

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Дюкарев Владимир Владимирович

**Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их
прогностическая информативность**

14.03.09 –клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук
профессор С.М. Юдина
доктор медицинских наук
профессор А.Д. Кравчук

Курск – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы.....	10
1.2. Роль иммунологических механизмов в патогенезе черепно-мозговой травмы.	20
1.3. Особенности клинического течения черепно-мозговой травмы.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.1. Клиническая характеристика больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	37
2.2. Методы клинического обследования.....	43
2.3. Методы лабораторных исследований	44
2.4. Методы статистического анализа	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Характеристика цитокинового статуса пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	46
3.2. Анализ содержания противомикробных пептидов (α -дефензинов – HNP1-3) в плазме крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	52
3.3. Информативность исследуемых биомаркеров в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	66
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В современном обществе травматизм является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем, что обусловлено его распространенностью, поражением преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, высокой летальностью, инвалидизацией и экономическими затратами на лечение и последующую реабилитацию пациентов [11, 17]. Среди травматических повреждений лидирующее место занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ), смертность при которой приближается к 35-38%, а инвалидизация пострадавших – к 50% [10, 17]. Это обосновывает необходимость и важность дальнейших научных исследований, направленных на углубленное изучение патогенетических особенностей ЧМТ с целью совершенствования диагностики, прогнозирования течения и исходов, оптимизации лечебных мероприятий.

В настоящее время доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое и другое повреждение мозга [9, 102, 103]. Вместе с тем не вызывает сомнения факт существования собственной иммунной системы мозга, клеточный пул которой представлен микроглиальными клетками, астроцитами и дендритными клетками, ассоциированными с гематоэнцефалическим барьером [43, 96, 113]. В ответ на любые повреждения (травма, инфекция, воспаление, инсульт) происходит активация и пролиферация клеток микроглии, увеличение экспрессии поверхностных рецепторов и интенсивности фагоцитарных реакций [59, 118]. Следует также отметить, что характерной особенностью течения воспаления в головном мозге, индуцированного травмой, являются иммунные расстройства с сопутствующими им гнойными осложнениями. Воспаление, развивающееся в тканях ЦНС, имеет отличительные особенности, так как мозг является «иммунологически привилегированным органом», гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) которого ограничивает контакт с иммунокомпетентными клетками и гуморальными веществами.

Одним из факторов развития воспалительного процесса, индуцированного травмой и сопровождающегося структурным нарушением мозга и проницаемости ГЭБ, является иммунная дисфункция, главными регуляторами которой являются цитокины, а их синтез осуществляется резидентными нейронными и глиальными клетками мозга, секретирующими про- и противовоспалительные цитокины [3, 4]. Кроме этого, источником цитокинов в ЦНС являются рекрутированные к очагу воспаления клетки иммунной системы вследствие нарушения ГЭБ. Воспалительный процесс, возникающий при травматическом поражении тканей мозга, сопровождающийся гиперсекрецией провоспалительных и ингибирующих цитокинов, имеет существенное значение в течение и исходе ЧМТ. По данным ряда исследователей, перенос цитокинового профиля в сторону преобладания противовоспалительных медиаторов может увеличить нейропротекцию и регенерацию ЦНС после травмы [2, 203]. Вместе с тем, роль цитокинов в патогенезе ЧМТ остается недостаточно изученной, а приводимые в литературе данные немногочисленны, нередко противоречивы, дискуссионны и требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время травматическую болезнь головного мозга рассматривают как реакцию всего организма, включая иммунную систему, на травму ЦНС [9, 42, 68, 79]. Возникающие нарушения в иммунной системе при черепно-мозговой травме (ЧМТ) являются, с одной стороны, проявлением защитной реакции организма, а с другой – формированием специфического иммунного ответа на чужеродную ткань головного мозга. Показано, что исход ЧМТ обусловлен не только тяжестью первичного поражения головного мозга, но и вторичными реакциями, а именно иммунной дисрегуляцией [22, 205].

Иммунная и нервная системы организма находятся в сложном иммунорегулирующем влиянии, что привело к выделению при патологических состояниях в ЦНС и, в частности ЧМТ, ряда иммунологических синдромов, таких как синдром вторичного

иммунодефицита, аутоиммунный и асимметрии в иммунном ответе [20, 24, 41, 52]. С учетом этого, в настоящее время исследования сконцентрированы на изучении роли иммунных механизмов в патогенезе ЧМТ, в частности, врожденного иммунитета как первой линии защиты в развитии посттравматического воспалительного процесса в головном мозге и его исходов.

В последние годы активно исследуется новый класс эффекторных молекул врожденного иммунитета противомикробных пептидов (ПМП), обладающих multifunctionalными свойствами [134, 142, 145]. Продукция ПМП является одним из важнейших механизмов врожденного иммунитета. Катионные противомикробные пептиды (дефензины, кателицидины, протегрины и др.) способны непосредственно вызывать гибель патогенных микроорганизмов, участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, выполнять роль сигнальных молекул, вовлекаемых в воспаление, свертываемость крови, тканевую репарацию и другие важные процессы в организме [1, 7, 51]. Кроме прямых антимикробных функций ПМП выполняют роль медиаторов воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей и цитотоксической активностью. У человека наибольшую защитную функцию выполняют дефензины и кателицидины [6, 16, 57]. При этом особого внимания заслуживают α -дефензины, основным источником которых являются нейтрофилы – клетки, осуществляющие первыми трансэндотелиальную миграцию в ткани при любом повреждении. Показано, что уровень α -дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, а эти пептиды более длительно сохраняются в плазме крови и тканях за счет их способности сорбироваться на различных белках и клетках после гибели короткоживущих нейтрофилов [53, 77, 116, 148].

Наряду с этим, α -дефензины влияют на продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, выполняющих важную роль при воспалении [141, 167, 180, 197]. Совокупность этих свойств позволяет рассматривать α -дефензины как

мощные активаторы различных звеньев иммунной защиты, а их уровень как маркер системной активации при мониторинге течения инфекционных, воспалительных и аутоиммунных патологических процессов. В литературе приводится много сведений о роли α -дефензинов (HNP 1-3) в патогенезе различных заболеваний [47, 82], однако данные об их участии в развитии иммунного ответа при травматической болезни головного мозга отсутствуют.

С учетом изложенного, комплексный подход в исследовании цитокинового профиля и факторов врожденного иммунитета на системном и локальном уровнях представляется важным вкладом в изучении роли иммунных механизмов в патогенезе травматической болезни головного мозга и разработки критериев прогнозирования ее течения и исходов.

Исходя из этого, была сформулирована цель работы и задачи для ее реализации.

Цель исследования: разработать информативные прогностические критерии течения тяжелой черепно-мозговой травмы на основании оценки состояния цитокинового профиля и противомикробных пептидов на системном и локальном уровнях.

Задачи исследования:

1. Исследовать в динамике содержание цитокинов с про- (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ) и противовоспалительной (ИЛ-10) активностью у больных с ЧМТ в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.
2. Провести анализ содержания противомикробных пептидов- α -дефензинов (HNP₁₋₃) в плазме крови и цереброспинальной жидкости у больных с ЧМТ.
3. Оценить информативность определения исследуемых биомаркеров в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.
4. Разработать иммунологические критерии прогнозирования течения ЧМТ.

Научная новизна. В работе впервые у пациентов с тяжелой ЧМТ в динамике проведена сравнительная оценка спектра цитокинов и противомикробных пептидов (α -дефензинов) на системном (в периферической крови) и

локальном (цереброспинальной жидкости) уровнях. Более выраженные изменения исследуемых показателей выявлены на локальном уровне – в цереброспинальной жидкости. Определена значимость исследования ликворной концентрации α -дефенинов, ИЛ-8 и ИЛ-10, коррелирующей с тяжестью исходов тяжелой ЧМТ. Разработаны иммунологические критерии прогнозирования течения и исходов тяжелой ЧМТ.

Практическая значимость работы. В результате проведенного исследования на основании определения содержания α -дефенинов и цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-10) в периферической крови и цереброспинальной жидкости пациентов с тяжелой ЧМТ разработаны информативные иммунологические критерии прогнозирования тяжести течения и исходов ЧМТ, позволяющие своевременно диагностировать развитие осложнений и назначать адекватное лечение.

Основные положения, выносимые на защиту

Одним из механизмов развития воспалительного процесса, возникающего при травматическом поражении тканей мозга у пациентов с ЧМТ, является повышенная продукция противомикробных пептидов- α -дефенинов (HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ИЛ-10), способствующих снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, притоку лейкоцитов в очаг воспаления и развитию осложнений.

Показатели тяжести ЧМТ по шкале ком Глазго (ШКГ), включающей оценку уровня сознания, и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ) на 7-е сутки после травмы коррелируют с ликворной концентрацией α -дефенинов (HNP 1-3), ИЛ-8 и ИЛ-10.

Показатели уровня α -дефенинов (HNP 1-3), ИЛ-8 и ИЛ-10 в ликворе пациентов с тяжелой ЧМТ на 7-е сутки после травмы являются информативными прогностическими критериями течения и исходов ЧМТ.

Степень разработанности темы. Вопросами эпидемиологии, клинического течения, диагностики и лечения тяжелой ЧМТ занимались А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук (НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, г. Москва), а также В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, С.С. Петриков (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва). Вопросы роли иммунитета в патогенезе ЧМТ изучали В.И. Горбунов, Л.Б. Лихтерман (НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, г. Москва), L.J. Chew, A. Takanohashi (Center for Neuroscience Research, Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, District of Columbia, USA), а также A. Kumar, J. Dressler, L. Walter. Динамику цитокинового профиля при ЧМТ исследовали Д.Б. Сумная, Е.И. Львовская, В.А. Садова (УралГУФК, г. Челябинск), а также С.F. Calvo, В. У. Edwin, Т. Hayakata, У. Huang. Роль α -дефензинов в нейровоспалении изучали F.A. Maffei, R.P. Heine, M. Szekeres, E. Ivitz. В ходе изучения имеющихся исследований, представленные научные труды не раскрывали полностью аспекты участия факторов врожденного иммунитета в патогенезе тяжелой ЧМТ. Вышесказанное обосновывает актуальность дальнейшего фундаментального изучения роли иммунных механизмов в нейровоспалении при тяжелой ЧМТ и разработки критериев прогнозирования исходов заболевания, что и обусловило выбранную цель и задачи данной работы.

Апробация работы. Основные положения работы были представлены на 81-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета (20-22 апреля 2016 г., г. Курск), VIII Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки» (2017 г., г. Москва), международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета» и проводимой в рамках Декады международной медицинской науки и образования (2-9 февраля 2018г., Курск), межрегиональной научно-практической конференции

с международным участием «Актуальные вопросы современных нейронаук» (15-16 марта 2018 г., СГМУ, Смоленск), образовательном цикле «Неотложная нейрохирургия» и Конференции нейрохирургов Центрального федерального округа (26-28 июня 2019 г., г. Воронеж). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, неврологии и нейрохирургии, хирургических болезней №1 КГМУ 31 мая 2019 года, протокол № 21.

Личный вклад. Автором были самостоятельно выполнены все этапы по подготовке диссертации: выбор направления исследования диссертационной работы, анализ и обобщение литературных источников, разработка дизайна исследования, определение цели и задач, подбор адекватных методов для решения поставленных задач, лично проводился подбор и осуществлялось лечение пациентов, забор периферической крови и ликвора для лабораторных исследований, внесение полученной информации в специально разработанные электронные таблицы и статистическая обработка данных с последующей интерпретацией и формулированием выводов. Автор лично участвовал в подготовке всех публикаций по выполненной работе, в апробации результатов исследования, а также лично написал и оформил данную рукопись.

Публикации по теме диссертации. Основные материалы и положения диссертационного исследования были изложены в 7 публикациях, в том числе в 3 статьях рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трех глав обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы «Результаты собственных исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающей 41 отечественных и 176 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы

В современном обществе травматизм является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем, что обусловлено его распространенностью, поражением преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, высокой летальностью, инвалидизацией и экономическими затратами на лечение и последующую реабилитацию пациентов [10]. Среди травматических повреждений лидирующее место занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ), смертность при которой приближается к 35-38%, а инвалидизация пострадавших – к 50% [13].

Ежегодно в мире от ЧМТ погибает 1,5 млн. человек, а 2,4 млн. становятся инвалидами. В США в среднем около 1,6 млн. человек в год получают ЧМТ, при этом 51 тыс. из них погибают, а 124 тыс. становятся пожизненными или на длительный срок инвалидами.

В России ежегодно ЧМТ получают около 600 тыс. человек, 50 тыс. из них погибают, столько же становятся инвалидами, а общее количество инвалидов после перенесенной ЧМТ превышает 2 млн. человек [11]. Экономические потери вследствие травм в России составляют 2,6% ВВП (МЗ и СР РФ, 2008). При этом, согласно расчетам Национального НИИ общественного здоровья, суммарный ущерб, наносимый только нейротравмой, составляет 495 млрд. рублей в год.

Причины черепно-мозгового травматизма значительно разнятся в зависимости от социальных, демографических, географических, климатических и иных факторов. Так, например, в США первое место занимает автомобильная травма, на Тайване – мототроллерная, в Шотландии – вследствие падения с высоты, в России – криминальная [17].

Огромную роль в изучении причин и распространенности ЧМТ, ее зависимости от пола, возраста, употребления алкоголя и иных условий

сыграли популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в конце XX века во многих странах. Частота черепно-мозговой травмы существенно колеблется. В расчете на 1000 населения она составляет в Китае 7,3%, в США – 5,3%, в России – 4%, в Шотландии – 1,1% [33]. Повсеместно распространение черепно-мозгового травматизма среди мужчин в 2-3 раза превышает таковое у женщин с сохранением этой зависимости во всех возрастных категориях, кроме младенцев и стариков. Наиболее часто ЧМТ получают мужчины в возрасте 20-39 лет [179]. В структуре клинических форм повсеместно доминирует (80-90%) легкая черепно-мозговая травма [186].

ЧМТ в зависимости от ее биомеханики, тяжести и вида приводит к различным по степени и распространенности первичным структурно-функциональным повреждениям мозга на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях с расстройством центральной регуляции всех систем организма, в том числе жизненно важных. В ответ на повреждение мозга возникают нарушения мозгового кровообращения, ликвороциркуляции, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проницаемости гематоэнцефалического барьера. Развиваются отек и набухание мозга, что вместе с другими патологическими реакциями обуславливает повышение внутричерепного давления. Развертываются процессы дислокации мозга, которые могут приводить к ущемлению ствола в отверстие намета мозжечка, или в большое затылочное отверстие. Это, в свою очередь, вызывает дальнейшее ухудшение кровообращения, ликвороциркуляции, метаболизма и функциональной активности мозга [78]. Чрезвычайно важна концепция первичных и вторичных повреждений головного мозга [189]. Суть ее в том, что к первичным относят повреждения, обусловленные непосредственным воздействием механической энергии на мозг в момент травмы. Повреждения мозга, которые наступают позже, являются вторичными по своему генезу, отражая реакцию мозга и организма в целом на травму, а также на различные ситуации, связанные с обтурацией

дыхательных путей, транспортировкой, неправильным положением потерпевшего, неадекватной медикаментозной терапией и т.д.

Отек мозга, гипоксия, артериальная гипотония, нарушения осмотического гомеостаза, воспалительные осложнения и др. играют решающую роль в летальных исходах и глубокой инвалидизации пострадавших. Вместе с тем они могут быть либо предупреждены, либо излечены. Возникновение первичных повреждений мозга не зависит от организации и уровня медицинской помощи. Вторичные же повреждения, напротив, во многом зависят от организации и качества оказываемой urgentной нейрохирургической помощи и являются определяющими в исходе ЧМТ [43, 81].

В настоящее время в изучении патогенеза ЧМТ важное значение придается исследованию взаимодействия различных гуморальных факторов (гормонов, цитокинов, белков теплового шока, регуляторных пептидов, антимикробных пептидов и др.) в регуляции деятельности функциональных систем организма при различной патологии [4, 15, 32]. Причем функциональной системой считается особая форма интеграции физиологических функций. И это не просто интеграция нервных, эндокринных, иммунных механизмов в рефлекторных реакциях организма, а объединение отдельными функциональными системами всех этих процессов для достижения потребных для организма адаптивных результатов [2, 85**Error! Reference source not found.**]. Отсутствие четких критериев центральной дисрегуляции ограничивает возможность целенаправленной терапии [80].

В настоящее время ЧМТ рассматривают как длительно развивающийся во времени процесс – травматическую болезнь головного мозга [9, 152]. В ответ на механическую травму возникает совокупность патологических процессов, закономерно изменяющихся во времени и взаимодействующих между собой. Травма мозга запускает среди многих других два противоположно направленных процесса – провоспалительный и

противовоспалительный, которые реализуются как на локальном (в головном мозге), так и системном уровне и протекают параллельно с постоянным или переменным преобладанием одного из них, определяя во многом наличие или отсутствие тех или иных клинических проявлений в том или ином периоде заболевания [14, 30].

Таким образом, травматическая болезнь головного мозга (ТБГМ) является реакцией всего организма на травму ЦНС, ведущую к нарушению гомеостаза и сопровождающуюся комплексом морфофункциональных изменений не только в зоне повреждения, но и во всем мозге, а затем и в других органах и системах [38, 150, 157].

