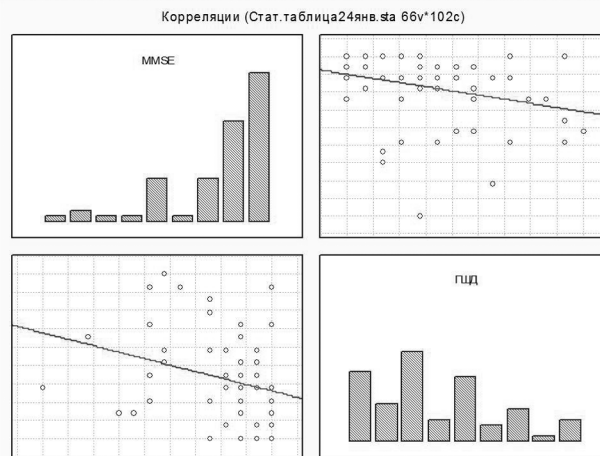


РИС. 1.

Корреляционная зависимость показателей краткой оценочной шкалы психического статуса и госпитальной шкалы тревоги.

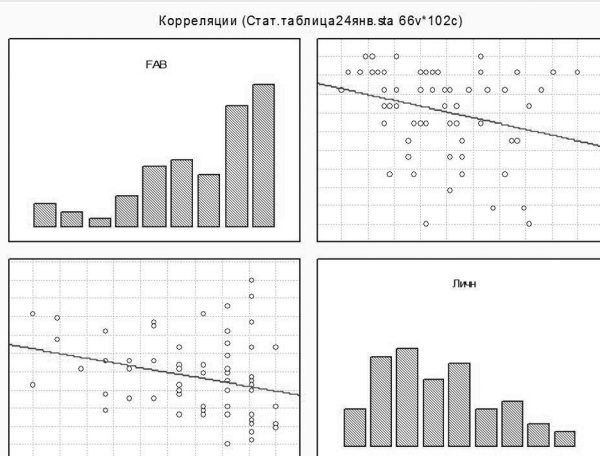


РИС. 2.

Корреляционная зависимость показателей батареи лобной дисфункции и личностной тревоги.

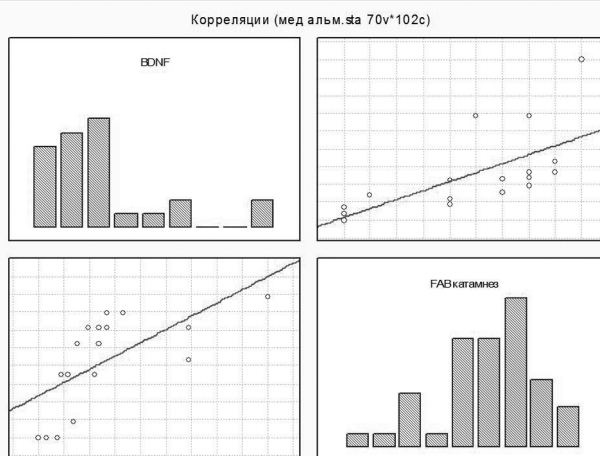


РИС. 3.

Корреляционная зависимость показателей количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови и батареи лобной дисфункции.

соответственно $5,5 \pm 3,5$ и $4,6 \pm 3,4$ балла. Данные показатели не выявили статистически значимых различий в группах и по отношению к контролю. По опроснику Спилбергера–Ханина в большинстве случаев регистрировалась умеренная реактивная и легкая личностная тревожность больных. Среднее значение реактивной тревожности составило $46,0 \pm 10,4$ балла, что значимо ($p=0,001$) больше, чем в группе контроля ($32,5 \pm 3,2$ балла). Показатели личностной тревожности статистически не отличались от контрольных ($32,7 \pm 3,8$ балла), а также между группами ЧМТ и составили в среднем $39,8 \pm 9,02$ балла. Степень вегетативной дисфункции у больных с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) по «Вопроснику» и по «Схеме», независимо от степени тяжести, не отличалась от показателей контрольной группы.

