

УДК 616.89:616.831-001

КАЗАКОВ В.Е.
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Резюме. У 437 больных, которые перенесли черепно-мозговую травму (ЧМТ) и имеют определенную психопатологию, с помощью клинических обследований, психометрических шкал, лабораторных методов, включавших проточную цитометрию и определение уровня мелатонина, а также инструментальных методов (КТ, МРТ, ЭЭГ, РЭГ) выявлены факторы риска неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы, что приводит к тяжелым психическим расстройствам. Установлено, что важнейшими из них могут считаться следующие: выраженная астения, нарушение регуляции апоптоза, биологических ритмов, а именно — извращение температурной кривой, обмена мелатонина, инсомнии. Характерно, что вышеуказанные нарушения достигали большой выраженности даже у лиц, перенесших легкую ЧМТ. При этом наиболее распространенными неблагоприятными последствиями ЧМТ были такие психопатологические проявления, как когнитивные, шизофреноподобные и аффективные расстройства. Функциональные расстройства, возникшие у лиц, перенесших легкую ЧМТ, с течением времени приводили к стойкому нарушению адаптационной системы всего организма.

Ключевые слова: травма, психопатология, предикторы.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из самых частых причин инвалидности и смерти [1–3]. При этом широко известен тот факт, что последствия не только тяжелой, но и легкой травмы головного мозга не предсказуемы и могут послужить причиной развития грубых психических нарушений [4]. Возможность предсказать и предупредить неблагоприятные последствия заболеваний, в том числе и ЧМТ, безусловно, привлекает внимание ученых. Большие надежды возлагаются на нейровизуализационные методы в оценке последствий ЧМТ, однако после легкой травмы длительное время преобладают лишь функциональные изменения, в связи с чем даже современные методы визуализации (КТ, МРТ) не смогут выявить нарушения [5]. Поэтому с 80-х годов прошлого века ведутся поиски иной диагностики, позволяющей определить тончайшие нарушения в мозге, возникающие после травмы. При изучении патогенеза ряда психических заболеваний освещена роль нейромедиаторов [6], биогенных аминов [7], аутоиммунного воспаления [8, 9] и других параметров. В свете изложенного важной задачей является выявление основных факторов, определяющих прогноз ЧМТ.

Цель настоящей работы — определение ряда показателей, рассматриваемых как факторы риска неблагоприятного прогноза, приводящего к тяжелым психическим расстройствам.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 437 больных, перенесших ЧМТ (основная группа). Данная группа состояла из 69 % мужчин и 31 % женщин. Давность заболевания — от 1 года до 15 лет. Исследуемые в 39 % случаев перенесли ушиб, в 61 % случаев — сотрясение головного мозга. По характеру психических расстройств исследуемые распределялись следующим

Адрес для переписки с автором:

Казakov Виталий Евгеньевич
91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 22
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»,
кафедра психиатрии и наркологии
svitlanakazakova@ukr.net

© Казаков В.Е., 2013

© «Международный неврологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

образом: у 110 чел. (25,1 %) преобладали шизофреноподобные расстройства, у 26 (5,9 %) — истероформные, у 48 (11,0 %) — депрессивные, у 22 (5,0 %) — маниакальные, у 66 (15,1 %) — псевдопсихопатические нарушения, у 5 (1,1 %) — амнестический синдром, у 160 чел. (36,7 %) — посткоммоционные нарушения. На протяжении болезни у 178 чел. (41 %) сформировались когнитивные нарушения (психоорганический синдром). Контрольная группа была представлена больными, перенесшими черепно-мозговую травму, не приведшую к отдаленным психотическим последствиям (72 человека).

У всех больных детально изучался неврологический статус. Использовались инструментальные методы исследования (МРТ, КТ, ЭЭГ, РЭГ) для определения локализации поражения мозговых структур и выявления структурных изменений.

Применялись следующие методики: шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS), метод исследования уровня невротизации и психопатизации личности (УНП), шкала исследования диссоциации (DES), шкала астенического состояния (ШАС), набор тестов для исследования интеллекта CogState, шкала выраженности заболевания (CGI-S), шкала общего улучшения состояния (CGI-I), опросник по оценке нетрудоспособности Д. Шихана, Питтсбургский опросник нарушений сна.

