



DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_38

СОТРЯСЕНИЕ И УШИБ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. О. Норка^{1,3}, С. В. Воробьев^{2,4}, И. В. Кудрявцев^{1,2,6}, Р. Н. Кузнецова^{1,3},
М. К. Серебрякова⁶, Д. Н. Монашенко⁵, К. М. Шубина⁷, Арег А. Тотолян^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Льва Толстого ул., 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия

³ ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мира ул., 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁵ ГБУЗ «Городская больница № 26», Костюшко ул., 2, Санкт-Петербург, 196247, Россия

⁶ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Академика Павлова ул., 12, Санкт-Петербург, 197376, Россия

⁷ СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Большой проспект Васильевского острова, 85, Санкт-Петербург, 199106, Россия

РЕЗЮМЕ. Повреждения головного мозга представляет собой значимую медико-социальную проблему. При этом основную долю в ее общей структуре занимает так называемая «нетяжелая» черепно-мозговая травма — сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести.

ЦЕЛЬ: исследование особенностей нейропсихологического статуса и состояния Т-клеточного иммунитета в остром периоде сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: 55 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 55 лет. Проводилось нейропсихологическое обследование. В венозной крови определяли содержание субпопуляций Т-лимфоцитов, в цереброспинальной жидкости — уровень цитокинов и хемокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: установлено, что основу когнитивных нарушений составляют нейродинамические и регуляторные расстройства. Наиболее значимыми показателями нарушения иммунного статуса является изменение содержания абсолютных значений «наивных» Th, Th CM, Th EM-клеток, абсолютного и относительного содержания TEMRA в сыворотке крови, а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD 40L, и CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 хемокинов в ликворе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В остром периоде легкой черепно-мозговой травмы доминирует развитие когнитивных расстройств, связанных с поражением первого и третьего функциональных блоков. В периферической крови преобладает «провоспалительный» профиль цитокинов и хемокинов, что указывает на существенную роль иммунного воспаления в патогенезе травмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: черепно-мозговая травма, Т-лимфоциты, сотрясение головного мозга, когнитивные нарушения, цитокины, интерлейкины, субпопуляции лимфоцитов.

Для цитирования: Норка А. О., Воробьев С. В., Кудрявцев И. В., Кузнецова Р. Н., Серебрякова М. К., Монашенко Д. Н., Шубина К. М., Тотолян Арег А. Сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести: нейропсихологические и иммунопатогенетические аспекты. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2023;15(1):38–45. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_38

**CONCUSSION AND MILD BRAIN INJURY:
NEUROPSYCHOLOGICAL AND IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS**

A. O. Norka^{1,3}, S. V. Vorobev^{2,4}, R. N. Kuznetsova^{1,3}, I. V. Kudryavtsev^{1,2,6}, M. K. Serebriakova⁶,
D. N. Monashenko⁵, K. M. Shubina⁷, Areg A. Totolian^{1,3}

¹“Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University”, 6–8, Leo Tolstoy st., Saint Petersburg, 197022, Russia

²“Almazov National Medical Research Centre”, 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia

³“Saint-Petersburg Pasteur Institute”, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia

⁴“Saint-Petersburg State Pediatric Medical University”, 2, Litovskaya st., Saint-Petersburg, 194100, Russia

⁵“Saint-Petersburg City Hospital No. 26”, 2, Kosciuszko st., Saint-Petersburg, 196247, Russia

⁶“Institute of Experimental Medicine”, 12, Academician Pavlova st., Saint-Petersburg, 197376, Russia

⁷“City Pokrovskaya Hospital”, 85, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, Saint-Petersburg, 199106, Russia

RESUME. Brain damage is a significant medical and social problem. At the same time, the main share in its overall structure is occupied by the so-called “light” traumatic brain injury — concussion and bruising of the brain of mild severity.

OBJECTIVE: to study the features of the neuropsychological status and the state of T-cell immunity in the acute period of mild concussion and brain injury.

MATERIALS AND METHODS: 55 patients with mild traumatic brain injury aged 18 to 55 years. A neuropsychological examination was conducted. The content of T-lymphocyte subpopulations was determined in venous blood, the level of cytokines and chemokines was determined in cerebrospinal fluid.