В остром периоде ЧМТ выявляются особенности реакции системы ПОЛ-АОС (перекисное окисление липидов – антиоксидантная система) при лево- и правополушарных поражениях головного мозга, которые можно характеризовать как проявления синдрома нейрохимической межполушарной асимметрии.

При левополушарной локализации очагов ушибов и гематом легкой, средней и тяжелой степени тяжести характерно более значительное повышение уровня всех категорий продуктов ПОЛ в сыворотке крови. Повышение содержания продуктов липопероксидации при локализации очагов травматического повреждения головного мозга слева происходит быстрее, чем при правостороннем поражении.

При правополушарной локализации травмы происходит постепенное увеличение мощности АОС, что проявляется в возрастании уровня АОО сыворотки крови [28]. При левополушарной локализации – АОС довольно быстро истощается и мощности АОЗ становится недостаточно, чтобы остановить «лавинообразный» рост ПОЛ. Установлено также, что межполушарная асимметрия влияет не только на величину сдвигов различных параметров, характеризующих систему ПОЛ-АОС, но и направленность этих сдвигов, возникающих в ответ на травму [29].

При развитии осложнений воспалительного характера выявляемые изменения в системе ПОЛ-АОС необходимо оценивать с позиций явлений нейрохимической межполушарной асимметрии, что может помочь в ранней диагностике и прогнозировании течения воспалительных осложнений. При развитии осложнений воспалительного характера в виде пневмоний выявляется раннее и значительное повышение уровня всех категорий изопропанол- и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови (в 5,26-8,32 раза по сравнению с группой контроля, процент повышения также зависит от степени тяжести ЧМТ). Причем такие изменения уровня продуктов ПОЛ отмечались на фоне резкого снижения антиокислительной активности сыворотки крови. Данные признаки свидетельствовали о неблагоприятном исходе (летальные случаи) и отмечались у пациентов с ушибами тяжелой степени, чаще с левосторонней локализацией поражений головного мозга.

Установлено, что реакция организма на ЧМТ зависит не только от степени ее тяжести, но и от локализации очага поражения и, возможно, связана с генетической детерминированностью развития различных структур головного мозга [28, 31].

Важным аспектом диагностики тяжести повреждения вещества головного мозга, является определение концентрации биомаркеров, таких как альфа II-спектрин, микротубуло-ассоциированные тау-белки (MAP-tau), амилоид- β 1-42, аполипопротеин E, убиквинтин C-терминальная гидролаза L1, глиальный фибриллярный кислый белок.

Альфа II-спектрин экспрессируется неэритроидными тканями, включая ткань головного мозга, являющуюся основным компонентом цитоскелета корковых нейронов и субстратом для кальций-активируемых цистеиновых протеиназ, таких как калпаин и каспаза-3 [147]. Этот белок обнаруживается преимущественно в пресинаптических окончаниях или в субаксономном компартменте аксонов. Показано, что уровень альфа II-спектрина в крови и ликворе после тяжелой ЧМТ достигает пикового

значения на 2-е – 3-и сутки после травмы. Уровень продуктов распада спектрина у пациентов с тяжелой ЧМТ достигает пиковых значений через 6 часов после травмы, при этом уровень SBDPs145 и SBDPs150 остается значительно повышенным до 72 часов с момента травмы, а повышение уровня SBDPs120 сохраняется до 5-х суток с момента травмы [160]. Средние значения уровня SBDPs145/150 в ликворе через 12 часов после травмы являются достоверным прогностическим фактором исхода ЧМТ, коррелирующим с исходами ЧМТ, определенными по ШИКГ [172].

Микротубуло-ассоциированные тау-белки (MAP-tau) первично локализируются в аксональном компартменте и функционально участвуют в формировании пучков из аксональных микротубул, являющихся важным структурным элементом аксонального цитоскелета, играющего важную роль в аксоплазматическом токе белков между терминалями аксонов и телом нейрона.

Констатировано, что при тяжелой ЧМТ в течение первых 24 часов уровень с-tau повышается приблизительно в 40 тыс. раз с последующим снижением в течение трех суток после травмы [214]. Степень повышения уровня с-tau коррелирует с уровнем повышения внутричерепного давления. Повреждение аксональных микротубул является неотъемлемым компонентом ЧМТ, что приводит к высвобождению и протеолиз у микротубуло-ассоциированных тау-белков. Уровень биомаркера в ликворе начинал повышаться в течение первых шести часов после травмы, достигая пика через 168 часов. В сыворотке крови уровень с-tau оставался значительно повышенным в течение шести часов после травмы, снижаясь в последующие часы.

В своем исследовании Shaw G. J. et al., 2002, показали, что появление даже незначительного количества с-tau в ликворе и в сыворотке крови указывает на высокую вероятность обнаружения интракраниальной патологии на КТ. Начальный уровень биомаркера и исход тяжелой ЧМТ, определенный по дихотоминизированной ШИКГ, достоверно коррелируют,

при этом чувствительность метода составляет 92%, а специфичность – 94%. Условной границей между благоприятным (1-3 балла) и неблагоприятным (4-5 баллов) был определен уровень биомаркера в 1600 пкг/мл [183].

В исследовании Ost M. et al., 2006, было показано, что у пациентов с тяжелой ЧМТ уровень с-tau в вентрикулярном ликворе (2,12 пкг/мл) в период со 2-х по 3-и сутки являлся пограничным значением между выживанием и смертью (чувствительность – 100%, специфичность – 81%). Кроме того, отмечалась достоверная корреляция между уровнем с-tau (702 пкг/мл) и исходами ЧМТ, определенными по ШИКГ [163].

Белки прекурсоры амилоида (amyloidprecursorprotein, APP) – белки клеточной адгезии, обнаруживаются в больших количествах в синаптических мембранах. После ЧМТ продукты расщепления APP и активированная каспаза-3 вместе с другими протеолитическими ферментами определяются в аксонах и теле нейрона. Имеются противоречивые данные относительно уровня амилоида- β после тяжелой ЧМТ у взрослых людей. Так, в исследованиях Kay A. D. et al., 2003, в первые сутки при тяжелой ЧМТ наблюдали снижение уровня биомаркера ниже 230 пкг/мл [89].

Аналогичные результаты были получены и в другой серии экспериментов: уровень амилоида- β 1–40 и амилоида- β 1–42 в ликворе снижался в течение пяти суток после тяжелой ЧМТ (ШКГ < 8 баллов), при этом отмечалась значительная корреляция между степенью снижения уровня биомаркера и тяжестью ЧМТ. В другом исследовании, напротив, отмечалось повышение уровня биомаркеров в ликворе пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с контрольной группой, при этом в результате ЧМТ соотношение $A\beta$ 1–40/ $A\beta$ 1–42 увеличивалось в пять раз [173].

В литературе приводятся также данные о тысячекратном увеличении уровня биомаркера в ликворе (до 11-129 пкг/мл) у пациентов с тяжелой травмой мозга, при этом уровень его в плазме крови оставался неизменным. Авторы рассматривают увеличение содержания биомаркера в ликворе как следствие аксонального повреждения и нарушения функции

гематоэнцефалического барьера [162]. Изменения концентрации APP в значительной степени варьирует в зависимости от способа забора ликвора (вентрикулярный, спинальный) и от степени нарушения ликвороциркуляции – наличия или отсутствия посттравматической гидроцефалии [49].

Аполипопротеин E – белок, первично синтезируемый в ЦНС в виде трех изоформ (apoE2, E3, E4), является нейропротективным агентом и действует как антиоксидант, противовоспалительный фактор с нейротропными свойствами. Функциональное значение apoE при ЧМТ в настоящее время изучено недостаточно, однако в экспериментальных исследованиях было установлено, что он принимает участие в клиренсе липидов и продуктов распада холестерина после инсульта и повторном синтезе липидов в регенерирующих клетках. Значимость этих находок подтверждается также, выявленным в ряде исследований, повышением иммунореактивности apoE после фатальных исходов ЧМТ [107]. Выявление определенных изоформ apoE (E4) в эксперименте ассоциировалось с нарастанием количества депозитов липопротеинов в коре головного мозга и неблагоприятными исходами ЧМТ [192]. Значительное снижение уровня биомаркера в ликворе при тяжелой ЧМТ (ШКТГ менее 8 баллов) отмечалось в исследовании Kay A. D. et al., 2003[121].

Убиквитин С – терминальные гидролазы представляют нейронально-специфические белки, которые кодируются геном 9.5 (PGP9.5) и являются высокоспецифичным маркером при повреждении и гибели нейронов [92, 114]. Все эти ферменты участвуют в присоединении или отщеплении убиквитина от метаболизируемых посредством АТФ-зависимого протеосомного пути белков. UCH-L1 представляет собой небольшую молекулу массой около 24 кДа и присутствует во всех пулах нейронов, и составляет 1-5% всех растворимых белков ЦНС [91]. Сводные данные указывают на важную роль UCH-L1 в элиминации окисленных и аномальных белков в ЦНС как в нормальном состоянии, так и при патологии [126].

В экспериментальных исследованиях было обнаружено двукратное повышение уровня UCH-L1 в ликворе после нанесения кортикальной травмы у крыс [126].

В другом экспериментальном исследовании было установлено, что распределение уровня биомаркера в ликворе во времени аналогично распределению продуктов деградации альфа II-спектрина [137]. В клиническом исследовании Pava L. et al., 2010, обнаружено, что у пациентов с тяжелой ЧМТ (ШКГ менее 8 баллов), требующих постоянного мониторинга ВЧД, уровень UCH-L1 в ликворе в первые сутки после травмы значительно повышался (до 44,2 нг/мл, по сравнению с 2,7 нг/мл в контрольной группе) и оставался повышенным в течение 3-5 суток.

Вторичный подъем уровня биомаркера и сохраняющийся его высокий уровень после 72 часов коррелировали с высоким риском развития осложнений (вторичного ишемического повреждения мозга), которые требовали дополнительного обследования и лечения. Также высокий уровень биомаркера в первые 24 часа после травмы коррелировал с неблагоприятными исходами ЧМТ, определенными по ШИКГ в течение 6 месяцев [168]. Аналогичные данные относительно прогнозирования исходов ЧМТ были получены в исследовании Majetschak M. et. al., 2005 [143].

В литературе приводятся также данные об информативности исследования в сыворотке крови глиального фибриллярного кислого белка для диагностики различных типов повреждения мозгового вещества [149]. Этот биомаркер – белок цитоскелета, представляющий собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах центральной нервной системы (ЦНС) [132]. GFAP – специфичен только для нервной системы, а его экспрессия тесно связана с астроцитарной активацией, возникающей главным образом в результате воздействия цитокинов или гормонов [97, 209]. В зрелой ЦНС он сосредоточен в глиальных филаментах внутри протоплазматических астроцитов серого вещества и фиброзных астроцитов белого вещества и высвобождается во внеклеточное пространство в случае

клеточной гибели. Определение содержания этого биомаркера в сыворотке крови является одним из достоверных факторов прогнозирования исходов ЧМТ [170, 171].

Одним из основных повреждающих факторов, ухудшающих исходы ЧМТ, является вторичная гипоксия, которая усиливает и удлиняет период нейровоспаления. Найдена корреляция неблагоприятных исходов с синтезом гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-KSF) [99, 184, 216], S100, основным белком миелина (MBP) и нейронспецифической эналазой (NSE) [21, 106, 124, 146], которые были значительно выше у пациентов с выраженной вторичной гипоксией [74,156, 181]. Приведенные данные показывают, что гипоксия после ЧМТ связана с длительным нейровоспалением, усиленной экстравазацией биомаркеров и неблагоприятным исходом [35, 74, 177].

Таким образом, ЧМТ является реакцией всего организма на травму ЦНС, ведущую к нарушению гомеостаза и сопровождающуюся комплексом морфофункциональных изменений не только в зоне повреждения, но и во всем мозге, а затем и в других органах и системах. Активация многочисленных молекулярных путей после ЧМТ сопровождается поступлением в кровь истинных белков ЦНС – биомаркеров, ряд из которых коррелирует с тяжестью нейровоспалительного процесса в головном мозге и его исходом. В качестве таких биомаркеров могут выступать и различные иммунные медиаторы. Вместе с тем, приводимые в литературе данные об их диагностической информативности немногочисленны, порой противоречивы, дискутабельны и требуют дальнейшего изучения.

1.2.

1.3. Роль иммунологических механизмов в патогенезе черепно-мозговой травмы

В настоящее время доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое и другое повреждение мозга. При ЧМТ изменения со стороны иммунной системы рассматриваются как проявление общей защитной реакции организма на стресс и как формирование специфического иммунного ответа на чужеродную ткань головного мозга [19, 95]. Воспаление, развивающееся в тканях ЦНС, имеет отличительные особенности, так как мозг является «иммунологически привилегированным органом», гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) которого ограничивает контакт с иммунокомпетентными клетками и гуморальными веществами.

С учетом этого исследования на современном этапе сконцентрированы на изучении роли иммунных механизмов в патогенезе ЧМТ, в частности, врожденного иммунитета как первой линии защиты в развитии посттравматического воспалительного процесса в головном мозге и его исходов [176].

Врожденная иммунная система представляет собой сложную сеть клеток и сигнальных медиаторов, которая выступает в качестве первой линии защиты от вторгающихся патогенов и других воздействий, включая травму. В патогенезе ЧМТ, где первоначальная механическая травма вызывает прямой ущерб, именно эндогенная глия (микроглия и астроциты) начинает каскад иммунных реакций, обуславливая высвобождение молекул (провоспалительных цитокинов, свободных форм кислорода, проапоптотических белков и др.), связанных с повреждением головного мозга, развитием нейровоспалительного процесса и усиливающих нейронную травму [88, 95, 119].

Сложность механизмов врожденного иммунного ответа после ЧМТ продемонстрирована в работе Palmer A. M. et al., 1993, на модели

контролируемого кортикального удара показавшего, что следствием его является активация более 100 генов, связанных с развитием нейровоспалительного процесса в головном мозге [166].

Активация врожденного иммунитета сопровождается фагоцитозом, секрецией провоспалительных цитокинов, усилением апоптоза, хемотаксисом из крови в очаг повреждения нейтрофилов, моноцитов, развитием локальных сосудистых реакций [27, 111, 169]. Нейтрофилы, являясь преобладающей популяцией лейкоцитов крови, генерируемых костным мозгом со скоростью до 2×10^{11} клеток в день, первыми мигрируют в очаг повреждения [87].

Трансэндотелиальная миграция нейтрофилов в очаг воспаления осуществляется с участием молекул адгезии, экспрессированных на эндотелии сосудов и нейтрофилах (селектинов, интегринов, суперсемьи иммуноглобулинов). После установления прочной адгезии происходит трансэндотелиальная миграция нейтрофилов в поврежденную ткань мозга, где эти клетки выполняют фагоцитарную и бактерицидную функции [50, 60].

Иммуногистохимическими исследованиями было показано, что нейтрофилы обнаруживались в субарахноидальном и субдуральном пространствах уже через несколько минут после травмы и их количество достигало пика через два часа в участке поврежденной нервной ткани [187]. Наибольшая инфильтрация нейтрофилами поврежденной коры головного мозга наблюдалась в период от 24 до 48 часов, а затем значительно уменьшалась в течение последующих 7 дней [201].

Следует заметить, что большинство исследователей отмечают инфильтрацию нейтрофилами только коры головного мозга, но в ряде работ приводятся данные о проникновении нейтрофилов в подкорковые структуры, такие как гиппокамп [58, 164, 199]. Такие расхождения могут объясняться несколькими причинами, включая модель травмы, виды животных и интенсивность травм. Привлечение нейтрофилов в область повреждения зависит от ICAM-1 и интегрина поверхности клетки Mac-1 [190]. Далее в

мозговой ткани нейтрофилы могут усилить инфильтрацию других клеток путем секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), медиатора разрушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и усиления отека [123].

Патоморфологическое исследование 305 случаев травмы выявило инфильтрацию нейтрофилами ткани мозга у 43% образцов через пять минут после травмы [73]. Эти данные свидетельствуют о том, что приток нейтрофилов в очаг повреждения после травмы является важным этапом в патогенезе ЧМТ.

Известно, что микроглия, являясь одним из основных компонентов врожденного иммунитета в ЦНС, первая реагирует на возникшее повреждение [185]. Выделяют три фенотипических состояния микроглии: I – покоя, II – активации (антигенпредставляющие клетки), и III – реактивации. Что касается активации, то макрофаги и микроглиальные клетки могут поляризоваться на два основных подтипа, классифицируемых как M1 или M2 [93].

Этот «классический» тип, или подтип M1, усиленно секретирует провоспалительные цитокины и способствует развитию клеточно-опосредованного иммунитета, характеризующегося продукцией высоких уровней интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-12 и низких уровней ИЛ-10.

«Альтернативно активированный» тип, или M2 микроглия, напротив, продуцирует очень низкий уровень ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-12, но высокий уровень иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста – β (TGF- β) [44, 93].

Первоначальная воспалительная реакция после ЧМТ приводит к повреждению нейронов и нарушению гематоэнцефалического барьера [155]. Микроглиальные клетки активируются в течение нескольких минут и напоминают периферические макрофаги, действуя как АПК, высвобождающие провоспалительные цитокины и хемокины [54, 194].