Больные проходили инструментальные и лабораторные исследования, в том числе определение уровня мелатонина в плазме и иммунных нарушений с помощью проточной цитометрии. Количественное определение мелатонина осуществлялось иммуноферментным методом. Для определения уровня мелатонина в плазме использовался стандартный набор реактивов (мелатонин ELISA) производства IBL (Germany) по изложенной в приложении к набору методике. Иммунные нарушения определялись с помощью метода проточной цитометрии с привлечением прямой иммунофлюоресценции цельной периферической крови. Применялась безотмывочная технология.

Статистическая обработка фактического материала проводилась на персональном компьютере Pentium при помощи программы Excel 2010 и включала оценку достоверностей погрешностей при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Пациенты с последствиями ЧМТ исследовались на протяжении 5 лет. Клинический осмотр проводился каждые 6 месяцев в течение этого периода. На протяжении первых 2–3 лет у 83 % больных основной группы превалировала астеническая симптоматика. Больные жаловались на головную боль преимущественно в лобной и височной областях, отсутствие «свежести», «ясности» в голове, утомляемость, раздражительность, затруднение сосредоточения, нарушение памяти, бес-

сонницу, метеозависимость, головокружение, плохую переносимость алкоголя.

Следует отметить тот факт, что больные обычно излагали жалобы не по своей инициативе, а только в результате тщательного опроса врача. При этом на первый план выступала истощаемость нервных процессов, проявляющаяся в истощаемости внимания и выраженной утомляемости в сочетании с эмоциональной неустойчивостью, то есть симптоматикой астенического круга. Из-за выраженной церебрастении больные в ряде случаев были не только не трудоспособны, но и не могли отстаивать свои интересы. Родные отмечали изменения характера: прежде достаточно стеничные лица в быту и на производстве через некоторое время после полученной ими ЧМТ стали реагировать на препятствия эмоциональными вспышками по типу раздражительной слабости, приводящей к усилению головной боли. Пациенты, с одной стороны, преувеличенно остро реагировали на проявления социальной несправедливости, с другой — не могли последовательно и методично бороться с ней, вплоть до того, что даже отказывались от борьбы за положенные им льготы. С течением времени изменялось и мышление данных больных, возникали прежде не присущие им вязкость, инертность, тугоподвижность, застреваемость на деталях, в речи все чаще встречались персеверации, в эмоциональной сфере — раздражительность, взрывчатость, сменяющиеся эмоциональной лабильностью и парадной гиперестезией. В 41 % случаев возникал астенический вариант посттравматического психоорганического синдрома, в 53 % — псевдопсихопатические расстройства. У исследуемых больных отмечалась динамика психопатологической симптоматики. Астенические расстройства сменялись тревожно-депрессивными и истероформными нарушениями, которые, в свою очередь, трансформировались в проявления аффективной или шизофреноподобной симптоматики. На протяжении всего исследования, в том числе во время раннего отдаленного периода, 91 % пациентов основной группы беспокоили нарушения сна. В 72 % случаев пациенты отмечали неполноценный отдых после сна. Они неоднократно просыпались ночью от головной боли, судорог в ногах, неудобства позы, посторонних шумов и т.д. Большинство пациентов были недовольны качеством своего сна, указывали на частые ночные пробуждения, испытывали трудности при засыпании, их беспокоили ранние утренние пробуждения, извращался режим сна (ночное бодрствование сменялось дневным сном). Некоторые больные засыпали быстро, но просыпались через 3–5 часов и бодрствовали до утра, затем вновь засыпали, просыпаясь лишь в полдень. Ночью они страдали из-за кошмаров, а днем их беспокоила сонливость.

Нарушения сна носили упорный перманентный характер, были труднокурабельны и нарушали дневное функционирование. Постоянное отсутствие полноценного сна способствовало возникновению аффективных,

галлюцинаторно-параноидных и когнитивных нарушений, т.е. возникали психопатологические расстройства.

Как выяснилось из анамнеза, возникновение инсомний служило своеобразной лакмусовой бумажкой, указывающей на ухудшение состояния больного. Нередко бессонница была начальным симптомом в сложном симптомокомплексе. Тяжесть инсомнии коррелировала с тяжестью психопатологии.

Нарушения режима и длительности сна как последствия ЧМТ входили в структуру исследуемых психопатологических синдромов, обусловленных ЧМТ. Вышеуказанные нарушения имели некоторые особенности, преимущественно количественного характера, зависящие от варианта того или иного синдрома.