RESULTS: it was found that the basis of cognitive disorders are neurodynamic and regulatory disorders. The most significant indicators of violations in immune status are changes in the absolute values of “naive” Th, Th CM, Th EM cells, absolute and relative TEMRA content in blood serum, as well as pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD40L, and CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 chemokines in liquor.

CONCLUSION: In the acute period of mild traumatic brain injury, the development of cognitive disorders associated with the defeat of the first and third functional blocks dominates. The “pro-inflammatory” profile of cytokines and chemokines prevails in peripheral blood, which indicates the essential role of immune inflammation in the pathogenesis of injury.

KEYWORDS: traumatic brain injury, T-lymphocytes, brain concussion, cognitive impairment, cytokines, interleukins, lymphocyte subpopulations.

For citation: Norka A. O., Vorobev S. V., Kuznetsova R. N., Kudryavtsev I. V., Serebriakova M. K., Monashenko D. N., Shubina K. M., Totolian Areg A. Concussion and mild brain injury: neuropsychological and immunopathogenetic aspects. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(1):38–45. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_38

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) продолжает оставаться значимой медицинской и социальной проблемой. Ее встречаемость достигает 100–749 человек на 100 тысяч населения [1; 2; 3]. В мире ежегодно фиксируется более 50 млн эпизодов травмы головного мозга [4]. При этом на долю легкой травмы приходится до 70–90 % [5]. К последней, согласно классификации, традиционно относятся сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Несмотря на кажущуюся их «легкость» необходимо отметить, что недооценка полученных повреждений приводит к затяжному течению травматической болезни, а также значительно повышает риск развития посттравматической энцефалопатии. Как известно к сотрясению головного мозга относится такая травма, при которой повреждение мозга наблюдается на ультраструктурном, субклеточном уровне, что приводит к развитию ряда метаболических нарушений, нейромедиаторному, ионному дисбалансу. В тоже время для ушиба головного мозга легкой степени тяжести характерно незначительное структурное поражение мозгового вещества, которое может сопровождаться гемorragиями, переломами костей черепа [6]. Необходимо отметить, что в рамках патофизиологических и патохимических реакций, формирующихся в мозге в ответ на повреждение,

значительное место занимает активация иммунной системы [7]. Именно характеристиками иммунопосредованных реакций в значительной степени определяется дальнейшее развитие событий и прогноз течения заболевания. Это диктует необходимость изучения их особенностей при легких ЧМТ в корреляции с клиническими особенностями травматической болезни.

Целью нашего исследования явилось исследование особенностей нейropsychологического статуса и состояния Т-клеточного иммунитета в остром периоде сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени тяжести.

Материалы и методы. Были обследованы 55 пациентов с легкой ЧМТ в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в городской больнице № 26 города Санкт-Петербурга. Первую группу составили 25 больных (13 женщин и 12 мужчин) с сотрясением головного мозга. Во вторую группу вошли 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин) с ушибом головного мозга легкой степени тяжести. Третья группа (контрольная) была сформирована из 48 практически здоровых лиц (26 женщин, 22 мужчины) в возрасте от 18 до 55 лет, не имеющих актуальной неврологической и соматической патологии или состояний, сопровождающихся нарушением иммунного статуса. Обследование про-

водилось в день поступления. В основные группы брались больные, имевшие по шкале комы Глазго не менее 13 баллов. Комплексное обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, факторов риска легкой ЧМТ (согласно Европейской федерации неврологических обществ) [8], изучение неврологического статуса по стандартной методике, а также проведения нейропсихологического исследования. При этом были применены следующие методики: тест на ориентацию и амнезию (Galveston orientation and amnesia test) [9]; тест уровней когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос [10]; краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE); батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB); тест «10 слов»; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment — MoCA); тест рисования часов.