Активированная микроглия также продуцирует другие нейротоксические продукты после травмы, такие как оксид азота (NO) и супероксидные свободные радикалы, которые генерируют реактивные виды кислорода и реактивные метаболиты азота [69].

В моделях на животных, контролируемых кортикальным ударом (перкуSSIONная травма головного мозга у крыс, комбинированное одностороннее поражение первичной моторной коры и боковой предмоторной коры у макак-резус), микроглиальные клетки остаются в активированном состоянии в течение 1 года, особенно в области таламуса [115, 117]. Исследования морфологического материала (ткани мозга), проведенные после смерти животных, показали, что через три года после ЧМТ в подкорковых областях мозга сохранялась активация микроглии. Результаты этих исследований свидетельствуют о сохранении хронической воспалительной стадии, опосредованной микроглией [174].

Важной особенностью активированных клеток микроглии является профиль цитокинов, который они приобретают при повреждении мозга [200]. Микроглиальные клетки могут иметь общие маркеры для активированных макрофагов, включая CD68, CD45 и основной комплекс гистосовместимости II (MHC-II) класса [194, 54].

Как уже отмечалось, микроглиальные клетки существуют, по крайней мере, в двух функционально различимых состояниях, когда они активированы, а именно фагоцитарный фенотип (врожденная активация) или вышеупомянутый антигенпредставляющий фенотип (адаптивная активация), который наблюдается после ЧМТ [194, 90]. Когда происходит повреждение ЦНС, активированные микроглиальные клетки приобретают преобладающий провоспалительный профиль. Если клетки микроглии оспариваются определенными патоген-ассоциированными молекулярными структурами (в частности, CpG-ДНК), они активируют смешанный ответ, характеризующийся усилением фагоцитоза и продукции провоспалительных цитокинов, а также адаптивной активацией Т-клеток [90, 101].

Среди репертуара провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α играют ключевую роль до, во время и после активации микроглии. После секреции эти цитокины могут связывать специфические рецепторы, стимулирующие синтез индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS). Кроме того, они могут выступать в роли молекулярных индукторов запрограммированной гибели клеток – апоптоза, как было показано в исследованиях нейродегенеративных заболеваний животных и человека, таких как болезнь Альцгеймера [61]. Кроме того, после тяжелой ЧМТ наблюдалось значительное увеличение мРНК ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ИЛ-1 β в ткани головного мозга человека после смерти [84].

Микроглия не только экспрессирует спектр провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), но также секретирует противовоспалительные цитокины – антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- β , мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF) [178]. Следует отметить, что эти нейротрофические факторы секретируются в ЦНС во время воспалительных состояний не только активированными клетками микроглии макрофагами, но и другими клетками (стромальными, Т-лимфоцитами, астроцитами) [165].

Астроциты – клетки, обладающие широкой функциональной ролью, в частности, они контролируют поддержание ионного и водного баланса в тканях головного мозга, целостности ГЭБ и поддержание уровней нейротрансмиттеров [158, 195]. Астроциты в определенной степени осуществляют функции иммунной системы головного мозга. Установлено, что на мембране астроцитов при активации, индуцированной травмой, экспрессируются молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II), а также костимуляторные молекулы B7 и CD40, необходимые для активации Т-лимфоцитов [63]. Главным индуктором экспрессии молекул МНС-II на астроцитах является ИФН- γ .

В экспериментах *in vitro* было показано, что астроциты наряду с цитокинами синтезируют ряд нейротропных веществ, таких как фактор роста

фибробластов (FGF), глиальный фактор роста (GDGF), фактор роста нервов (NGF) и др., участвующих в процессах заживления мозговой ткани, элиминации клеточного детрита из пораженных участков мозга [193]. Кроме того, синтезируемые астроцитами медиаторы снижают функцию эффекторных Т-лимфоцитов и их цитотоксическое действие на ткань мозга в участках воспаления [63].

Ранее проведенными исследованиями было показано, что одним из факторов развития воспалительного процесса, индуцированного травмой и сопровождающегося структурным нарушением мозга и проницаемости ГЭБ, является иммунная дисфункция, главными регуляторами которой являются цитокины, а их синтез осуществляется резидентными нейронными и глиальными клетками мозга, секретирующими провоспалительные и ингибирующие цитокины [3, 52]. Кроме этого, источником цитокинов в ЦНС являются рекрутированные к очагу воспаления клетки иммунной системы вследствие нарушения ГЭБ [122].

Воспалительный процесс, возникающий при травматическом поражении тканей мозга, сопровождающийся гиперсекрецией провоспалительных и ингибирующих цитокинов, имеет существенное значение в течение и исходе ЧМТ. По данным ряда исследователей, перенос цитокинового профиля в сторону преобладания противовоспалительных медиаторов может увеличить нейропротекцию и регенерацию ЦНС после травмы [125].

Вместе с тем, роль цитокинов в патогенезе ЧМТ остается недостаточно изученной, а приводимые в литературе данные немногочисленны, нередко противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Как известно, иммунная и нервная системы организма находятся в сложном иммунорегулирующем влиянии, что привело к выделению при патологических состояниях в ЦНС и, в частности, ЧМТ ряда иммунологических синдромов, таких как синдром вторичного иммунодефицита, аутоиммунный и асимметрии в иммунном ответе [83].

В последние годы активно исследуется новый класс эффекторных молекул врожденного иммунитета противомикробных пептидов (ПМП), обладающих многофункциональными свойствами [12, 86, 135]. Продукция ПМП является одним из важнейших механизмов врожденного иммунитета. Катионные противомикробные пептиды (дефензины, кателицидины, протегрины и др.) способны непосредственно вызывать гибель патогенных микроорганизмов, участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, выполнять роль сигнальных молекул, вовлекаемых в воспаление, свертываемость крови, тканевую репарацию и другие важные процессы в организме [53, 64]. Кроме прямых антимикробных функций ПМП выполняют роль медиаторов воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей и цитотоксической активностью [67, 102, 211].

У человека наибольшую защитную функцию выполняют дефензины и кателицидины [77]. При этом особого внимания заслуживают α -дефензины, основным источником которых являются нейтрофилы – клетки, осуществляющие первыми трансэндотелиальную миграцию в ткани при любом повреждении. Показано, что уровень α -дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, а эти пептиды более длительно сохраняются в плазме крови и тканях за счет их способности сорбироваться на различных белках и клетках после гибели короткоживущих нейтрофилов [127].

Наряду с этим, α -дефензины влияют на продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, выполняющих важную роль при воспалении [180]. Совокупность этих свойств позволяет рассматривать α -дефензины как мощные активаторы различных звеньев иммунной защиты, а их уровень – как маркер системной активации при мониторинге течения инфекционных, воспалительных и аутоиммунных патологических процессов.

Следует отметить, что в литературе приводится немало сведений о роли α -дефензинов (HNP 1-3) в патогенезе различных заболеваний [182],

однако данные об их участии в развитии иммунного ответа при травматической болезни головного мозга практически отсутствуют.

Как известно, связь врожденного и адаптивного иммунитета осуществляется через «профессиональные» антиген-представляющие клетки, представителями которых являются дендритные клетки и макрофаги [215]. Дендритные клетки выполняют ключевую роль в инициации Т-клеточного иммунного ответа [144, 217]. Клеточно-опосредованный иммунитет в первую очередь направляется эффекторными Т-лимфоцитами активированной памяти или регуляторными клетками и может иметь разрушительные или гомеостатические эффекты [213]. Эти ответы могут быть активированы в результате модификаций белка, которые являются результатом ЧМТ и приводят к хронической нейродегенерации [153].

Большинством авторов признается факт снижения количества Т-лимфоцитов в крови в остром периоде ЧМТ, выраженность которого зависит от ее тяжести [62, 198]. Вместе с тем, авторы признают наиболее важным в оценке иммунных нарушений изменение взаимоотношений иммунорегуляторных клеток CD4 и CD8, поскольку они регулируют характер и выраженность иммунных процессов [153].

При тяжелой ЧМТ в организме развивается длительное иммунодефицитное состояние, проявляющееся лимфоцитопенией, уменьшением количества Т-клеток за счет уменьшения доли иммунорегуляторных CD4-лимфоцитов. При изучении динамики иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток в остром периоде ЧМТ отмечен феномен «критического периода», когда количество CD4-лимфоцитов становится ниже уровня CD8-лимфоцитов, т.е. иммунорегуляторный индекс становится меньше 1 [121, 136]. Чем тяжелее травма, тем этот «критический период» с максимальными иммунорегуляторными нарушениями длиннее по времени. При проведении корреляции длительности «критического периода» и частоты гнойно-воспалительных осложнений получена определенная зависимость [202].

Следовательно, нарастание уровня Т-супрессоров и одновременное снижение количества Т-хелперов на 2-3-й неделях характеризуют исходный механизм иммунорегуляторных нарушений, что ведет к снижению иммунобиологических сил в эти сроки и способствует развитию воспалительных осложнений [29, 138].

В промежуточном периоде ЧМТ также отмечена достоверная Т-лимфопения различной степени выраженности, которая была обусловлена снижением обеих субпопуляций Т-лимфоцитов, но в большей степени Т-хелперов, что вело к умеренному снижению иммунорегуляторного индекса. Примечательно, что тяжелым последствиям ЧМТ сопутствовали выраженные изменения показателей клеточного иммунитета, что подтверждает их причинную связь.

Несколько отличались изменения показателей клеточного иммунитета в условиях предварительной нейросенсибилизации (чаще при повторной ЧМТ). В отдаленном периоде в группе больных с полной компенсацией отмечалась нормализация показателей клеточного иммунитета, у больных с прогрессивным течением и наличием последствий наблюдалась различной степени выраженности Т-лимфопения со снижением иммунорегуляторных субпопуляций [175].

Следует отметить, что существенных отклонений в популяции В-клеток при ЧМТ выявлено не было [153].

Сдвиги в состоянии иммунокомпетентных клеток в остром периоде ЧМТ обуславливают и изменение продукции иммуноглобулинов. В экспериментальных исследованиях было показано, что в остром периоде ЧМТ иммуноглобулины очень быстро (в течение 6-10 мин) фиксируются в раневом канале вещества мозга. Вместе с избыточной фиксацией иммуноглобулинов в поврежденной ткани мозга нарушается нервная регуляция их выработки [15]. При любой тяжелой механической травме в остром периоде наблюдается гипоиммуноглобулинемия, а уровень

иммуноглобулинов зависел от степени тяжести ЧМТ, срока наблюдения, возраста больных, наличия воспалительного осложнения [9, 15].

У лиц старшего возраста, на фоне инволютивного иммунодефицита, гипоиммуноглобулинемия сочеталась с высокой частотой возникновения инфекционных осложнений, также наблюдали, что при тяжелой ЧМТ со снижением уровня IgG, IgM появлялись бронхолегочные осложнения и происходила аутосенсibilизация организма.

При легкой ЧМТ впервые две недели в остром периоде в сыворотке крови отмечалось повышение уровня IgA [18]. При тяжелых видах травмы мозга возникала своеобразная шоковая реакция, когда, несмотря на большой выброс мозгового антигена, выработка IgG и IgM снижалась, а уровень IgA был повышен, что свидетельствовало о снижении противоинфекционного иммунитета и напряжении естественной защиты организма. При возникновении бактериального осложнения уровень IgG продолжал снижаться, а IgA повышаться.

Заметно отличалась динамика иммуноглобулинов в группе больных с повторной легкой ЧМТ. Со второй недели после ЧМТ наблюдалось повышение в сыворотке крови содержания всех иммуноглобулинов, особенно IgM. В дальнейшем их уровень снижался, но в группе больных со сроком наблюдения более 3 недель с 15-х до 21-х суток наблюдался второй, более значительный подъем IgM, что объяснялось вторичным аутоагрессивным повреждением мозга с повторным выходом мозговых АГ в кровь [40, 70].

Таким образом, в ответ на ЧМТ в иммунной системе происходит серия реакций, обусловленная как нарушением центральной регуляции иммунитета, так и выходом мозговых АГ в кровь [18]. Это снижает сопротивляемость организма к бактериальным инфекциям, вызывает процессы нейросенсibilизации, а в ряде случаев обуславливает аутоагрессивное повреждение мозга, что ведет к прогрессивному течению

ЧМТ, формируя разнообразные осложнения и последствия в отдаленном периоде [65, 97].

С учетом изложенного, роль иммунной системы в развитии нейровоспалительного процесса при травматической болезни головного мозга и, в частности, воспалительных цитокинов, факторов врожденного иммунитета нуждается в дальнейшем исследовании. Это обосновывает необходимость и важность научных исследований, направленных на углубленное изучение патогенетических особенностей ЧМТ с целью совершенствования диагностики, прогнозирования течения и исходов, оптимизации лечебных мероприятий.

1.4. Особенности клинического течения черепно-мозговой травмы

Каждому виду черепно-мозговой травмы соответствует определенная последовательность развития патологических локальных и системных посттравматических изменений организма. ЧМТ делится на фокальные и диффузные повреждения кожи головы, костей черепа и вещества головного мозга. Фокальные повреждения обусловлены контактной травмой, которые представлены переломами костей черепа, очагами ушиба и размозжения и внутричерепными гематомами. Часто переломы черепа связаны с тяжестью травмы головы. По данным Adams et. al., 2001, при смертельной травме головы частота переломов черепа составляла 80%, при легкой травме головы – 3% [42]. Не существует прямой корреляции с наличием или отсутствием перелома черепа и повреждением вещества головного мозга, если только перелом не является депрессивным и не вступает в прямой контакт с мозговой тканью. При этом установлена связь между переломами черепа и внутричерепными кровоизлияниями [42].

Переломы черепа включают линейные, вдавленные и растущие. У детей растущие переломы можно увидеть, когда мягкие ткани оказываются зажаты между краями перелома, предотвращая заживление костей.

Ушибы представляют собой кровоподтеки на поверхности головного мозга. Мягкая мозговая оболочка при ушибах не повреждается, но при размозжении в ней имеются разрывы. Ушибы и размозжения вещества головного мозга обычно включают лобные полюсы, базальную часть лобной доли, включая прямую извилину, медиальную и латеральную орбитальную извилину, височные полюсы, латеральные и базальные стороны височных долей, кору над и под сильвиевой щелью. Переломы и ушибы можно увидеть в нетипичных участках в прямой зависимости от перелома черепа. Контузии обычно включают гребни извилины и часто поверхностные, только серое вещество. Однако они могут распространяться на нижележащее белое вещество и образовывать гематому. В тяжелых случаях обширное повреждение рваной раны с нижележащим паренхиматозным кровоизлиянием может быть связано с субдуральным кровоизлиянием. Этот тип травмы чаще всего наблюдается в проекции височных долей [187].

Возникновение ушибов может быть вследствие падения вперед; контрудара после падения; или переломов костей основания черепа. При прямых травмах кровоподтеки скальпа находятся на лбу с ушибами лобной и височной долей. Также возможно возникновение ушибов головного мозга в затылочной области головы по принципу противоудара, из-за свободного положения головного мозга в черепной коробке, заполненной ликвором. Ушибы с участием затылочных долей и мозжечка редки из-за гладкой внутренней поверхности задней ямки черепа (по сравнению с костными гребнями передней и средней ямки), они обычно связаны с соседствующим переломом черепа. Ушибы вещества могут возникать и через несколько часов после факта травмы. Это отсроченное травматическое внутримозговое кровоизлияние обычно проявляется в течение 48 часов. Точный механизм этой отсроченной травмы неясен, но считается, что он отражает усиление кровотока или пропотевания через сосудистую капиллярную сеть, которая повреждена, что, возможно, усугубляется посттравматической коагулопатией [186].

Внутричерепные кровоизлияния классифицируются по анатомическому расположению как эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные и внутримозговые. Они являются наиболее распространенными причинами клинического ухудшения состояния у пациентов, который описывается как «светлый» промежуток, когда сознание пациента в первые часы после травмы быстро снижается до комы. Клинические осложнения, вызванные гематомой, связаны с объемом поражения, анатомическим положением и скоростью, с которой развивается гематома [204].

Эпидуральные гематомы встречаются с частотой 0,2-4% от всех травм головы. По данным аутопсических исследований, частота эпидуральных гематом колеблется от 5% до 22% и наиболее высока в смертельных случаях с переломом черепа, хотя и при отсутствии перелома черепа может возникнуть эпидуральная гематома, особенно у детей [75].

Чаще всего эпидуральные кровоизлияния наблюдаются в височно-теменной области, в лобной и затылочной областях до 20-30%. Эпидуральные гематомы задней ямки встречаются редко, составляя примерно 3% от всех экстрадуральных кровоизлияний, наблюдаемых при вскрытии. Эпидуральное кровоизлияние чаще всего (около 50%) связано с переломом чешуи височной кости, что приводит к повреждению средней менингеальной артерии или вены. Кровотечение ограничено твердой мозговой оболочкой и внутренней пластинкой костей черепа, образуя двояковыпуклый сгусток крови, который постепенно смещает и сдавливает мозг, а при микроскопическом исследовании наблюдается очаговое ишемическое повреждение [187].