Для оценки влияния различных факторов на КН пациентов с ЗЧМТ проведен корреляционный анализ со всеми полученными данными. Показатели краткой оценочной шкалы психического статуса имели обратную линейную зависимость с количеством баллов по госпитальной шкале тревоги ($r=-0,36$, $p=0,006$) и депрессии ($r=-0,29$, $p=0,02$) (рис. 1). При анализе зависимостей показателей по шкале FAB (рис. 2) выявлена достоверная отрицательная корреляция с количеством баллов, характеризующих личностную тревожность по шкале Спилбергера–Ханина ($r=-0,29$, $p=0,003$). Важно отметить, что данные когнитивных опросников не зависели от вида ЧМТ, степени выраженности очаговых неврологических проявлений и от локализации контузионных очагов (если таковые имелись).

У больных УГМ в остром периоде содержание МНФ сыворотки крови составило в среднем $923,4 \pm 452,8$ пг/мл и не отличалось от показателей группы контроля ($712,22 \pm 326,4$ пг/мл). Необходимо отметить, что уровень МНФ не зависел от выраженности очаговых неврологических, когнитивных и психовегетативных симптомов.

В отдаленном периоде у 30 больных УГМС, независимо от проводимой терапии, уменьшилась выраженность неврологических симптомов в среднем до $0,4 \pm 0,1$ балла, а индекс независимости в повседневной жизни увеличился до максимума (100 баллов). Увеличился уровень реактивной тревожности ($62,3 \pm 11,4$ балла, $p=0,001$), а также объективные проявления синдрома вегетативной дистонии ($28,3 \pm 10,1$ балла, $p=0,01$) по сравнению с показателями острого периода; сохранялся высоким уровень депрессии по опроснику Монтоммери–Асберг ($9,31 \pm 4,9$ балла). Полученные данные подтверждают наличие психовегетативного синдрома как наиболее часто встречающегося последствия ЧМТ. Обращает на себя внимание статистически значимая положительная динамика по шкале FAB ($16,0 \pm 1,4$ балла, $p=0,01$) по сравнению с результатами, полученными в остром периоде по данной шкале. По шкале MMSE показатели увеличились статистически не значимо ($27,4 \pm 3,9$, $p=0,61$), что говорит о том, что выполнение данного теста, по видимому, зависит от преморбидного уровня когнитивных функций. После проведения анализа зависимостей КН в отдаленном периоде УГМС

от различных факторов острого периода выяснилось, что уровень балльной оценки по шкале FAB прямо пропорционально ($r=0,8$, $p=0,0001$) зависит от количественного содержания МНФ сыворотки крови (рис. 3).

Заключение

Таким образом, в остром периоде закрытой ЧМТ легкой и средней степени тяжести у больных, помимо неврологической симптоматики, отмечаются психоэмоциональные и когнитивные (легкие или умеренные) нарушения, которые не зависят от вида ЧМТ и могут рассматриваться в качестве неспецифической реакции на травматическое и /или стрессовое воздействие. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора у больных в острый период УГМ не определяется выраженностью клинических симптомов, а зависит, по всей видимости, от индивидуальных, генетически детерминированных факторов. Восстановление когнитивных нарушений при УГМ легкой и средней степени тяжести связано со степенью активации нейротрофических процессов, в частности мозгового нейротрофического фактора. Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести может служить прогностическим критерием развития когнитивных нарушений в отдаленном периоде (патент на изобретение № 2470302 «Способ прогнозирования когнитивных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы»).

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб.: СпецЛит, 2002. С. 7-13.
2. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. М.: Индивидуальный предприниматель «Т.М. Андреева», 2009. С. 16-17, 73.
3. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: «МЕДпресс-информ», 2011. С. 8-9.
4. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение. Фарматека. 2010. № 5. С. 33-38.
5. Kulpers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006. № 9. P. 580-586.
6. Leibrock J., Lottspeich E., Hohn A. et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature. 1989. V. 34. № 1. P. 149-152.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пулятина О.В. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 4. С. 37-41.
8. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. Mol Cell Neurosci. 2009. № 42. P. 81-89.
9. Гомазков О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. М.: ООО «КДМ», 2010. С. 28-34.
10. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: Издательство Икар, 2006. С. 42-48.
11. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Международный неврологический журнал. 2007. № 2(12). С. 94-106.