Сон пациентов носил поверхностный характер, не способствовал полноценному отдыху и восстановлению трудоспособности. При этом у больных с маниакальной симптоматикой травматического генеза отмечались частые пробуждения, яркие красочные сновидения; с депрессивной — ночные ужасы и кошмары, изжога, боли, сновидения устрашающего характера. Для тревожных пациентов были характерны панические атаки, а также синдром «беспокойных ног». Галлюцинаторно-параноидные пациенты испытывали неприятные сновидения и просночные галлюцинации. У больных с когнитивными расстройствами во время сна нередко наблюдались храп, апноэ, снохождение, встречались просночные галлюцинации.

В 69 % случаев через 1,5–2 года после травмы у пациентов основной группы выявлялось нарушение обмена мелатонина. Согласно инструкции фирмы-производителя, норма содержания мелатонина в плазме достигала минимума в дневное время (4,6 пг/мл), максимума — в ночное (77,5 пг/мл). В 30 % случаев уровень мелатонина был значительно ниже нормы. При этом в 16 % случаев его секреция происходила с опозданием (14 ч — $3,2 \pm 0,5$ пг/мл; 24 ч — $7,3 \pm 0,9$ пг/мл; 2 ч — $7,5 \pm 0,8$ пг/мл; 5 ч — $18,1 \pm 0,9$ пг/мл); в 12 % — с опережением (14 ч — $3,5 \pm 0,7$ пг/мл; 24 ч — $15,3 \pm 1,1$ пг/мл; 2 ч — $14,9 \pm 0,9$ пг/мл; 5 ч — $15,7 \pm 0,8$ пг/мл). В 2 % случаев отмечался извращенный ритм секреции мелатонина (14 ч — $15,6 \pm 1,1$ пг/мл; 24 ч — $6,3 \pm 0,9$ пг/мл; 2 ч — $7,3 \pm 0,7$ пг/мл; 5 ч — $8,2 \pm 0,9$ пг/мл). Снижение уровня и расстройство ритма синтеза, как показало наблюдение, часто сочетались с расстройством сна и уплощенной суточной температурной кривой, то есть расстройством циркадных ритмов. Также отмечалась взаимозависимость между нарушением обмена мелатонина и выраженной труднокурабельной, возникающей уже на раннем этапе последствий ЧМТ астенией пациентов. В дальнейшем у лиц с нарушенным обменом мелатонина, особенно с расстройством ритма его синтеза, появлялись психопатологические «зарницы», что сопровождалось нарастанием нарушения обмена мелатонина.

Спустя 3 года после ЧМТ у пациентов основной группы методом проточной цитометрии был выявлен активный каспазный каскад самоликвидации клеток-ми-

шеней, то есть усиленный апоптоз клеток. Содержание популяции Granzyme B⁺-клеток у пациентов основной группы составило 63,9 %, в то время как в контрольной группе содержание Granzyme B⁺ составляло лишь 31 % ($p < 0,01$). Возникновение апоптоза, очевидно, было спровоцировано затяжным характером воспаления и нарушением гематоэнцефалического барьера. В культурах лимфоцитов появлялись бластные формы клеток, повышалась экспрессия CD95⁺, возрастало количество AnV⁺-апоптирующих клеток. Наблюдалась потеря митохондриями способности к поддержанию мембранного потенциала, что связано с подавлением антиоксидантных функций ингибирующих апоптоз белков bcl-2. В результате снижения трансмембранного потенциала (Dum) и образования пор проапоптогенные факторы (цитокины) вступали в цитоплазму и активирование каскад каспаз. Клинически это соответствовало нарушению общего состояния пациента, усилению астенической, депрессивной, тревожной симптоматики и даже появлению псевдопсихопатических, галлюцинаторно-параноидных и когнитивных нарушений.

Данные детального изучения анамнеза показали, что наиболее часто нейрогуморальные и иммунные нарушения, возникшие в результате ЧМТ, отмечаются у тех лиц, черепно-мозговой травма у которых проходила со скомпрометированной соматической патологией и стрессовыми расстройствами.

Выводы

1. Как следует из вышеизложенного, к неблагоприятному течению в результате черепно-мозговой травмы приводил ряд факторов: выраженная упорная астения, нарушения регуляции апоптоза, биологических ритмов, а именно — извращение температурной кривой, обмена мелатонина, инсомнии.

2. Вышеуказанные нарушения достигали большой выраженности даже у лиц, перенесших легкую ЧМТ.