Субдуральные гематомы чаще всего возникают после черепно-мозговой травмы, но могут также развиваться и при других, несвязанных с травмой состояниях. Травмы головы в 5% случаев осложняются субдуральной гематомой, и частота их увеличивается параллельно тяжести травмы. По данным аутопсии, острые субдуральные гематомы наблюдаются в 20-63% случаев [159].

Острые субдуральные гематомы могут быть вызваны либо разрывом соединительной вены (кортикальная вена, проходящая от поверхности коры к дуральному синусу), так называемой чистой субдуральной гематомой, либо вторичными по отношению к ушибам с повреждением корковых вен или артерий перфорантами. В задней ямке субдуральные гематомы встречаются редко, связаны с повреждением вены Галена или разрывом прямого синуса и впадающих в них вен. Острые субдуральные гематомы распространяются в субдуральном пространстве и занимают чаще всего всю гемисферу, также они чаще, чем эпидуральные гематомы, инициируют вторичные повреждающие механизмы [113].

Субарахноидальное кровоизлияние распространено при черепно-мозговой травме, но редко бывает изолированным. Чаще всего оно встречается при тяжелой ЧМТ и утяжеляет течение заболевания.

Внутричерепные гематомы при ЧМТ преимущественно локализуются в лобных и височных долях. При обширной контузионной травме они расположены на поверхности, более глубоко расположенные гематомы наблюдаются при воздействии большей силы, например, при ДТП, и возникают в областях с повреждением головного мозга, вызванным максимальным ускорением [13].

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) является одной из самых тяжелых форм ЧМТ и приводит в 35% случаев к смертности [108]. Кроме того, ДАП считается важной причиной тяжелой нетрудоспособности и вегетативного состояния наряду с диффузной ишемией у выживших после травмы головы [188]. Типичная картина ДАП включает повреждение аксонов в мозолистом теле, дорсолатеральные сегменты рострального ствола головного мозга, примыкающего к ножкам мозжечка, и внутреннюю капсулу, а в некоторых случаях геморрагические поражения наблюдаются в мозолистом теле мозжечка.

Существует три степени черепно-мозговых травм: легкая, средняя и тяжелая. При 1-й степени наблюдаются микроскопические изменения белого

вещества коры головного мозга, мозолистого тела, ствола мозга и мозжечка; при 2-й степени – крупные фокальные поражения мозолистого тела и при 3-й степени – дополнительные очаговые поражения наблюдаются в дорсолатеральных квадрантах рострального ствола мозга [37, 71].

Наряду с этим выделяют первичные и вторичные факторы повреждения головного мозга. Первичные повреждения являются результатом прямого воздействия травмирующего агента и представляют собой зону некроза вещества мозга, повреждения проводящих путей и сосудистой стенки в этой области [207].

Вторичные повреждения – эволюционно выработанная реакция, возникающая в ответ на первичное механическое повреждение. Они индуцируются в момент травмы и развиваются постепенно, приводя к необратимому ишемическому поражению клеток, расположенных в непосредственной близости от очага первичного повреждения и вовлекая в патологический процесс интактные клетки. Развитие вторичных повреждений мозга существенно усугубляет тяжесть состояния пострадавших с ЧМТ, ухудшает восстановление психической и моторной деятельности и повышает риск неблагоприятного исхода [45].

Факторы, способствующие развитию вторичного ишемического повреждения мозга, подразделяют на внутричерепные и внечерепные. К внутричерепным факторам относятся внутричерепная гипертензия, нарушения церебральной гемодинамики, окклюзионная гидроцефалия, ишемия, отек головного мозга и дислокационный синдром [72].

К внечерепным – артериальная гипотония, гипоксемия, гипертермия, анемия, гипер- и гипокапния, нарушения водно-электролитного и энергетического обмена. Предупреждая и ограничивая действие таких факторов, можно существенно улучшить исход при тяжелой ЧМТ [25, 94].

Практически все виды ЧМТ сопровождаются очаговым или диффузным отеком вещества головного мозга и является основной причиной смертельных исходов ЧМТ. Отек может быть застойным, вторичным по

отношению к увеличению объема церебральной крови, увеличению содержания воды в ткани головного мозга.

Следует отметить, что механизмы развития отека мозга остаются недостаточно изученными [98]. Вместе с тем, ряд авторов акцентируют внимание на важности исследования таких белков, как аквапорин 4 – белок, представитель семейства аквапоринов, образующих водопроводящие каналы в клеточных мембранах. Аквапорин 4 является преобладающим водным каналом клеток мозга. Высокая концентрация белка отмечена в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер; здесь аквапорин играет ключевую роль в завершающем этапе работы глимфатической системы), ключевая роль которого в патогенезе отека мозга экспериментально доказана [48].

В условиях ЧМТ отек может быть очаговым по отношению к ушибам, диффузным внутри одного полушария головного мозга или диффузным в обоих полушариях головного мозга. Основным компонентом отека мозга является цитотоксический преобладающий над вазогенным, большая часть которого локализуется в участках размягчения вещества головного мозга. На границе с ушибами происходит физическое разрушение тканей, включая гематоэнцефалический барьер, и потеря нормальной ауторегуляции в локальной сосудистой сети [208].

Несмотря на определенные достижения в изучении патогенеза ТБГМ, многие вопросы его остаются недостаточно исследованными. Вместе с тем следует отметить, что значимость различных морфологических и функциональных показателей в отрыве от клиники малоинформативна. Состояния неврологического статуса, течения ЧМТ, особенностей компенсаторных возможностей конкретного пациента в итоге являются определяющими в тактике лечения и прогнозирования исходов, так как идентичные поражения вещества головного мозга у пациентов могут соответствовать разным клиническим исходам.

Таким образом, дальнейшее изучение патогенетических аспектов развития и течения травматической болезни головного мозга, ее осложнений и последствий является одной из актуальнейших задач современной неврологии и нейрохирургии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование включено 105 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении Курской областной клинической больницы с 2015-го по 2019 год.

Протокол клинического обследования больных утвержден на заседании Этического комитета ФГБОУ ВОКГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 09.11.15г.).

Основной контингент составили лица молодого работоспособного возраста, среди которых преобладали больные мужского пола (таблица 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с ЧМТ по полу и возрасту

Пол пациентов	Классификация возраста по ВОЗ				Общее количество
	молодой возраст (18-44)	средний возраст (45-59)	пожилой возраст (60-74)	старческий возраст (75-90)	
Мужчины	49(46,67%)	22(20,95%)	7(6,67%)	4 (3,8%)	83(79,05%)
Женщины	12(11,43%)	5(4,76%)	5(4,76%)	0	22(20,95%)
Общее Количество	61(58,1%)	27(25,71%)	13(12,38%)	4(3,8%)	105

Среди наблюдаемых пациентов преобладали мужчины молодого возраста – 49 пациентов (46,67%), женщин было 12 (11,43%). В группе пациентов среднего возраста лица мужского пола составили – 22 (20,95%), женского – 5 (4,76%). В группе пожилого возраста, где было представлено 13 пациентов (12,38%), распределение по полу было примерно одинаковое: 7 мужчин (6,67%) и 5 женщин (4,76). Самая малочисленная группа – старческий возраст включала 4 (3,8%) пациентов мужского пола. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 18,63$ года.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: тяжелая ЧМТ, средний уровень сознания по шкале комы Глазго – $6,8 \pm 1,2$ балла.

Критериями исключения из исследования являлись пациенты с тяжелой ЧМТ в крайне тяжелом и агональном состоянии (шкала комы Глазго – 3 балла) и пациенты с уровнем сознания при поступлении > 10 баллов по шкале комы Глазго.

Таблица 2. Распределение больных по видам ЧМТ и их характеристика

Характеристика видов ЧМТ	Виды ЧМТ				Итого
	изолированная		сочетанная		
	ЗЧМТ	ОЧМТ	ЗЧМТ	ОЧМТ	
Количество	38 (36,19%)	36 (34,28%)	5 (4,76%)	26 (24,76%)	105
Бытовая	33	24	2	7	66 (62,85%)
ДТП	5	12	3	19	39 (37,15%)
Алкогольное Опьянение	9	12	2	8	31 (29,52%)
ШКГ средний балл	$7,89 \pm 1,88$	$7,5 \pm 1,78$	$7,4 \pm 2,3$	$6,625 \pm 1,81$	
Шкала исходов комы Глазго	$3,315 \pm 1,64$	$3,056 \pm 1,53$	$2,4 \pm 1,4$	$2,416 \pm 1,416$	

Из данных, приведенных в таблице 2 следует, что среди наблюдаемых больных у 38 (36,19%) была диагностирована изолированная закрытая ЧМТ, у 36 (34,28%) – изолированная открытая, у 26 (24,76%) – сочетанная травма с открытой ЧМТ и у 5 (4,76%) – сочетанная закрытая ЧМТ. Средний балл по шкале исходов Глазго – $3,9 \pm 0,5$ балла.

Среди причин ЧМТ превалировала бытовая травма, включая криминальную и спортивную, которую получили 66 (62,85%) пациентов. У

39 пациентов травма была получена в ДТП, также в эту группу были включены пешеходы.

Следует отметить, что при поступлении 29,52% пациентов (31 человек) были в состоянии алкогольного опьянения.

Сопутствующая патология по данным анамнеза отмечалась у 32 (30,4%) пострадавших, среди них у 18 (17,1%) больных – сердечно-сосудистая, у 3 (2,85%) – сахарный диабет 2 типа, у 3 (2,85%) – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 3 (2,85%) – туберкулез легких, у 3 (2,85%) пациентов – психические заболевания и у 2 (1,9%) – хронический вирусный гепатит В и С в стадии ремиссии (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с ТЧМТ

Нозология	Количество больных	
	абсолютные значения	процентное соотношение
Гипертоническая болезнь	10	9,52%
Ишемическая болезнь сердца	8	7,60%
Сахарный диабет	3	2,85%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	2,85%
Туберкулез легких	3	2,85%
Психические заболевания	3	2,85%
Вирусный гепатит	2	1,9%

При анализе исходов ЧМТ на момент выписки пациентов из стационара было констатировано, что низкие баллы шкалы исходов комы Глазго (ШИКГ) были сопряжены с открытой ЧМТ и сочетанной травмой. Время пребывания пациентов в стационаре по шкале исходов комы Глазго максимально составило 96 суток, минимальное время пребывания в стационаре – 8 дней (таблица 4).

Таблица 4. Время нахождения пациентов с ЧМТ в ОРИТ и НХО

ШИКГ	Количество суток, проведенных в стационаре	
	ОРИТ	НХО
5 баллов	3,6±1,56	13,2±1,05
4 балла	3,8±1,89	14,7±3,15
3 балла	20±6,7	22,8±8,9
2 балла	27,1±9,7	29,4±9,3
1 балл	16,55±5,6	4± 0,5

Примечание: шкала исходов комы Глазго (5 баллов – хорошее восстановление, 4 балла – умеренная инвалидизация, 3 балла – глубокая инвалидизация, 2 балла – вегетативное состояние, 1 балл – летальный исход).

Характеристика баллов: 5 баллов – хорошее восстановление (пациент имеет возможность вернуться к прежней работе, не нуждается в уходе), 4 балла – умеренная инвалидизация (пациент в сознании, самостоятельно себя обслуживает, однако имеющиеся неврологические дефекты не дают возможности продолжать полноценную работу и учебу), 3 балла – глубокая инвалидизация (пациент в сознании, доступен контакту, но не может обслуживать себя), 2 балла – вегетативное состояние (сохранен режим сна и бодрствования, гемодинамика и дыхание стабильные, контакт невозможен, отсутствуют произвольные движения, зондовое питание), 1 балл – летальный исход.

Оперативное лечение ЧМТ было проведено 85 (80,95%) пациентам. Время лечения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составило в среднем 10,41±1,6 суток, в отделении нейрохирургии (НХО) – 15,8±1,3 суток. Среди больных с удовлетворительным исходом средняя продолжительность лечения в ОРИТ составила 3,6±1,56 суток, в НХО – 13,2±1,05 суток, в группе с исходом в умеренную инвалидизацию средняя продолжительность нахождения в ОРИТ и НХО– 3,8±1,89 и 14,7±3,15 суток соответственно.

Среди пациентов с выраженным неврологическим дефицитом при выписке средняя продолжительность лечения в ОРИТ – $20 \pm 6,7$ суток, в НХО – $22,8 \pm 8,9$ суток. Аналогичная статистика наблюдалась среди больных с вегетативным состоянием: в ОРИТ средняя продолжительность лечения составила $27,1 \pm 9,7$ суток, в НХО – $29,4 \pm 9,3$ суток. В группе с летальным исходом – $16,55 \pm 5,6$ и $4 \pm 0,5$ суток соответственно.

В структуре осложнений у пациентов с ТЧМТ преобладали бронхолегочные осложнения (41,39%), что связано с длительным нахождением на ИВЛ. Из гнойных системных осложнений выявлено: глубокие пролежни у 17 (16,2%) пациентов, 11 случаев сепсиса (10,47%), 3 (2,85%) пиелонефрита.

Таблица 5. Характеристика осложнений у пациентов с тяжелой ЧМТ

Нозология	Количество больных	
	абсолютные значения	процентное соотношение
Пневмония	29	27,61%
Менингит	19	18,1%
Тромбозы вен конечностей	17	16,2%
Пролежни	17	16,2%
Трахеобронхит	12	11,42%
Сепсис	11	10,47%
Ишемический инсульт	7	6,67%
ТЭЛА	5	4,76%
Гидроцефалия	4	3,8%
Эписиндром	4	3,8%
Стрессовые язвы желудка	3	2,85%
Пиелонефрит	3	2,85%

Из локальных осложнений 19 (18,1%) больных с менингитом, сюда также включены энцефалиты и венитрикулиты, 7 (6,67%) ишемических инсультов, 4 (3,8%) гидроцефалии, которые потребовали шунтирующих операций, 4 (3,8%) эписиндрома. Среди тромботических осложнений наблюдалось 17 (16,2%) случаев тромбозов вен нижних и верхних конечностей и у 5 (4,76%) пациентов выявлена ТЭЛА. Также выявлено 3 (2,85%) случая стрессовых язв желудка и 12-перстной кишки, которые потребовали оперативного лечения (таблица 5).

У пациентов с открытой черепно-мозговой травмой осложнения развивались чаще по сравнению с пациентами с закрытой ЧМТ, так, у 39 (37,1%) пациентов с открытой ЧМТ и у 18 (17,15%) пациентов наблюдались локальные и/или системные осложнения.

Летальность при ТЧМТ составила 36 случаев (34%), из них: 15 (14,3%) летальных исходов в группе изолированной ЗЧМТ, 13 (12,3%) – летальных исходов среди пациентов с изолированной ОЧМТ, 6 (5,71%) – в группе больных с сочетанной ОЧМТ и 2 (1,9%) летальных исхода среди пациентов с закрытой сочетанной ЧМТ (таблица 6).

Таблица 6. Распределение пациентов с осложнениями по клиническим группам

Количество осложнений и летальных исходов от общего числа пациентов	Виды ЧМТ				Итого
	изолированная		сочетанная		
	ЗЧМТ	ОЧМТ	ЗЧМТ	ОЧМТ	
Осложнений	15 (14,3%)	22 (20,1%)	3 (2,85%)	17 (16,2%)	57 (54,28%)
Летальных исходов	15 (14,3%)	13 (12,3%)	2 (1,9%)	6 (5,71%)	36 (34%)

При поступлении в первые сутки 97 (92,38%) пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Стабилизация гемодинамики, инотропная или вазопрессорная поддержка проводилась 22 (20,95%) пациентам.

Всем пациентам в клинической группе проводилось комплексное общесоматическое, неврологическое и рентгенологическое обследование. Локализация очагов поражения подтверждена данными КТ или МРТ головного мозга, в соответствии с которыми у 7 пациентов выявлено диффузное аксональное повреждение (ДАП) без латерального дислокационного синдрома с транстенториальным смещением, у 79 – острые травматические гематомы с дислокацией более 7 мм и у 19 – множественные очаги ушиба с дислокационным синдромом до 4 мм. У всех пациентов наблюдалось массивное субарахноидальное кровоизлияние.

У большинства пациентов с ТЧМТ при поступлении наблюдались умеренный лейкоцитоз и нейтрофилез в периферической крови, гипопроотеинемия и гипергликемия.

2.2. Методы клинического обследования

Комплексное обследование больных включало:

- оценку анамнестических данных и объективного и неврологического статусов пациентов;
- ежедневные лабораторные показатели общего анализа крови, мочи и биохимического анализа крови;
- КТ головного мозга при поступлении и в динамике;
- консультации смежных специалистов;
- рентгенологические и ультразвуковые методы исследования;
- люмбальную пункцию.

Компьютерная томография головного мозга проводилась аппаратом General Electrics (USA) при поступлении и в динамике по показаниям. При

этом оценивали объем и локализацию повреждений вещества головного мозга, характер отека, дислокации срединных структур.

Рентгенологические и ультразвуковые методы исследования проводились при поступлении и в динамике для исключения повреждения других органов и систем, а также для исключения осложнений ЧМТ.

Люмбальная пункция выполнялась впервые 24 часа и через 7 суток после травмы.

2.3. Методы лабораторного обследования больных

Общеклинические лабораторные методы исследования выполнялись на базе клинической лаборатории КОКБ г. Курска.