Объектом лабораторного исследования служила венозная кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). Подготовку образцов крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными Хайдуковым СВ. и соавторами [11]. Для выявления Т-хелперов — фенотип CD3+CD4+ — периферической крови использовали антитела против CD3 (клон UCHL1) и CD4 (клон 13B8.2). В рамках данной работы основное внимание было уделено Т-хелперам центральной (СМ, CD45RA–CD62L+) и эффекторной (ЕМ, CD45RA–CD62L–) памяти. В работе использовали антитела против CD3, CD4, CD45RA и CD62L, конъюгированные с APC-Alexa Fluor 750, Pacific Blue, FITC и PE, соответственно (Beckman Coulter, США), а антитела против CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 были конъюгированы с Brilliant Violet 510™, PE/Cy7, APC и PerCP/Cy5.5 (Biolegend, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметрических данных осуществляли при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.5 (Beckman Coulter, США). Оценка коэкспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 проводили тактикой «гейтирования», основанной на построении иерархических дендрограмм для CD45RA-негативных Th памяти, СМ и ЕМ клеток памяти, описанной ранее [12].

Оценка уровня цитокинов проводилась методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex). Определялся уровень 46 цитокинов: интерлейкины и некоторые провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IFN α 2, IFN γ , TNF α , TNF β /Lymphotoxin- α (LTA)); противовоспалительные цитокины (IL-1Ra, IL-10); другие растворимые факторы (sCD40L); хемокины (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL17/TARC, CCL20/MIP-3 α , CCL22/MDC,

CXCL1/GRO, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1, CX3CL1/Fractalkine). Использовались коммерческие тест-системы “Milliplex MAP” (Millipore) (США) с применением магнитных микросфер “Milliplex Mag” (США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе “Luminex MAGPIX” (Luminex) (США).

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США).

Результаты и обсуждение. При оценке нейропсихологического статуса установлено, что в профиле когнитивных расстройств преобладают изменения, характерные для поражения первого функционального блока (нейродинамические нарушения). Они проявляются нарушением внимания, его повышенной истощаемостью, неустойчивостью, брадифренией (замедлением психической деятельности), а также увеличением времени, затрачиваемого на выполнения заданий по инструкции. Второй составляющей расстройств высших корковых функций являются регуляторные нарушения. Для них характерны снижение инициативы и мотивации к активной деятельности, торпидность психических процессов, снижение критики к своему состоянию, персеверации, трудности при необходимости перехода от решения одной задачи к другой. Третьей составляющей являются мнестические расстройства, носящие вторичный характер. При этом, характерно нарушение памяти на текущие события, проявляющееся с одной стороны забывчивостью при непосредственном воспроизведении заучиваемого материала, а с другой стороны трудностями с его отсроченным воспоминанием на фоне выполнения интерферирующего задания. На этом фоне подсказки обычно оказываются эффективны. Также у некоторых больных, в особенности перенесших ушиб головного мозга легкой степени тяжести, отмечены проявления ретроградной и конградной амнезии. Средний балл по тесту FAB составил в первой группе 14,7 \pm 1,3 балла, во второй группе 13,8 \pm 2,2 балла ($p>0,05$). Средний показатель по шкале MMSE у пациентов, перенесших сотрясение головного мозга, достигал 28,4 \pm 1,7 балла, а у пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести — 25,5 \pm 1,8 балла ($p<0,05$). Значения по шкале MoCA составили 27,7 \pm 2,1 и 24,4 \pm 2,7 балла в первой и второй группах соответственно ($p<0,05$). При выполнении теста рисования часов средний балл составил 9,1 \pm 0,9 при сотрясении и 7,7 \pm 1,3 при ушибе головного мозга легкой степени тяжести ($p<0,05$). Тест десяти слов продемонстрировал следующие результаты: непосредственное воспроизведение при сотрясении головного мозга 6,8 \pm 1,3 слов, при ушибе головного мозга легкой степени тяжести — 6,2 \pm 1,1 слова ($p>0,05$), отсроченное 7,1 \pm 0,8 и 6,6 \pm 0,9 ($p>0,05$) соответственно. Результаты теста на ориентацию и амнезию Гальвестона в первой группе соответство-

вали $95,0 \pm 4,3$ баллам, во второй группе — $90,0 \pm 7,4$ баллам ($p > 0,05$). Средний уровень теста когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос для первой группы составил $7,5 \pm 0,6$ балла, а для второй группы — $6,9 \pm 0,7$ балла ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

При изучении иммунологического статуса проведено сравнение относительного и абсолютного содержания Th-клеток у пациентов с сотрясением (группа 1), ушибом головного мозга легкой степени тяжести (группа 2), а также практически здоровых лиц (группа 3) (таблица 2).