3. Наиболее распространенными неблагоприятными последствиями ЧМТ являлись такие психопатологические проявления, как когнитивные, шизофреноподобные и аффективные расстройства.

4. Функциональные расстройства, возникшие у лиц, перенесших легкую ЧМТ, с течением времени приводили к стойкому нарушению адаптационной системы всего организма.

Список литературы

1. Францкевичюте Э.В. Оценка факторов, влияющих на восстановление когнитивных функций в течение ранней реабилитации лиц с травматическим повреждением головного мозга / Э.В. Францкевичюте, Л.А. Варжайтите, А.А. Кимтис // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 7. — С. 13–16.

2. Boake C., Francisco G.E., Ivanhoe C.B., Kothari S. Brain injury rehabilitation. Physical medicine and rehabilitation. — 2nd ed. Saunders. — Philadelphia, 2000. — P. 1073–1116.

3. Tieves K.S., Yang H., Layde P.M. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin // *WMJ*. — 2005. — 104(2). — 22-54.

4. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы / О.С. Зайцев. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 336 с.

5. Меликян З.А. Оценка нарушений когнитивных функций в разные периоды после черепно-мозговой травмы / З.А. Меликян, Ю.В. Микадзе, А.А. Попов и др. // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2011. — Т. 111, № 7. — С. 88-94.

6. Вертоградова О.П. К вопросу о роли нейромедиаторов в патогенезе депрессии / О.П. Вертоградова, В.Н. Краснов, Э.Ю. Миспонжик // *Седьмой Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров 1981г.: тезисы докл.* — М., 1981. — С. 83-87.

7. Булахова Л.А. Судорожный синдром и обмен биогенных аминов при фенилкетонурии и болезни Дауна / Л.А. Булахова, Л.С. Ушеренко // *Седьмой Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров 1981г.: тезисы докл.* — М., 1981. — С. 80-82.

8. Нганкам А. Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы / А. Нганкам, Н.В. Казанцева, М.М. Герасимова // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2011. — № 7. — С. 61-65.

9. Герасимова М.М. Особенности клинического течения и патогенез легкой мозговой травмы у детей / М.М. Герасимова, Г.Т. Ягудин // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — № 3. — С. 16-18.

Получено 06.08.13 □

Казак В.Е.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПСИХІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Резюме. У 437 хворих, які перенесли черепно-мозкову травму і мають певну психопатологію, за допомогою клінічних обстежень, психометричних шкал, лабораторних методів, що включали проточну цитометрію та визначення рівня мелатоніну, а також інструментальних методів (КТ, МРТ, ЕЕГ, РЕГ) виявлено фактори ризику несприятливого прогнозу у віддаленому періоді черепно-мозкової травми, що призводить до тяжких психічних розладів. Установлено, що найважливішими з них можуть вважатися такі: виражена астения, порушення регуляції апоптозу, біологічних ритмів, а саме — порушення температурної кривої, обміну мелатоніну, інсомнії. Характерно, що вищевказані порушення досягали великої вираженості навіть в осіб, які перенесли легку ЧМТ. При цьому найбільш поширеними несприятливими наслідками ЧМТ були такі психопатологічні прояви, як когнітивні, шизофреноподібні й афективні розлади. Функціональні розлади, що виникли в осіб, які перенесли легку ЧМТ, з часом приводили до стійкого порушення адаптаційної системи всього організму.

Ключові слова: травма, психопатологія, предиктори.

Kazakov V.Ye.

State Institution «Lugansk State Medical University»,
Lugansk, Ukraine

RISK FACTORS OF MENTAL DISORDERS IN LATER PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Summary. In 437 patients who suffered from traumatic brain injury (TBI) and have psychopathology, we detected risk factors of poor prognosis in long-term period of traumatic brain injury, resulting in severe mental disorders, with the use of clinical examinations, psychometric scales, laboratory techniques including flow cytometry and determination of the level of melatonin, as well as instrumental methods (CT, MRI, EEG, REG). It is found that the most important of them can be considered as follows: severe asthenia, dysregulation of apoptosis, disturbances of biological rhythms, namely the distortion of the temperature curve, disorders of the melatonin exchange, insomnia. The important thing is that the above violations have achieved great severity, even in patients who have had mild TBI. In this case, the most common adverse effects of TBI were psychopathological manifestations such as cognitive, schizoaffective and affective disorder. Functional disorders in people who have had mild TBI, over time, lead to permanent disability adaptation of the whole organism.

Key words: trauma, psychopathology, predictors.