За время нахождения пациентов в ОРИТ ежедневно выполнялся общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и биохимический анализ крови с определением глюкозы, лактата, общего белка, электролитов (К, Na, Cl), билирубина с фракциями, мочевины, креатинина, амилазы, АлТ, АсТ, ЛДГ, АПТВ, ПТИ, МНО. Оценка общего анализа ликвора проводилась с определением цвета, прозрачности, цитоза и общего белка.

Иммунологические исследования проводили на кафедре иммунологии и аллергологии КГМУ.

Впервые 24 часа и через 7 суток после травмы пациентам выполнялась люмбальная пункция с забором цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и периферической крови из центральной вены.

С целью оценки показателей системного и локального иммунитета исследовали в сыворотке крови и ЦСЖ содержание цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10 («Вектор-Бест», Россия). Содержание α -дефензинов (HNP 1-3) в плазме крови и ЦСЖ определяли с набором реагентов («ELISAKit, HyCultbiotechnology», Нидерланды) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

2.4. Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Microsoft Office Excel 2007, используя среднее значение показателя, среднее стандартное отклонение показателя и процент случаев в анализируемой группе пациентов. Достоверность статистических различий средних арифметических величин сравниваемых параметров оценивали по расхождению границ доверительных интервалов. Статистически значимыми считали различия по критерию Стьюдента при значениях $p < 0,05$. Для выявления корреляционной связи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика цитокинового статуса пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

В настоящее время доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое и другое повреждение мозга [98, 104]. Одним из факторов развития воспалительного процесса, индуцированного травмой и сопровождающегося структурным нарушением мозга и проницаемости ГЭБ, является иммунная дисфункция, главными регуляторами которой являются цитокины, а их синтез осуществляется резидентными нейронными и глиальными клетками мозга, секретирующими про- и противовоспалительные цитокины [110, 129, 130]. Кроме этого, источником цитокинов в ЦНС являются рекрутированные к очагу воспаления клетки иммунной системы вследствие нарушения ГЭБ.

Известно, что первоначальная воспалительная реакция после травмы и нарушения проницаемости ГЭБ сопровождается активацией микроглиальных клеток и продукцией провоспалительных цитокинов, среди которых ключевую роль играют ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, высокая концентрация которых способствует прогрессированию процесса апоптоза и вторичной клеточной гибели [100, 151, 154].

Результаты нашего исследования показали, что в первые сутки после ЧМТ уровни сывороточных цитокинов с провоспалительной активностью в десятки раз превышали значения доноров (рисунок 1).

Как следует из приведенных данных, содержание ФНО- α в сыворотке крови в 5,7 раза было выше показателей здоровых лиц ($111,56 \pm 1,34$ пг/мл и $19,51 \pm 0,48$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$), ИЛ-1 β – в 5,3 раза ($104,21 \pm 1,71$ пг/мл и $19,45 \pm 0,47$ пг/мл; $p < 0,05$), ИЛ-6 – в 12 раз ($113,87 \pm 4,92$ пг/мл и $9,56 \pm 0,29$ пг/мл; $p < 0,05$) и ИЛ-8 – в 12,8 раза ($122,95 \pm 7,39$ пг/мл и $9,57 \pm 0,22$ пг/мл; $p < 0,05$), ИФН- γ – в 5,2 раза ($29,3 \pm 0,76$ пг/мл и $5,615 \pm 0,27$ пг/мл; $p < 0,05$).

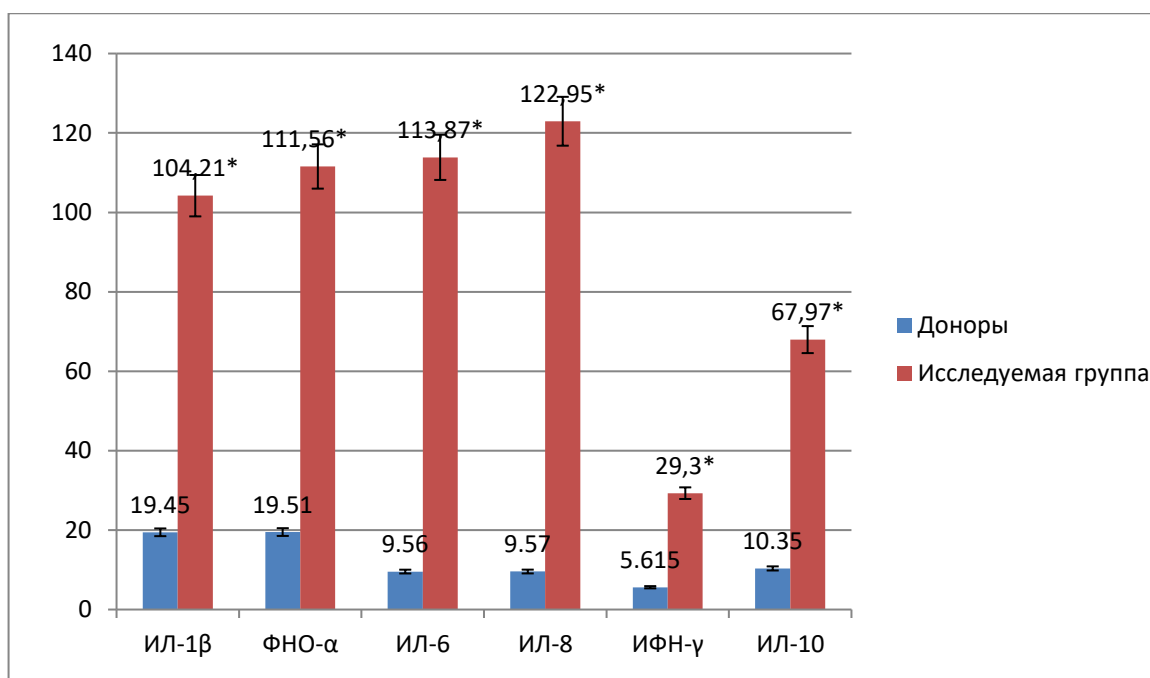


Рисунок 1 – Профиль сывороточных цитокинов у больных с ЧМТ в первые сутки после травмы.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с донорами.

На этом фоне содержание ИЛ-10 – цитокина с противовоспалительной активностью также было повышено в 6,5 раза ($67,97 \pm 2,91$ пг/мл и $10,35 \pm 1,1$ пг/мл, $p < 0,05$), но в меньшей степени в сравнении с провоспалительными медиаторами.

На 7-е сутки, по сравнению с первыми, отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-1β и ФНО-α в 2 раза (с $104,21 \pm 1,71$ пг/мл и $111,56 \pm 1,34$ пг/мл до $49,76 \pm 1,19$ пг/мл и $53,58 \pm 1,95$ пг/мл соответственно), ИФН-γ – в 1,8 раза ($29,3 \pm 0,76$ пг/мл до $16,48 \pm 0,81$ пг/мл) и ИЛ-10 – в 2,4 раза ($67,97 \pm 2,91$ пг/мл до $28,64 \pm 1,9$ пг/мл, $p < 0,05$).

При этом обращало внимание увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 ($113,87 \pm 4,92$ пг/мл и $122,95 \pm 7,39$ пг/мл до $135,29 \pm 2,91$ пг/мл и $165,56 \pm 7,91$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$) в среднем в 1,4 раза (таблица 7).

Таблица 7. Цитокиновый профиль сыворотки крови и цереброспинальной жидкости у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Цитокины пг/мл	Сыворотка крови		Цереброспинальная жидкость	
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
ИЛ-1 β	104,21 \pm 1,71	49,76 \pm 1,19*	197,74 \pm 9,32	62,17 \pm 5,61*
ФНО- α	111,56 \pm 1,34	53,58 \pm 1,95*	182,11 \pm 9,89	77,53 \pm 4,75*
ИЛ-6	113,87 \pm 4,92	135,29 \pm 2,91*	342,42 \pm 13,83	455,28 \pm 14,96**
ИЛ-8	122,95 \pm 7,39	165,56 \pm 7,91*	149,05 \pm 9,98	242,7 \pm 12,37*
ИФН- γ	29,3 \pm 0,76	16,48 \pm 0,81	37,96 \pm 0,8	23,72 \pm 0,69
ИЛ-10	67,97 \pm 2,91	28,64 \pm 1,9*	104,32 \pm 7,99	54,51 \pm 7,04**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с 1-ми и 7-ми сутками.

При сравнительном анализе содержания цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в первые сутки после ЧМТ более высокие концентрации исследуемых медиаторов выявлены в ЦСЖ (рисунок 2).

А именно, содержание всех исследуемых цитокинов в ЦСЖ в среднем в 1,5 раза достоверно превышало их сывороточные значения. Так, в частности, сывороточная концентрация ИЛ-1 β составила 104,21 \pm 1,71 пг/мл против 197,74 \pm 9,32 пг/мл его содержания в ЦСЖ; ФНО- α – 111,56 \pm 1,34 пг/мл и 182,11 \pm 9,89 пг/мл соответственно; ИЛ-10 – 67,97 \pm 2,91 пг/мл и 104,32 \pm 7,99 пг/мл ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-6 в ЦСЖ превышало сывороточные значения в 3 раза (342,42 пг/мл и 113,87 \pm 4,92 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), ИЛ-8 (149,05 \pm 9,98 пг/мл и 122,95 \pm 7,39 пг/мл, $p < 0,05$) и ИФН- γ (37,96 \pm 0,8 пг/мл и 29,3 \pm 0,76 пг/мл) – в 1,3 раза.

Полученные данные логично согласуются с тем, что продукция цитокинов всегда выше в очаге воспаления на уровне органа-мишени [26, 34, 39].

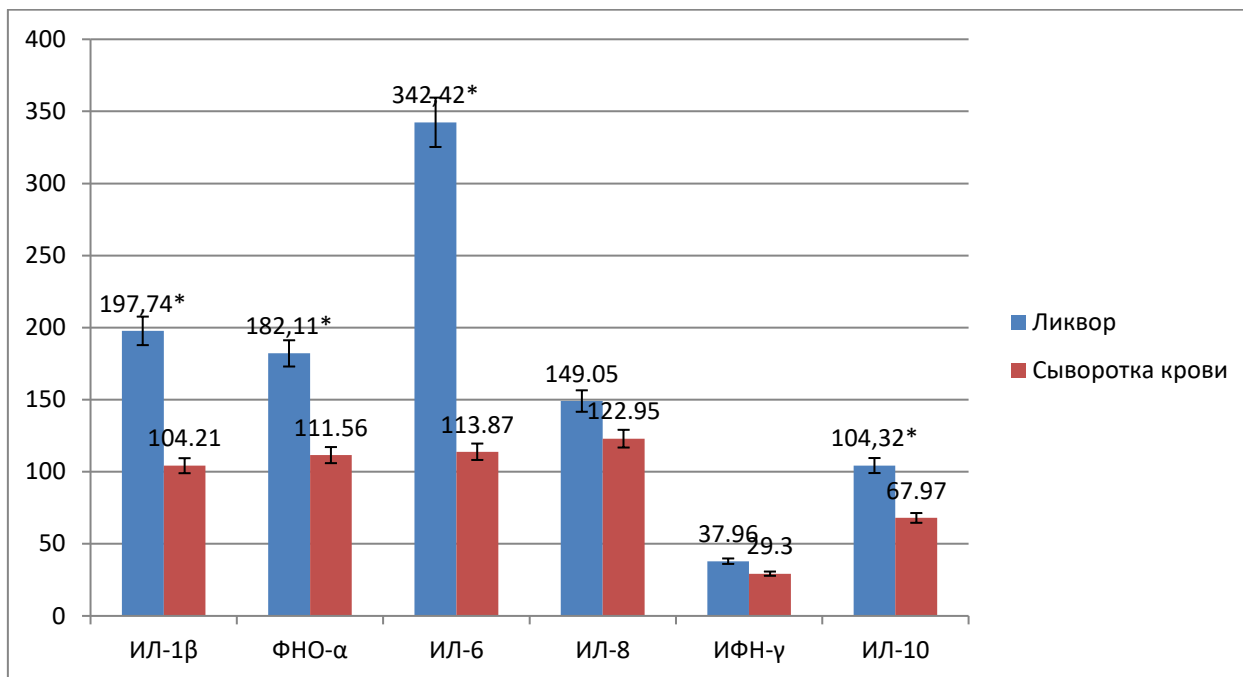


Рисунок 2 – Цитокиновый профиль сыворотки крови и ликвора пациентов с ЧМТ в первые сутки.

Примечание. * – $p < 0,05$.

На 7-е сутки после травмы отмечалась аналогичная динамика, содержание ИЛ-1β ФНО-α, ИЛ-8 и ИФН-γ в ЦСЖ достоверно превышало их сывороточные показатели в среднем в 1,4 раза. Так, в частности, уровень ИЛ-1β в ЦСЖ составил $62,17 \pm 5,61$ пг/мл, в сыворотке крови – $49,76 \pm 1,19$ пг/мл; ФНО-α – $77,53 \pm 4,75$ пг/мл и $53,58 \pm 1,95$ пг/мл; ИЛ-8 – $242,7 \pm 12,37$ пг/мл и $165,56 \pm 7,91$ пг/мл; ИФН-γ – $23,72$ пг/мл и $16,48$ пг/мл соответственно.

Вместе с тем обращало внимание, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в ЦСЖ значительно, по сравнению с другими цитокинами, превышало их концентрацию в сыворотке крови соответственно в 3,4 ($135,29 \pm 2,91$ пг/мл против $455,28 \pm 14,96$ пг/мл; $p < 0,01$) и в 1,5 раза ($242,7 \pm 1,9$ пг/мл против $165,56 \pm 7,91$ пг/мл; $p < 0,01$).

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в ЦСЖ по сравнению с 1-ми сутками увеличилось на 7-е сутки в 1,3 и 1,6 раза соответственно (с $342,42 \pm 13,83$ пг/мл до $455,28 \pm 14,96$ пг/мл; $p < 0,05$; и с $149,05 \pm 9,98$ пг/мл до $242,7 \pm 12,37$

пг/мл; $p < 0,05$). При этом динамика ИЛ-8 и ИЛ-6 в ЦСЖ на 7-е сутки после ЧМТ была аналогичной их сывороточной концентрации и характеризовалась достоверным увеличением ИЛ-8 в 1,5 (с $165,56 \pm 7,91$ пг/мл до $242,7 \pm 12,37$ пг/мл) и ИЛ-6 – в 3,4 раза (с $135,29 \pm 2,91$ пг/мл до $455,28 \pm 14,96$ пг/мл) соответственно (рисунок 3).

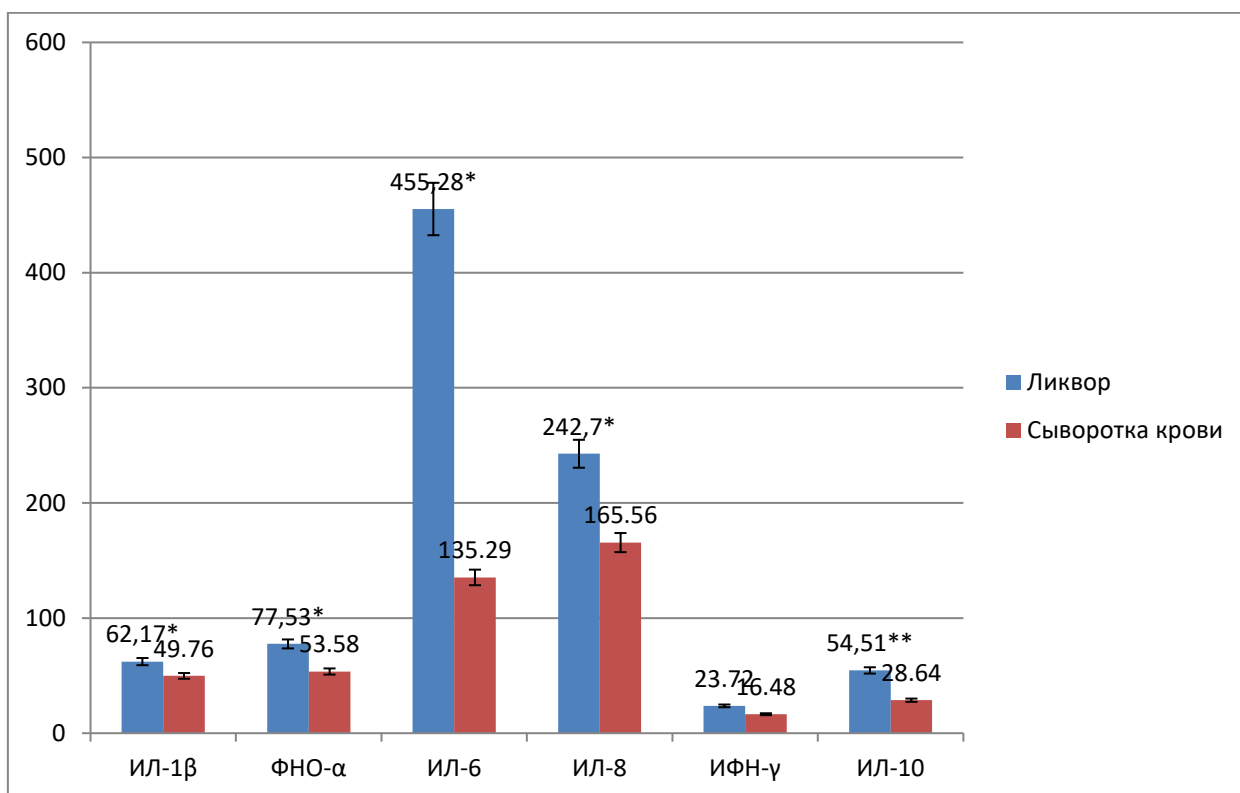


Рисунок 3 – Цитокиновый профиль ликвора и сыворотки крови на 7-е сутки после травмы.