Таблица 1. Результаты нейропсихологического обследования больных, перенесших сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести (M±S).

Table 1. The results of neuropsychological examination of patients who have suffered concussion and brain injury of mild severity (M±S).

Использованные методики		Результаты	
		СГМ	УГМЛСТ
MMSE, баллы		28,4±1,7*	25,5±1,8
FAB, баллы		14,7±1,3	13,8±2,2
Тест «10 слов», количество слов	Непосредственное воспроизведение	6,8±1,3	6,2±1,1
	Отсроченное воспроизведение	7,1±0,8	6,6±0,9
MoCA, баллы		27,7±2,1*	24,4±2,7
Тест рисования часов, баллы		9,1±0,9*	7,7±1,3
Тест на ориентацию и амнезию Гальвестона, баллы		95,0±4,3	90,0±7,4
Тест когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос, уровень		7,5±0,6	6,9±0,7

СГМ — сотрясение головного мозга, УГМЛСТ — ушиб головного мозга легкой степени тяжести.

* — различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Относительное и абсолютное содержание основных субпопуляций Т-хелперов, находящихся на различных стадиях дифференцировки

Table 2. Relative and absolute content of the main subpopulations of T-helpers at various stages of differentiation

Популяция Т-хелперов	Фенотип		1	2	3	P=
			Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
Наивные	CD45RA+ CD62L+	%	13,1 (10,2–16,5)	11,4 (6,9–15)	13,8 (10,7–19,8)	$p_{1-2} = 0,485$ $p_{1-3} = 0,326$ $p_{2-3} = 0,106$
		клет/мкл	233,6 (160,6–340,4)	142,1 (50,7–290,5)	248,9 (175,7–369,7)	$p_{1-2} = 0,083$ $p_{1-3} = 0,771$ $p_{2-3} = \mathbf{0,024}$
СМ	CD45RA– CD62L+	%	20,9 (18,2–25)	18,36 (0,26–26,47)	17,58 (15,8–21)	$p_{1-2} = 0,271$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-3} = 0,739$
		клет/мкл	390,7 (281,7–545)	351,5 (162,1–468,3)	308,7 (264,9–373,4)	$p_{1-2} = 0,357$ $p_{1-3} = \mathbf{0,038}$ $p_{2-3} = 0,941$
ЕМ	CD45RA– CD62L–	%	10,29 (6,7–13,3)	14 (8,8–13,8)	12 (8,7–15,5)	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,099$ $p_{2-3} = 0,4$
		клет/мкл	174 (111,8–263,5)	158,8 (88,7–201,4)	206 (171,6–250,5)	$p_{1-2} = 0,259$ $p_{1-3} = 0,392$ $p_{2-3} = \mathbf{0,012}$
TEMRA	CD45RA+ CD62L–	%	0,25 (0,12–0,98)	1,72 (0,18–7,2)	0,21 (0,11–0,49)	$p_{1-2} = \mathbf{0,0387}$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0037}$
		клет/мкл	3,91 (2,16–14,14)	5,11 (1,74–11,1)	4,2 (2–9,1)	$p_{1-2} = 0,860$ $p_{1-3} = 0,784$ $p_{2-3} = \mathbf{0,029}$

Различия достоверны: p_{1-2} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести; p_{1-3} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и контрольной группой пациентов; p_{2-3} — между группами пациентов с ушибом легкой степени тяжести и контрольной группой пациентов.

В рамках пула «наивных» Th установлено понижение уровня их абсолютных значений ($p=0,024$) у пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести. При анализе Th CM, определен повышенный уровень у пациентов с сотрясением головного мозга абсолютных значений ($p=0,038$). В рамках субпопуляции Th EM-клеток в группе с ушибом легкой степени тяжести обнаружено пониженное содержание данных клеток ($p=0,012$). В пуле TEMRA установлен повышенный уровень как относительного, так и абсолютного содержания у пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести ($p=0,0037$ и $p=0,029$, соответственно).

В ЦСЖ обследованных пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести была достоверно повышена концентрация: IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD40L. Данные пептиды являются провоспалительными цитокинами и играют роль в развитии и поддержании воспаления в нервной ткани, тем самым влияя на исход заболевания, что согласуется с результатами других авторов [13, 14]. Помимо этого, достоверно повышенная концентрация IL-1 RA является проявлением компенсаторным механизмов,

направленных на ограничение процессов повреждения нервной ткани.

В ЦСЖ обследованных пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести была достоверно повышена концентрация: CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10. Хемокин MCP-1/CCL2 экспрессируется преимущественно моноцитами с фенотипом CD 14++CD 16+ [15]. После травмы головы MCP-1 MCP-1/CCL2 может продуцироваться также эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера. Основная функция MCP-1 заключается в активации миграции моноцитов в ответ на травму и как результат ухудшение исходов заболевания. CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 относятся к IFN- γ -зависимым хемокинам. Известно, что именно эти хемокины взаимодействуют с CXCR3 рецепторами на поверхности клеток микроглии и обеспечивают хоуминг CD4+T-лимфоцитов и моноцитов в очаг повреждения и дальнейшее поддержание процессов вторичного нейровоспаления в ткани головного мозга. [16].

Результаты исследования цитокинов и хемокинов в ЦСЖ представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Уровень цитокинов в цереброспинальной жидкости (пг/мл) у больных сотрясением и ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести

Table 3. The level of cytokines in cerebrospinal fluid (pg/ml) in patients with mild concussion and brain injury

Цитокины	Концентрация в спинномозговой жидкости, пг/мл		Значимость различий (p)
	Группа 1 Med (Q25; Q75)	Группа 2 Med (Q25; Q75)	
	Интерлейкины		
IL-1 α	9,3 (3,9–16,5)	15,7 (5,2–18,2)	$p_{1-2} = 0,504$
IL-6	2,5 (1,1–3,7)	19,59 (8,4–46,5)	$p_{1-2} = 0,011$
IL-7	5,9 (3,4–7,2)	2,8 (1,63–4,0)	$p_{1-2} = 0,361$
IL-9	8,1 (7,0–9,5)	7,0 (5,0–8,9)	$p_{1-2} = 0,176$
IL-15	1,1 (0,8–1,4)	4,5 (0,2–9,7)	$p_{1-2} = 0,035$
IL-18	1,9 (0,6–6,6)	63,4 (19,6–65,2)	$p_{1-2} = 0,924$
IL-27	247,7 (147,7–360,8)	446,7 (124,5–517,8)	$p_{1-2} = 0,058$
TNF α	0,8 (0,4–6,6)	17,1 (6,0–21,8)	$p_{1-2} = 0,362$
Противовоспалительные цитокины			
IL-1 RA	3,4 (0,3–4,1)	28,4 (19,6–37,6)	$p_{1-2} = 0,0357$
IL-10	8,9 (3,2–19,2)	14,7 (5,2–14,7)	$p_{1-2} = 0,945$

Группа 1 — больные с сотрясением головного мозга; Группа 2 — больные с ушибом легкой степени тяжести;

Различия достоверны: p_{1-2} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести.

Таблица 4. Уровень хемокинов в цереброспинальной жидкости (пг/мл) у больных сотрясением и ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести

Table 4. The level of chemokines in cerebrospinal fluid (pg/ml) in patients with mild concussion and brain injury

Хемокины	Концентрация в спинномозговой жидкости, пг/мл		Значимость различий (p)
	Группа 1 Med (Q25; Q75)	Группа 2 Med (Q25; Q75)	
СС-хемокины			
CCL2/MCP-1	1306,0 (1027,0–1594,0)	1714,0 (1349,0–6325,0)	p₁₋₂ = 0,0316
CCL3/MIP-1 α	33,27 (29,4–38,5)	35,0 (28,1–43,0)	p ₁₋₂ = 0,730
CCL4/MIP-1 β	4,6 (3,8–6,3)	5,8 (3,8–12,8)	p ₁₋₂ = 0,3
CCL22/MDC	9,3 (7–12,4)	11,7 (8,82–12)	p ₁₋₂ = 0,362
СХС-хемокины			
CXCL1/GRO	5,43 (11,9–2,11)	20,3 (10,7–31,1)	p ₁₋₂ = 0,3842
CXCL8/IL-8	44,2 (18,7–64,8)	154,0 (18,2–227,5)	p ₁₋₂ = 0,0721
CXCL9/MIG	18,4 (8,2–53,3)	96,8 (25,3–514,5)	p₁₋₂ = 0,0371
CXCL10/IP-10	393,1 (272,3–592,0)	679 (248,0–1125,0)	p₁₋₂ = 0,037
CXCL1/GRO	5,43 (11,9–2,11)	20,3 (10,7–31,1)	p ₁₋₂ = 0,217