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Важно отметить, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов, и в частности, ИЛ-8 и ИЛ-6 имеет важное значение в патогенезе нейровоспалительного процесса, так как следствием этого является снижение функции ГЭБ, что способствует привлечению гематогенных нейтрофилов в мозг и развитию гнойных осложнений. Установлено также, что ИЛ-8 играет ключевую роль в механизмах повреждения тканей при гипоксии, в том числе, головного мозга [196].

Следует также констатировать, что изменение исследуемых показателей были взаимосвязаны. При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем цитокинов, цитозом и содержанием белка в ликворе (таблица 8).

При этом наиболее сильная корреляционная связь выявлена между ИЛ-6, ИЛ-8, уровнем цитоза и содержанием белка в ликворе ($r_s > 0,5$).

Таблица 8. Корреляционная зависимость между показателями ликвора в 1-е и 7-е сутки после ЧМТ.

Показатели	ИЛ-1 β	ФНО- α	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФН- γ	ИЛ-10	Цитоз	Белок
ИЛ-1 β	0,465							
ФНО- α		0,645*						
ИЛ-6			0,619*					
ИЛ-8				0,623*				
ИФН- γ					-0,0456			
ИЛ-10						0,71*		
Цитоз							0,63*	
Белок								0,507*

Примечание. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (* $-r_s > 0,5$).

Таким образом, результаты исследования цитокинового профиля на системном и локальном уровнях показали, что тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается гиперсекрецией про- и противовоспалительных цитокинов, продукция которых в динамике развития воспалительного процесса, возникающего при травматическом поражении тканей мозга, имеет существенные особенности.

В первые сутки после травмы в сыворотке крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации цитокинов как с про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ), так и с противовоспалительной активностью (ИЛ-10). При этом уровень цитокинов в ЦСЖ достоверно превышал их сывороточные значения в среднем в 1,5 раза. Такую продукцию воспалительных

медиаторов можно расценить как адекватную первоначальную реакцию иммунной системы на травму, а преобладание их концентрации на локальном уровне – в ЦСЖ особенностями их секреции.

В динамике на 7-е сутки после травмы отмечалось снижение содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ, кроме ИЛ-6 и ИЛ-8, концентрация которых увеличилась в обеих биологических жидкостях в 1,5-2 раза соответственно. Повышенная продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге способствует еще большему снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, притоку нейтрофилов и, как следствие, развитию воспалительных осложнений.

Выявленная прямая корреляционная зависимость между уровнем цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), цитозом и содержанием белка в ЦСЖ свидетельствует об их важной роли в патогенезе ЧМТ.

3.2. Анализ содержания противомикробных пептидов - α -дефензинов (HNP1-3) в плазме крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с тяжелой ЧМТ

В реакциях организма, направленных на поддержание генетического постоянства гомеостаза и в условиях патологии наиболее важную роль играют факторы врожденного иммунитета как первой линии защиты в развитии воспалительного процесса любого генеза, в том числе нейровоспалительного при травматической болезни головного мозга [206]. Повреждение в результате травмы вещества головного мозга, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера сопровождается активацией мигроглии, продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, миграцией из системного кровотока нейтрофилов, являющихся основным источником α -дефензинов [8, 23].

Показано, что уровень α -дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, вследствие их способности сорбироваться на различных белках и клетках, и более длительно сохраняться в плазме крови и тканях после гибели короткоживущих нейтрофилов [36, 46, 210]. Наряду с этим α -дефензины влияют на продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, выполняющих важную роль при воспалении, свертываемость крови, тканевую репарацию и другие процессы в организме [140, 213]. Совокупность этих свойств позволяет рассматривать α -дефензины как мощные активаторы различных звеньев иммунной защиты, а их уровень – как маркер системной активации при мониторинге течения инфекционных, воспалительных и аутоиммунных патологических процессов [66, 212].

Учитывая отсутствие в литературе данных об участии α -дефензинов в развитии иммунного ответа при травматической болезни головного мозга, на следующем этапе работы мы провели сопоставительный анализ содержания α -дефензинов (HNP1-3) в плазме крови и цереброспинальной жидкости.

Результаты исследования показали, что в 1-е сутки после травмы наблюдалось значительное повышение содержания α -дефензинов (HNP 1-3) и в плазме крови, и в ЦСЖ, но уровень HNP 1-3 в ЦСЖ был в 9,7 раза ниже, чем в плазме крови ($93261,4 \pm 8296,98$ пг/мл и $9569,2 \pm 562,12$ пг/мл соответственно).

Аналогичная картина отмечалась и на 7-е сутки посттравматического периода, а именно, на фоне снижения к 7-м суткам содержания HNP 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, их уровень в ЦСЖ был в 15 раз меньше, чем в плазме крови ($63282 \pm 621,77$ пг/мл и $4126,9 \pm 129,36$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

При этом замечено, что на 7-е сутки в сравнении с 1-ми сутками после травмы снижение концентрации α -дефензинов в ЦСЖ было более выраженным – в 2,3 раза, чем в плазме крови – в 1,5 раза (рисунок 4).

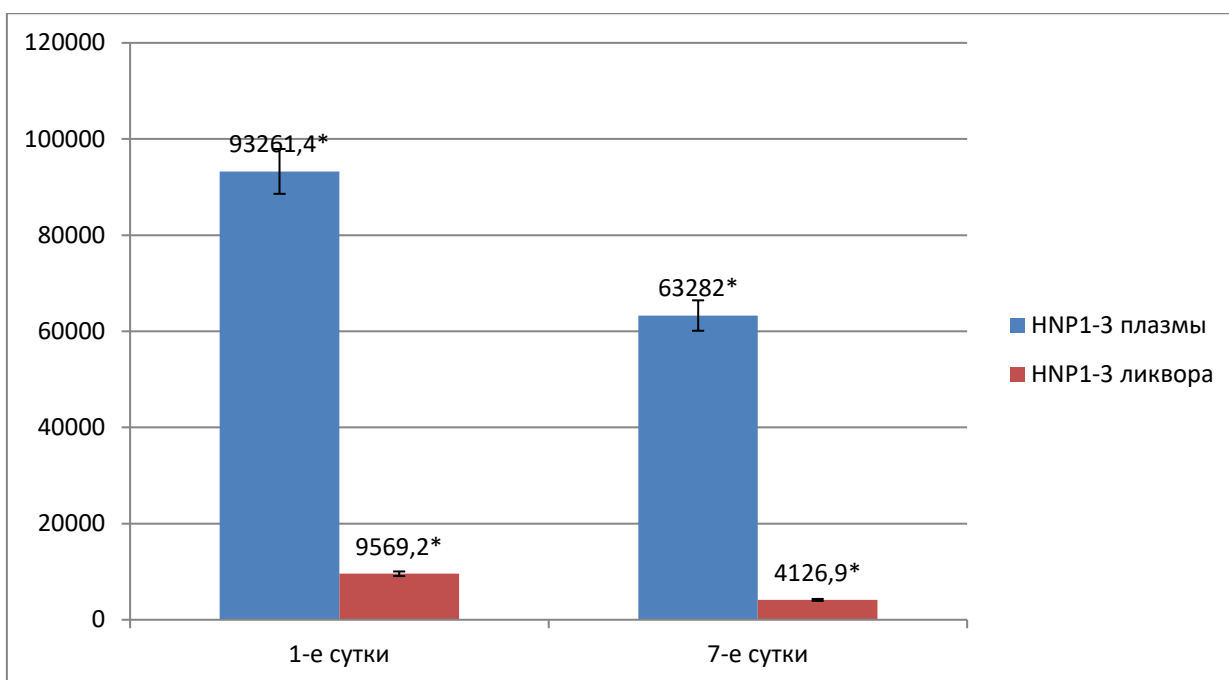


Рисунок 4 – Динамика содержания HNP 1-3 в плазме крови и ликворе.

Примечание. * – $p < 0,05$.

Следует заметить, что проведенное ранее исследование содержания HNP 1-3 в ликворе у доноров и пациентов с ЧМТ показало отсутствие HNP 1-3 в ликворе доноров, при этом у больных с ЧМТ уровень HNP 1-3 был сопоставим с данными пациентов с бактериальными менингитами [141,191].

Принимая во внимание данные литературы о том, что α -дефензины наряду с антимикробной активностью индуцируют синтез цитокинов [3,131,139], представляло интерес сопоставить содержание α -дефензинов и цитокинов в исследуемых биологических жидкостях в разные сроки после ЧМТ.

Как уже отмечалось в главе 3.1, тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается гиперсекрецией про- и противовоспалительных цитокинов, продукция которых в динамике развития воспалительного процесса, возникающего при травматическом поражении тканей мозга, имеет существенные особенности. А именно, в 1-е сутки после травмы в сыворотке крови и ЦСЖ наблюдалось значительное увеличение концентрации цитокинов с про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ) и противовоспалительной активностью (ИЛ-10) с последующим снижением их содержания на

7-е сутки, кроме ИЛ-6 и ИЛ-8, концентрация которых увеличилась в обеих биологических жидкостях в 1,5-2 раза соответственно. При этом уровень цитокинов в ЦСЖ достоверно превышал их сывороточные значения в среднем в 1,5 раза.

Важно отметить, что с учетом данных литературы повышенная продукция провоспалительных цитокинов и, в частности, ИЛ-8 и ИЛ-6 значительно снижает функции ГЭБ, способствует привлечению гематогенных нейтрофилов в мозг и развитию гнойных осложнений. Установлено также, что ИЛ-8 играет ключевую роль в механизмах повреждения тканей при гипоксии, в том числе, головного мозга [196].

С учетом этого был проведен корреляционный анализ между показателями α -дефензинов (HNP 1-3) в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки после травмы, по результатам которого была выявлена сильная прямая достоверная корреляционная связь изменения концентрации HNP 1-3 в плазме крови и ликворе (таблица 9).

Таблица 9. Корреляционный анализ содержания HNP 1-3 в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки.

Коэффициент корреляции Спирмена		содержание HNP 1-3 в плазме и ликворе, пг/мл
HNP 1-3 плазмы	r_s	0,82
	$T_{кр}$	0,5*
HNP 1-3 ликвора	r_s	0,736
	$T_{кр}$	0,55*

Примечание. $r_s < 0,5$ – связь сильная прямая; $T_{кр}$ – оценка коэффициента корреляции, * – связь достоверная.

Кроме этого, был проведен анализ корреляционной зависимости между показателями HNP 1-3, цитокинами и показателями общего анализа ликвора,

в результате которого выявлена достоверная сильная прямая корреляционная связь между HNP1-3 и концентрацией ИЛ-1 β в плазме крови, содержанием белка и цитозом в ликворе в 1-е сутки после травмы (таблица 10).

При этом сильная обратная связь наблюдалась между HNP 1-3 с ИЛ-6 и ИФН- γ в плазме крови. На 7-е сутки констатирована достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем HNP1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме крови, так и в ликворе.

Таблица 10. Корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) между показателями HNP 1-3, цитокинов и общего анализа ликвора.

Цитокины пг/мл		HNP 1-3, пг/мл	
		1-е сутки	7-е сутки
ИЛ-1 β	Плазма	0,67*	0,22
	Ликвор	-0,325	-0,343
ФНО- α	Плазма	-0,155	-0,3
	Ликвор	-0,373	-0,44
ИЛ-6	Плазма	-0,501**	0,1
	Ликвор	0,118	-0,38
ИЛ-8	Плазма	-0,26	-0,13
	Ликвор	0,275	-0,31
ИФН- γ	Плазма	-0,682**	0,14
	Ликвор	-0,0136	-0,435
ИЛ-10	Плазма	-0,33	0,5*
	Ликвор	0,457	0,83*
Белок г/мл	Ликвор	0,526*	0,036
Цитоз	Ликвор	0,513*	0,16

Примечание. * $-r_s < 0,5$ – связь сильная прямая, ** $-r_s < -0,5$ – связь сильная обратная.

Как известно, ИЛ-10 является мощным регулятором иммунного ответа, ингибирующим продукцию провоспалительных цитокинов [56]. Значительное снижение ИЛ-10 в плазме и ликворе отражает тяжесть воспалительного процесса в головном мозге, повышенную проницаемость

гематоэнцефалического барьера, что характерно для тяжелых форм ЧМТ и может служить достоверным прогностическим критерием их исходов [56].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что тяжелая ЧМТ сопровождается повышенной продукцией α -дефензинов (HNP1-3), про- и противовоспалительных цитокинов, секреция которых в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге имеет ряд особенностей.

В 1-е сутки после ЧМТ в плазме крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации HNP 1-3. При этом уровень в плазме крови достоверно превышает их содержание в ЦСЖ в 9,7 раза. В динамике на 7-е сутки после травмы отмечалось снижение содержания HNP 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, но более выраженное на локальном уровне – в ликворе.

Выявленная при проведении корреляционного анализа Спирмена, прямая зависимость между уровнем HNP 1-3 и ИЛ-1 β в плазме крови, HNP 1-3 и содержанием белка, цитозом в ликворе в 1-е сутки, а также достоверная прямая корреляционная связь между HNP1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 в плазме крови и ликворе на 7-е сутки отражает динамику течения воспалительного процесса в головном мозге и может служить одним из прогностических критериев его исходов.

Глава 3.3. Информативность исследуемых биомаркеров в периферической крови и цереброспинальной жидкости в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы

Согласно результатам проведенного исследования спектра провоспалительных и ингибирующих цитокинов, а также одного из важнейших факторов врожденного иммунитета – α -дефензинов на системном и локальном уровнях, представляло интерес сопоставить информативность их определения с клиническим течением и исходами ЧМТ. Поэтому следующим этапом исследования был анализ корреляционной связи между

тяжестью ЧМТ по шкале ком Глазго (ШКГ), включающей оценку уровня сознания, и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ) с исследуемыми показателями.

С учетом этого был проведен корреляционный анализ между показателями ННР 1-3 в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки после травмы, по результатам которого была выявлена сильная прямая корреляционная связь изменения концентрации ННР 1-3 в плазме крови и ликворе (таблица 11).

Таблица 11. Корреляционная зависимость уровня ННР 1-3 в плазме крови и ликворе с тяжестью состояния пациентов с ЧМТ при поступлении и исходами.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена и его значимость		ННР 1-3			
		Плазма		Ликвор	
		1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
ШИКГ	r_s	0,542	0,409	0,687*	0,862*
	$T_{кр}$	0,69	0,74	0,59	0,41
ШКГ при поступлении	r_s	0,321	0,176	0,328	0,176
	$T_{кр}$	0,77	0,8	0,81	0,8

Примечание. * – связь сильная достоверная.

Кроме этого, была проанализирована корреляционная зависимость между показателями ННР 1-3, цитокинами и показателями общего анализа ликвора, выявившая достоверную сильную прямую корреляционную связь между ННР 1-3 и концентрацией ИЛ-1 β в плазме крови, содержанием белка и цитозом в ликворе в 1-е сутки после травмы (таблица 12).

При этом особого внимания заслуживала выявленная в динамике на 7-е сутки после травмы достоверная прямая сильная корреляционная

зависимость между уровнем НРР 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме крови, так и в ликворе, что имеет важное значение для прогнозирования тяжести течения и исходов воспалительного процесса в головном мозге.

Таблица 12. Корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) между показателями НРР 1-3, цитокинов и общего анализа ликвора.

Цитокины пг/мл		НРР 1-3, пг/мл	
		1-е сутки	7-е сутки
ИЛ-1 β	Плазма	0,67*	0,22
	Ликвор	-0,325	-0,343
ФНО- α	Плазма	-0,155	-0,3
	Ликвор	-0,373	-0,44
ИЛ-6	Плазма	-0,501**	0,1
	Ликвор	0,118	-0,38
ИЛ-8	Плазма	-0,26	-0,13
	Ликвор	0,275	-0,31
ИФН- γ	Плазма	-0,682**	0,14
	Ликвор	-0,0136	-0,435
ИЛ-10	Плазма	-0,33	0,5*
	Ликвор	0,457	0,83*
Белок г/мл	Ликвор	0,526*	0,036
Цитоз	Ликвор	0,513*	0,16

Примечание. * – $r_s < 0,5$ – связь сильная прямая, ** – $r_s < -0,5$ – связь сильная обратная.

Кроме этого, анализ корреляционной связи между тяжестью ЧМТ по шкале ком Глазго (ШКГ), включающей оценку уровня сознания, и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ) с исследуемыми показателями выявил

достоверную сильную прямую корреляционную зависимость между концентрацией ННР 1-3, ИЛ-10 и ИЛ-8 в ликворе на 7-е сутки и тяжестью исходов тяжелой ЧМТ по ШИКГ (таблица 13).

Таблица 13. Корреляционная зависимость уровня ННР 1-3 и цитокинов крови и ликвора с исходами ЧМТ.

Цитокины		ШИКГ	
		1-е сутки	7-е сутки
ИЛ-10	Кровь	-0,0538	0,0169
	Ликвор	0,227	0,7**
ИФН- γ	Кровь	0,0388	0,17
	Ликвор	0,54*	-0,192
ИЛ-8	Кровь	0,0492	0,282
	Ликвор	-0,665*	-0,661*
ИЛ-6	Кровь	0,0123	0,238
	Ликвор	-0,421	-0,568*
ННР 1-3	Кровь	0,542*	0,409
	Ликвор	0,687*	0,862**

Примечание. $r_s < 0,5$ – связь сильная прямая; $T_{кр}$ – оценка коэффициента корреляции, * – связь достоверная.

Это позволило выделить 3 группы пациентов по тяжести течения и исходам ЧМТ (таблица 14).

Первая группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы менее 2000 пг/мл, ИЛ-8 более 300 пг/мл и ИЛ-10 менее 40 пг/мл прогнозируется возможность неблагоприятного исхода ЧМТ (по ШИКГ 1-2 балла).

Вторая группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы 2000-4000 пг/мл, ИЛ-8 в пределах 200-300 пг/мл и ИЛ-10 в

пределах 40-80 пг/мл – прогнозируется возможность условно неблагоприятного исхода (грубая инвалидизация) – по ШИКГ 3 балла.

Третья группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе более 4000 пг/мл, ИЛ-8 менее 300 пг/мл и ИЛ-10 более 80 пг/мл – прогнозируется возможность благоприятного исхода (частичное или полное восстановление после травмы) – по ШИКГ 4-5 баллов.

Таблица 14. Корреляционная зависимость ликворной концентрации ННР 1-3 и цитокинов на 7-е сутки с тяжестью состояния пациентов по ШИКГ.

Иммунологические показатели	Исходы ТЧМТ по ШИКГ		
	1-2 балла	3 балла	4-5 баллов
ИЛ-10	<40	40-80	>80
ННР 1-3	<2000	2000-4000	>4000
ИЛ-8	>300	200-300	<200

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наибольшую диагностическую информативность прогнозирования исходов ЧМТ для ликворной концентрации ННР 1-3, ИЛ-8 и ИЛ-10 7-е сутки после травмы.

В качестве примера прогностической информативности определения ННР1-3, ИЛ-8 и ИЛ-10 в цереброспинальной жидкости приводим следующие клинические наблюдения.

Клинический пример 1.

Пациент С., 32 года (история болезни №1165), поступил экстренно в НХО КОКБ с диагнозом: Тяжелая открытая черепно-мозговая травма. Перелом костей свода и основания черепа. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Острая субдуральная гематома правой гемисферы. Массивное

субарахноидальное кровоизлияние. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Отек и дислокация головного мозга.

Поступление через 7 часов с момента получения травмы в быту, переводом из ЦРБ. При поступлении состояние пациента очень тяжелое, с оценкой по ШКГ – 7 баллов. Выполнено КТ головного мозга, где выявлена острая субдуральная гематома правой гемисферы. В экстренном порядке выполнена операция: Костно-пластическая трепанация справа. Удаление и дренирование острой субдуральной гематомы. В послеоперационном периоде находился в ОРИТ. Показатели в 1-е сутки HNP 1-3 плазмы – 52352 пг/мл, ликвора – 4336 пг/мл, показатели цитокинов в 1-е сутки в сыворотке крови: ИЛ-10 – 82,2 пг/мл, ИЛ-8 – 86 пг/мл, INF- γ – 31,5 пг/мл, ИЛ-6 – 120,8 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 38,6 пг/мл, ИЛ-8 – 331 пг/мл, INF- γ – 42 пг/мл, ИЛ-6 – 276 пг/мл. Через двое суток состояние пациента ухудшается до комы 2, на контрольной КТ головного мозга нарастание отека и дислокации вещества головного мозга. По экстренным показаниям выполнена операция: Декомпрессионная трепанация черепа справа. Удаление острой внутримозговой гематомы правой теменной доли. В послеоперационном периоде состояние пациента стабилизировалось. Дыхание при помощи ИВЛ, гемодинамика стабильная. По данным КТ-контроля головного мозга гематомы удалены тотально, уменьшение дислокационного синдрома.

Показатели HNP 1-3 на 7-е сутки в плазме – 14336 пг/мл, в ликворе – 1866 пг/мл, показатели цитокинов на 7-е сутки в сыворотке: ИЛ-10 – 24,3 пг/мл, ИЛ-8 – 163 пг/мл, INF- γ – 14,4 пг/мл, ИЛ-6 – 328,5 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 29,2 пг/мл, ИЛ-8 – 397 пг/мл, INF- γ – 19,8 пг/мл, ИЛ-6 – 335 пг/мл.

На 11-е сутки у пациента развивается правосторонняя нижнедолевая пневмония, появляются пролежни крестцовой области. Пациент находился в отделении нейрохирургии (ОРИТ) в течение 22 суток. Летальный исход, ШИКГ – 1 балл, по результатам аутопсии причина смерти – полиорганная недостаточность, отек и дислокация вещества головного мозга.

По разработанным критериям прогнозирования исходов ТЧМТ данный пациент относится к группе с неблагоприятным исходом, так как HNP 1-3 ликвора был ниже 2000 пг/мл, ИЛ-8 более 300 пг/мл и ИЛ-10 менее 40 пг/мл на 7-е сутки.

Клинический пример 2.

Пациент Ф., 44 года (история болезни № 25532), поступил экстренно в отделение нейрохирургии КОКБ с диагнозом: Тяжелая открытая черепно-мозговая травма. Многооскольчатый вдавленный перелом теменной кости с переходом на основание черепа справа. Острая субдуральная гематома малого объема справа. Ушиб головного мозга тяжелой степени тяжести. Субарахноидальное кровоизлияние. Отек головного мозга. Назоликворея.

Доставлен бригадой СМП в приемное отделение КОКБ через 1 час с момента получения травмы. Обстоятельства травмы неизвестны. Неврологический статус при поступлении: Кома 1, ШКГ – 7 баллов. Менингеальных симптомов нет. Зрачки сужены OD=OS, фотореакция живая D=S. Лицо симметричное, язык в полости рта. На боль реагирует некоординированными движениями. Мышечный тонус снижен D=S. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены D=S. Патологических стопных знаков нет. По экстренным показаниям выполнена операция: Резекция вдавленного перелома теменной кости справа.

Показатели HNP 1-3 плазмы в 1-е сутки – 98140 пг/мл, ликвора – 8166 пг/мл, показатели цитокинов на 1-е сутки в сыворотке крови: ИЛ-10 – 61,2 пг/мл, ИЛ-8 – 113,8 пг/мл, INF- γ – 27,6 пг/мл, ИЛ-6 – 107,1 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 122,6 пг/мл, ИЛ-8 – 285,3 пг/мл, INF- γ – 39 пг/мл, ИЛ-6 – 376,6 пг/мл. Время нахождения в стационаре 37 дней, из них 21 день в ОРИТ. Неврологический статус при выписке: В сознании. Менингеальных симптомов нет. Зрачки обычные OD=OS, фотореакция живая D=S. Корнеальные рефлексы живые D=S. Лицо симметричное, язык в полости рта.

Сенсомоторная афазия. Мышечный тонус повышен D=S. Сухожильные и периостальные рефлексы живые D=S. Не вертикализировался.

На 7-е сутки показатели HNP 1-3 в плазме – 93194 пг/мл, в ликворе – 3704 пг/мл; показатели цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-10 – 23,2 пг/мл, ИЛ-8 – 153,8 пг/мл, INF- γ – 21,9 пг/мл, ИЛ-6 – 117,6 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 44,64 пг/мл, ИЛ-8 – 241,3 пг/мл, INF- γ – 27 пг/мл, ИЛ-6 – 360,7 пг/мл.

В исходе заболевания – грубая инвалидизация, ШИКГ – 3 балла, (сенсомоторная афазия, пациент не вертикализирован).

По разработанным критериям прогнозирования исходов ТЧМТ данный пациент относится к группе с условно неблагоприятным исходом (грубая инвалидизация), так как HNP 1-3 ликвора был в пределах 2000-4000 пг/мл, ИЛ-8 в пределах 200-300 пг/мл и ИЛ-10 в пределах 40-80 пг/мл.

Клинический пример 3.

Пациент О., 25 лет (история болезни №1328), поступил в нейрохирургическое отделение с диагнозом: Сочетанная травма. Тяжелая открытая черепно-мозговая травма. Линейный перелом костей свода и основания черепа справа (через пирамиду височной кости). Множественные ушибы головного мозга тяжелой степени. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Субарахноидальное кровоизлияние. Закрытый перелом средней трети плечевой кости слева.

Травма получена в ДТП, был сбит автомобилем. Бригадой СМП доставлен в КОКБ, по тяжести состояния госпитализирован в ОРИТ. По данным КТ головного мозга – оперативное лечение не показано.

В 1-е сутки после травмы показатели HNP 1-3 плазмы – 80816 пг/мл, ликвора – 14271 пг/мл, показатели цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-10 – 75 пг/мл, ИЛ-8 – 193 пг/мл, INF- γ – 37,3 пг/мл, ИЛ-6 – 120 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 74,4 пг/мл, ИЛ-8 – 202 пг/мл, INF- γ – 41,3 пг/мл, ИЛ-6 – 348 пг/мл. Время нахождения в стационаре 36 дней, из них 11 дней в ОРИТ.

На 7-е сутки после травмы показатели HNP 1-3 плазмы – 53112 пг/мл, HNP 1-3 ликвора – 5104 пг/мл, показатели цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-10 – 35,6 пг/мл, ИЛ-8 – 216 пг/мл, INF- γ – 18 пг/мл, ИЛ-6 – 113,4 пг/мл; в ликворе: ИЛ-10 – 93,45 пг/мл, ИЛ-8 – 178 пг/мл, INF- γ – 19,8 пг/мл, ИЛ-6 – 298 пг/мл.

Неврологический статус при выписке: Пациент вертикализирован, в сознании, контактен, периоды психомоторного возбуждения. Зрачки обычные OD=OS, фотореакция живая D=S. Корнеальные рефлексы живые D=S. Лицо симметричное, язык в полости рта. Мышечный тонус повышен D=S. Сухожильные и периостальные рефлексы живые D=S. Вестибулоатаксия. В исходе заболевания – умеренная инвалидизация, ШИКГ – 4 балла (вестибулоатаксия).

По разработанным критериям прогнозирования исходов ТЧМТ данный пациент относится к группе с благоприятным исходом (умеренная инвалидизация), так как HNP 1-3 ликвора был в пределах более 4000 пг/мл ИЛ-8 менее 300 пг/мл и ИЛ-10 более 80 пг/мл.

Таким образом, приведенные выше клинические примеры убедительно демонстрируют диагностическую информативность прогнозирования исходов ЧМТ на основании исследования ликворной концентрации HNP 1-3, ИЛ-10 и ИЛ-8 на 7-е сутки после травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди травматических повреждений, характеризующихся высокой летальностью и инвалидизацией, наибольший процент приходится на черепно-мозговую травму (ЧМТ). В последние годы установлено, что исход ЧМТ во многом определяется не только первичным повреждением головного мозга, но и развитием вторичных реакций, среди которых иммунной дисрегуляции отводится ключевая роль. Рядом авторов показано, что у большинства пациентов с ЧМТ происходит угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, наиболее выраженное в случае развития гнойных осложнений и неблагоприятных исходов [104, 109].

В последние годы особое внимание уделяется исследованию врожденного иммунитета в связи с его важной ролью в развитии воспаления. Одним из механизмов которого является продукция противомикробных пептидов (ПМП), выполняющих роль медиаторов воспаления и обладающих, наряду с антимикробным действием, способностью участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, свертываемости крови, тканевой репарации и других процессах в организме [120, 128, 133].

При этом особого внимания заслуживают α -дефензины, основным источником которых являются нейтрофилы, осуществляющие первыми миграцию в ткани при воспалении. Показано, что уровень α -дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, а эти пептиды более длительно сохраняются в плазме крови и тканях за счет их способности сорбироваться на различных белках и клетках после гибели короткоживущих нейтрофилов. Наряду с этим, α -дефензины влияют на продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, дисбаланс которых на системном и локальном уровнях также является одним из основных патогенетических механизмов ЧМТ.

Вместе с тем роль цитокинов в тяжести течения и исходов ЧМТ не определена, а немногочисленные сведения, приводимые в литературе, весьма противоречивы. Кроме этого, в литературе практически отсутствуют данные

о взаимодействии противомикробных пептидов и цитокинов в развитии нейровоспалительного процесса при травматической болезни головного мозга.

На основании изложенного была определена цель работы, заключающаяся в разработке информативных прогностических критериев течения и исходов тяжелой черепно-мозговой травмы на основании оценки состояния цитокинового профиля и противомикробных пептидов на системном и локальном уровнях.

Для реализации поставленной цели решались задачи по исследованию содержания в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости цитокинов с про- (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН- γ) и противовоспалительной (ИЛ-10) активностью, противомикробных пептидов α -дефензинов (HNP1-3) у больных с тяжелой ЧМТ и на основании полученных данных разработке иммунологических критериев прогнозирования ее течения и исходов.

Под наблюдением было 105 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении Курской областной клинической больницы с 2015 по 2019 год. Основной контингент составили лица молодого работоспособного возраста, среди которых преобладали больные мужского пола.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: тяжелая ЧМТ, средний уровень сознания по шкале комы Глазго $-6,8 \pm 1,2$ балла. Критериями исключения из исследования являлись пациенты с тяжелой ЧМТ в крайне тяжелом и агональном состоянии (шкала комы Глазго -3 балла) и пациенты с уровнем сознания при поступлении >10 баллов по шкале комы Глазго.

Среди наблюдаемых больных у 38 (36,19%) была диагностирована изолированная закрытая ЧМТ, у 36 (34,28%) – изолированная открытая, у 26 (24,76%) – сочетанная травма с открытой ЧМТ и у 5 (4,76%) – сочетанная закрытая ЧМТ. Средний балл по шкале исходов Глазго – $3,9 \pm 0,5$ балла.

Среди причин ЧМТ превалировала бытовая травма, включая криминальную и спортивную, которую получили 66 (62,85%) пациентов. У 39 пациентов травма была получена в ДТП.

Всем пациентам в клинической группе проводилось комплексное общесоматическое, неврологическое и рентгенологическое обследование. Локализация очагов поражения подтверждена данными КТ или МРТ головного мозга, в соответствии с которыми у 7 пациентов выявлено диффузное аксональное повреждение (ДАП) без латерального дислокационного синдрома с транстенториальным смещением, у 79 – острые травматические гематомы с дислокацией более 7 мм и у 19 – множественные очаги ушиба с дислокационным синдромом до 4 мм. У всех пациентов наблюдалось массивное субарахноидальное кровоизлияние.

Впервые 24 часа и через 7 суток после травмы пациентам выполнялась люмбальная пункция с забором цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и периферической крови из центральной вены.

Как показали результаты исследования, в первые сутки после ЧМТ уровни сывороточных цитокинов с провоспалительной активностью в десятки раз превышали значения доноров, а именно: содержание ФНО- α в сыворотке крови в 5,7 раза было выше показателей здоровых лиц, ИЛ-1 β – в 5,3 раза, ИЛ-6 – в 12 раз и ИЛ-8 – в 12,8 раза, ИФН- γ – в 5,2 раза. На этом фоне содержание ИЛ-10 – цитокина с противовоспалительной активностью также было повышено в 6,5 раза. На 7-е сутки, по сравнению с 1-ми отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α в 2 раза, ИФН- γ – в 1,8 раза и ИЛ-10 – 2,4 раза. При этом обращало внимание увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в среднем в 1,4 раза.

При сравнительном анализе содержания цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в 1-е сутки после ЧМТ более высокие концентрации исследуемых медиаторов выявлены в ЦСЖ, уровень которых в ЦСЖ в среднем в 1,5 раза достоверно превышал их сывороточные значения.

Полученные данные логично согласуются с тем, что продукция цитокинов всегда выше в очаге воспаления – на уровне органа-мишени [5].

На 7-е сутки после травмы отмечалась аналогичная динамика, содержание ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и ИФН- γ в ЦСЖ достоверно превышало их сывороточные показатели в среднем в 1,4 раза.

Вместе с тем, обращало внимание, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в ЦСЖ значительно, по сравнению с другими цитокинами, превышало их концентрацию в сыворотке крови соответственно в 3,4 и в 1,9 раза.

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в ЦСЖ по сравнению с 1-ми сутками увеличилось на 7-е сутки в 1,3 и 1,6 раза соответственно. При этом динамика ИЛ-8 и ИЛ-6 в ЦСЖ на 7-е сутки после ЧМТ была аналогичной их сывороточной концентрации и характеризовалась достоверным увеличением ИЛ-8 в 1,5 и ИЛ-6 – в 3,4 раза.

Важно отметить, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов и, в частности, ИЛ-8 и ИЛ-6 имеет важное значение в патогенезе нейровоспалительного процесса, так как следствием этого является снижение функции ГЭБ, что способствует привлечению гематогенных нейтрофилов в мозг и развитию осложнений. Установлено также, что ИЛ-8 играет ключевую роль в механизмах повреждения тканей при гипоксии, в том числе головного мозга [196].