Группа 1 — больные с сотрясением головного мозга; Группа 2 — больные с ушибом легкой степени тяжести;

Различия достоверны: p₁₋₂ — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести.

Заключение.

Таким образом, в остром периоде легкой ЧМТ превалирующим является развитие когнитивных расстройств, связанных с поражением первого и третьего функциональных блоков, что отражается в появлении нейродинамических и регуляторных нарушений. Также значимым является развитие ухудшений памяти. При этом, выявленные клинико-нейропсихологические особенности этих нарушений свидетельствуют о вторичном характере мнестических расстройств, формирующихся за счет поражения блока воспроизведения информации, ухудшения внимания. В тоже время первичные механизмы, связанные с сохранением следа памяти, остаются интакты.

При изучении иммунного статуса в течение первых суток после ЧМТ по данным литературы наблюдается значительное снижение циркулирующих Т-клеток, как CD4+ Т-хелперов, так и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [17]. Однако, *in vivo* на моделях ЧМТ у крыс обнаружено увеличение уровня CD4+ Т-клеток на ранних сроках после начала эксперимента, тогда как на более поздних точках наблюдения уровень этих клеток в крови снижался, а динамика CD8+ Т-лимфоцитов была обратной таковой для Т-хелперов [18]. Также при использовании мышинной модели ЧМТ отмечены хроническая Т-лимфопения, инверсия соотношения

CD4/CD8, инволюция тимуса и нарушения в содержании Т-клеток памяти, связанные со снижением доли «наивных» клеток и увеличением содержания эффекторов [19]. Нами у пациентов с ушибом легкой степени тяжести были получены сходные результаты, для которых характерным являлось снижение концентрации «наивных» Т-хелперов в периферической крови на фоне увеличения эффекторов популяции TEMRA как в относительных, так и абсолютных единицах. Снижение в циркулирующей крови уровня «наивных» Т-хелперов может косвенно указывать на нарушения в функционировании тимуса у данной группы больных на ранних сроках после получения травмы. Более того, дисфункция тимуса и «провоспалительный» профиль цитокинов и хемокинов в периферической крови данной когорты пациентов позволяет ставить вопрос об использовании иммуностропной терапии при ЧМТ, на что указывают как результаты наших клинических наблюдений, так и экспериментальные модели *in vivo*, описанные в литературе [20, 21].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest. **Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Норка Анна Олеговна / *Norka Anna Olegovna*

<https://orcid.org/0000-0001-6483-7043>

e-mail: norka-anna@mail.ru.

Воробьев Сергей Владимирович /

Vorobev Sergej Vladimirovich

<https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>,

e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович /

Kudryavtsev Igor' Vladimirovich

<https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>;

e-mail: igorek1981@yandex.ru

Кузнецова Раиса Николаевна /

Kuznetsova Raisa Nikolaevna

<https://orcid.org/0000-0003-4932-6733>;

e-mail: kuznetzova.rais@yandex.ru

Серебрякова Мария Константиновна /

Serebriakova Mariya Konstantinovna

<https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>;

e-mail: m-serebryakova@yandex.ru

Монашенко Дмитрий Николаевич /

Monashenko Dmitry Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0002-8571-1447>;

e-mail: d.monashenko@yandex.ru

Шубина Кристина Максимовна /

Shubina Kristina Maksimovna

<https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>;

e-mail: krisschubina@yandex.ru

Тотolian Арег Артемович / *Totolian Areg Artyomovich*

<https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>;

e-mail: totolian@pasteurorg.ru.

Литература/References

1. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, Dowell A, Brown P, Parag V, Kydd R, Jones K, Jones A, Ameratunga S, BIONIC Study Group. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2013;12:53–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70262-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70262-4).
2. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, Atta C, Mah S, Dhaliwal H, Reid A, Pringsheim T, Dykeman J, Gallagher C. The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2016;43:774–785. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.290>.
3. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir. (Wien).* 2015;157:1683–1696. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>.
4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):286–295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1).
5. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology.* 2017;16(12):987–1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X).
6. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Александрова Е.В., Филагова М.М., Маряхин А.Д., Латышев Я.А. Легкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации. М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2016. 23 с. [Potapov AA, Lihtermann LB, Kravchuk AD, Ohlopkov VA, Aleksandrova EV, Filatova MM, Maryahin AD, Latyshev YAA. Mild traumatic brain injury: clinical recommendations. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia, 2016. 23 p. (In Russ.)].
7. Норка А.О., Емелин А.Ю., Кузнецова Р.Н., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Коваленко С.Н. Комплексная оценка клинико-иммунологических нарушений у пациентов в остром периоде сотрясения головного мозга. Российский неврологический журнал. 2020;5:21–28. [Norka AO, Vorobev SV, Emelin AYU., Kuznetsova RN, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Kovalenko SN. Comprehensive assessment of clinical and immune disorders in patients with acute concussion. *Russian Neurological Journal.* 2020;5:21–28. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-21-28>.
8. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, Potapov A, Stepan CA, Traubner P, Vecsei L, von Wild K, European Federation of Neurological Societies. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):191–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03581.x>.
9. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis.* 1979;167(11):675–84. <https://doi.org/10.1097/00005053-197911000-00004>.
10. Hagen C, Malkmus D, Durham P. Rancho Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale (LCFS): In book: *A Compendium of Tests, Scales and Questionnaires*: 42–44. <https://doi.org/10.4324/9781003076391-10>.
11. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотolian А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Российский иммунологический журнал. 2014;8(17)(4):974–992. [Khaydukov SV, Baydun LV, Zurochka AV, Totolyan AA. The standardized technique: «study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry». *Russian Journal of Immunology.* 2014;8(17)(4):974–992. (In Russ.)].
12. Кудрявцев ИВ, Борисов АГ, Кробинцев ИИ, Савченко АА, Серебрякова МК, Тотolian АА. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. Медицинская иммунология. 2016;18(3):239–250. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinets II, Savchenko AA, Serebriakova MK, Totolian AA. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Medical Immunology (Russia).* 2016;18(3):239–250. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-239-250>.
13. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2019;131:126–132. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>.
14. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, Ramos L, Argüeso M, Cáceres JJ, Solé-Violán J, Jiménez A, Borreguero-León JM, García-Marín V. Nonsurviving Patients with Severe Traumatic Brain Injury Have Maintained High Serum sCD40L Levels. *World Neurosurg.* 2019;126: e1537-e1541. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.179>.

15. França CN, Izar MCO, Hortêncio MNS, do Amaral JB, Ferreira CES, Tuleta ID, Fonseca FAH. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease. *Clinical Science*. (Lond.). 2017;131(12):1215–1224. <https://doi.org/10.1042/CS20170009>.
16. Groom JR, Luster AD. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol*. 2011;89(2):207–15. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.158>.
17. Schwulst SJ, Trahanas DM, Saber R, Perlman H. Traumatic brain injury-induced alterations in peripheral immunity. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(5):780–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318299616a>.
18. Bai R, Gao H, Han Z, Huang S, Ge X, Chen F, Lei P. Flow Cytometric Characterization of T Cell Subsets and Microglia After Repetitive Mild Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurochem Res*. 2017;42(10):2892–2901. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2310-0>.
19. Ritzel RM, Doran SJ, Barrett JP, Henry RJ, Ma EL, Faden AI, Loane DJ. Chronic Alterations in Systemic Immune Function after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(13):1419–1436. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5399>.
20. Bao W, Lin Y, Chen Z. The Peripheral Immune System and Traumatic Brain Injury: Insight into the role of T-helper cells. *Int J Med Sci*. 2021;18(16):3644–3651. <https://doi.org/10.7150/ijms.46834>.
21. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Immune modulation after traumatic brain injury. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:995044. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.995044>.