Следует также констатировать, что изменение исследуемых показателей были взаимосвязаны. При проведении корреляционного анализа, установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем цитокинов, цитозом и содержанием белка в ликворе. При этом наиболее высокая корреляционная связь выявлена между ИЛ-6, ИЛ-8, уровнем цитоза и содержанием белка в ликворе ($r_s < 0,01$).

Таким образом, результаты исследования особенностей цитокинового профиля на системном и локальном уровнях показали, что тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается гиперсекрецией про- и противовоспалительных цитокинов, продукция которых в динамике развития

воспалительного процесса, возникающего при травматическом поражении тканей мозга, имеет существенные особенности.

В 1-е сутки после травмы в сыворотке крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации цитокинов как с про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ), так и с противовоспалительной активностью (ИЛ-10). При этом уровень цитокинов в ЦСЖ достоверно превышал их сывороточные значения в среднем в 1,5 раза. Такую продукцию воспалительных медиаторов можно расценить как адекватную первоначальную реакцию иммунной системы на травму, а преобладание их концентрации на локальном уровне – в ЦСЖ особенностями их секреции.

В динамике на 7-е сутки после травмы отмечалось снижение содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ, кроме ИЛ-6 и ИЛ-8, концентрация которых увеличилась в обеих биологических жидкостях в 1,5-2 раза. Повышенная продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге способствует еще большему снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, притоку нейтрофилов и, как следствие, развитию осложнений.

Выявленная прямая корреляционная зависимость между уровнем цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), цитозом и содержанием белка в ЦСЖ, свидетельствует об их важной роли в патогенезе ЧМТ и обосновывает целесообразность их исследования для прогнозирования течения и исходов ЧМТ.

Учитывая отсутствие в литературе данных об участии α -дефензинов в развитии иммунного ответа при травматической болезни головного мозга, был проведен сопоставительный анализ содержания α -дефензинов (HNP 1-3) в плазме крови и цереброспинальной жидкости.

Результаты исследования показали, что в 1-е сутки после травмы отмечалось значительное повышение содержания α -дефензинов (HNP 1-3) и в плазме крови и в ЦСЖ, но их уровень в ЦСЖ был в 9,7 раза ниже, чем в

плазме крови. Аналогичная картина отмечалась и на 7-е сутки посттравматического периода, а именно, на фоне снижения к 7-м суткам содержания ННР 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, их концентрация в ЦСЖ была в 15 раз меньше, чем в плазме крови.

При этом замечено, что на 7-е сутки в сравнении с 1-ми сутками после травмы концентрация α -дефензинов в плазме крови снизилась в 1,4 раза, а в ЦСЖ – в 2,3 раза. Корреляционный анализ между показателями ННР 1-3 в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки после травмы выявил сильную прямую корреляционную связь изменения концентрации ННР 1-3 в плазме крови и ликворе.

Кроме этого, была проанализирована корреляционная зависимость между показателями ННР 1-3, цитокинами и показателями общего анализа ликвора, выявившая достоверную сильную прямую корреляционную связь между ННР1-3 и концентрацией ИЛ-1 β в плазме крови, ННР1-3, содержанием белка и цитозом в ликворе в 1-е сутки после травмы. При этом сильная обратная связь наблюдалась между ННР 1-3 с ИЛ-6 и ИФН- γ в плазме крови.

На 7-е сутки констатирована достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем ННР 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме, так и в ликворе, что имеет важное значение в динамике течения и исходов воспалительного процесса в головном мозге.

Как известно, ИЛ-10 является мощным регулятором иммунного ответа, ингибирующим продукцию провоспалительных цитокинов [112]. Значительное повышение ИЛ-10 в плазме крови и ликворе отражает тяжесть воспалительного процесса в головном мозге, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, что характерно для тяжелых форм ЧМТ и может служить достоверным прогностическим критерием их исходов.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что тяжелая ЧМТ сопровождается повышенной продукцией противомикробных

пептидов (α -дефензинов – HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов, секреция которых в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге имеет ряд особенностей.

В 1-е сутки после ЧМТ в плазме крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации HNP 1-3. При этом уровень в плазме крови достоверно превышает их содержание в ЦСЖ в 9,7 раза. В динамике на 7-е сутки после травмы отмечалось снижение содержания HNP 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, но более выраженное (в 2,3 раза) на локальном уровне – в ликворе.

Выявленная при проведении дисперсионного анализа прямая корреляционная зависимость между уровнем HNP 1-3 и ИЛ-1 β в плазме крови, HNP 1-3 и содержанием белка, цитозом в ликворе в 1-е сутки, а также достоверная прямая корреляционная связь между HNP 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 в плазме крови и ликворе на 7-е сутки, отражает динамику течения воспалительного процесса в головном мозге и может служить прогностическим критерием его исходов.

Согласно результатам проведенного исследования спектра провоспалительных и ингибирующих цитокинов, а также одного из важнейших факторов врожденного иммунитета – α -дефензинов на системном и локальном уровнях, представляло интерес сопоставить информативность их определения с клиническим течением и исходами ЧМТ.

Поэтому следующим этапом исследования был анализ корреляционной связи между тяжестью ЧМТ по шкале ком Глазго (ШКГ), включающей оценку уровня сознания, и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ) с исследуемыми показателями.

Анализ корреляционной связи между тяжестью ЧМТ по шкале ком Глазго (ШКГ), включающей оценку уровня сознания, и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ) с исследуемыми показателями выявил достоверную сильную корреляционную зависимость между концентрацией HNP 1-3, ИЛ-10 и ИЛ-8 в ликворе на 7-е сутки и тяжестью исходов тяжелой ЧМТ по ШИКГ (таблица

13). Это позволило выделить 3 группы пациентов по тяжести течения и исходам ЧМТ.

Первая группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы менее 2000 пг/мл, ИЛ-8 более 300 пг/мл и ИЛ-10 менее 40 пг/мл прогнозируется возможность неблагоприятного исхода ЧМТ (по ШИКГ 1-2 балла).

Вторая группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы 2000-4000 пг/мл, ИЛ-8 в пределах 200-300 пг/мл и ИЛ-10 в пределах 40-80 пг/мл – прогнозируется возможность условно неблагоприятного исхода (грубая инвалидизация) – по ШИКГ 3 балла.

Третья группа – пациенты с уровнем ННР 1-3 в ликворе более 4000 пг/мл, ИЛ-8 менее 300 пг/мл и ИЛ-10 более 80 пг/мл – прогнозируется возможность благоприятного исхода (частичное или полное восстановление после травмы) – по ШИКГ 4-5 баллов.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наибольшую диагностическую информативность прогнозирования исходов ЧМТ для ликворной концентрации ННР 1-3, ИЛ-8 и ИЛ-10 на 7-е сутки после травмы, что позволяет с достаточной долей вероятности прогнозировать течение и исход тяжелой ЧМТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в 1-е сутки после травмы в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявлено значительное увеличение концентрации α -дефензинов (HNP 1-3), при этом уровень в плазме крови достоверно превышал их содержание в ЦСЖ в 9,7 раза. В динамике на седьмые сутки после травмы отмечается снижение содержания HNP 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, но более выраженное (в 2,3 раза) на локальном уровне – в ЦСЖ.

2. У больных с тяжелой ЧМТ в 1-е сутки после травмы в сыворотке крови и ЦСЖ наблюдается статистически достоверное увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10), при этом уровень цитокинов в ЦСЖ превышал их сывороточные значения в среднем в 1,5 раза. В динамике на 7-е сутки после травмы отмечалось снижение содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ, кроме ИЛ-6 и ИЛ-8, концентрация которых увеличилась в обеих биологических жидкостях в 1,5-2 раза соответственно, что способствует еще большему снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, привлечению гематогенных нейтрофилов в мозг и развитию осложнений.

3. Между показателями оценки тяжести функционального состояния головного мозга по шкале ком Глазго (ШКГ) и шкале исходов ком Глазго (ШИКГ), уровнем α -дефензинов (HNP 1-3), ИЛ-8 и ИЛ-10 в ликворе пациентов с тяжелой ЧМТ на 7-е сутки после травмы имеется сильная достоверная корреляционная зависимость, свидетельствующая об их важной роли в развитии нейровоспалительного процесса.

4. Разработаны информативные прогностические критерии тяжести течения и исходов тяжелой ЧМТ с учетом уровня α -дефензинов (HNP 1-3), ИЛ-8 и ИЛ-10 в цереброспинальной жидкости пациентов на 7-е сутки после травмы, позволяющие своевременно диагностировать развитие осложнений и назначать адекватное лечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом полученных результатов для прогнозирования тяжести течения и исходов тяжелой ЧМТ на 7-е сутки после травмы рекомендуется исследование в цереброспинальной жидкости пациентов уровня α -дефензинов (HNP 1-3), ИЛ-8 и ИЛ-10.

У пациентов с уровнем HNP 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы с менее 2000 пг/мл, ИЛ-8 более 300 пг/мл и ИЛ-10 менее 40 пг/мл прогнозируется возможность неблагоприятного исхода ЧМТ (по ШИКГ 1-2 балла).

У пациентов с уровнем HNP 1-3 в ликворе на 7-е сутки после травмы 2000-4000 пг/мл, ИЛ-8 в пределах 200-300 пг/мл и ИЛ-10 в пределах 40-80 пг/мл прогнозируется возможность условно неблагоприятного исхода (грубая инвалидизация) – по ШИКГ 3 балла.

У пациентов с уровнем HNP 1-3 в ликворе более 4000 пг/мл, ИЛ-8 менее 300 пг/мл и ИЛ-10 более 80 пг/мл прогнозируется возможность благоприятного исхода (частичное или полное восстановление после травмы) – по ШИКГ 4-5 баллов.

Список сокращений

- BDNF – нейротрофический фактор мозга
- FGF – фактор роста фибробластов
- GDGF – глиальный фактор роста
- GM-KSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- HNP 1-3 – human neutrophil peptide 1-3
- ICAM-1 – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
- IgA – иммуноглобулин класса А
- IgG – иммуноглобулин класса G
- IgM – иммуноглобулин класса M
- iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота
- MBP – основной белок миелина
- MHC-II – основной комплекс гистосовместимости II
- NGF – фактор роста нервов
- NO – оксид азота
- NSE – нейронспецифическая эналоза
- TGF- β – трансформирующий фактор роста бета
- VEGF –Vascular endothelial growth factor
- АГ –антиген
- АлТ – аланинаминотрансфераза
- АОА – антиоксидантные агенты
- АОЗ – антиоксидантная защита
- АОС – антиоксидантная система
- АПК –антигенпредставляющие клетки
- АПТВ –активированное парциальное тромбопластиновое время
- АсТ – аспаргатаминотрансфераза
- ВЧД - внутричерепное давление
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАП – диффузное аксональное повреждение

ДТП – дорожно-транспортное происшествие
ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ-10 – интерлейкин-10
ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-8 – интерлейкин-8
ИФН- γ – интерферон-гамма
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НХО – нейрохирургическое отделение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЧМТ – открытая черепно-мозговая травма
ПМА – противомозговые антитела
ПМП – противомикробные пептиды
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТИ – протромбиновый индекс
САК – субарахноидальное кровоизлияние
ТБГМ – травматическая болезнь головного мозга
ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ШИКГ – шкала исходов комы Глазго
ШКГ – шкала комы Глазго
ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Список литературы

1. Абатуров, А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефенсины и кателицидины /А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2012. – Том 3. № 38. – С. 31-38.
2. Авраменко, С.П. Изменение иммунологических показателей у больных с закрытой черепно-мозговой травмой в различные сроки изучаемого катамнеза / С.П. Авраменко, И.А. Грибачева, А.П. Дергилев // Журнал: Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – XV. Т. 2. – С. 172-174.
3. Байкова, Е.Е. Динамика цитокинового статуса у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести /Е.Е. Байкова А.Х. Каде, Г.Г. Музлаев, В.П. Лебедев, С.А. Занин //Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - № 3. – С. 16-17.
4. Байкова, Е.Е. Профиль провоспалительных цитокинов у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / Е.Е. Байкова, А.Х. Каде, Г.Г. Музлаев, В.П. Лебедев, С.А. Занин, Ф.А. Нехай // Современные проблемы науки и образования. –2014. – № 2. – С. 360-366.
5. Беляевский, А.Д. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме /А.Д. Беляевский, Е.А. Лебедева, М.Е. Белоусова // Общая реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 36-39.
6. Бибикова, М.В. Природные пептиды с антимикробным и иммуномодулирующим действиям / М.В. Бибикова, А.М. Егоров, А.В. Кетлинский // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – № 8. – С. 57-65.
7. Будихина, А.С. α -дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317-320.
8. Будихина, А.С. Дефенсины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С.Будихина, Б.В.Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31-40.

9. Горбунов, В.И. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме / В.И. Горбунов, И.В. Ганнушкин // В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (ред. А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов), Том I. – М. : Антидор. – 2001. – 342-359 с.
10. Гусев, В.И. Неврология и нейрохирургия / В.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд // Медицина. – 2000. – С. 447-452.
11. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство /В.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – Москва. – 2009. – 921 с.
12. Кокряков, В.Н. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность /В.Н. Кокряков, Л.В. Ковальчук, Г.М. Алешина, О.В. Шамова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №2. – С. 98-105.
13. Коновалов, А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме /А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов // Том I. – М. : Антидор. – 1998. – С. 42-59.
14. Конюченко, Е.А. Корреляционный анализ содержания α -дефензинов нейтрофилов 1-3 и цитокинов в плазме крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Г.А. Дроздова, И.А. Норкин //Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – 60 (7). – С. 53-55.
15. Кравцов, Ю.И. Динамика показателей состояния вегетативной регуляции, гуморального иммунитета и нейроэндокринной системы при острой черепно-мозговой травме со смертельным исходом / Ю.И. Кравцов, К.В. Шевченко, В.А. Четвертных // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 8. – С. 11-16.
16. Кулакова, Е.В. Эндогенные антимикробные пептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 42-45.

17. Лихтерман, Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. – Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ / Л.Б. Лихтерман // Судебная медицина. – 2015. – №3. – С. 37-39.
18. Львовская, Е.И. Состояние процессов липидной перекисидации в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы / Е.И. Львовская, В.А. Садова, Н.В. Держинский, Д.Б. Сумная // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 22. – №6. – С.82-84.
19. Мамытова, Э.Л. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы / Э.Л. Мамытова // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 72-76.
20. Нганкам, Л. Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы / Л. Нганкам, Н.В. Казанцева, В.В. Герасимова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 7. – С. 58-61.
21. Одинак, М.М. Белок s100 β – биомаркер повреждения головного мозга /М.М. Одинак, Н.В. Цыган, А.М. Иванов // Журнал: Вестник российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 1. – С. 210-214.
22. Останин, А.А. Способ прогнозирования исходов черепно-мозговой травмы / А.А. Останин, Е.Р. Черных, Н.В. Пронкина // Патент на изобретение. – 2012. – 2456620.
23. Пинегин, Б.В. Алармины – эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета / Б.В. Пинегин, М.И. Карсонова //Иммунология. – 2010. – №5. – С. 246-253.
24. Пурас, Ю.В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме, часть 1. Внутрочерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга / Ю.В. Пурас, А.Э. Талыпов, С.С. Петриков, В.В. Крылов // НМП. – 2012. – № 1. – С. 99-105.

25. Сафронова, Е.С. Диффузное аксональное повреждение мозга – современные представления о патогенетических механизмах и перспективах фармакотерапии / Е.С. Сафронова //Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 206-213.
26. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
27. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции /А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 16-22.
28. Сумная, Д.Б. Автономность мозга и роль белка теплового шока ферритина в антиоксидантной защите в остром периоде черепно-мозговой травмы / Д.Б. Сумная // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5. – №1. –С.36-37.
29. Сумная, Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед.наук / Д.Б. Сумная. – Челябинск, 2003. – С. 110-119.
30. Сумная, Д.Б. Иммуно-биохимический мониторинг в остром периоде черепно-мозговых (ЧМТ) и сочетанных (СТ) травм / Д.Б. Сумная, Д.Г. Кучин Е.И. Львовская, В.А. Садова // Аллергология и иммунология. – 2014.– Том 15. – № 2. – С.147-149.
31. Сумная, Д.Б. Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм / Д.Б. Сумная, В.А. Садова, Г.Н. Бельская, Е.И. Львовская // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т.7. – №4. – С. 27-31.
32. Сумная, Д.Б. Участие провоспалительных цитокинов, лактогенных гормонов и белка теплового шока ферритина в нейроиммунных и гормональных механизмах регуляции в остром периоде черепно-мозговой (ЧМТ) и черепно-лицевой (ЧЛТ) травмы / Д.Б. Сумная, Д.Г. Кучин,

Е.И. Львовская, В.А. Садова // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конф. с международным участием, посвященной 80-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб. – 2005. – С. 236-237.

33. Ульянов, В.Ю. Результаты применения интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде / В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, Г.А. Дроздова, Е.А. Конюченко // Риски и осложнения в современной травматологии и ортопедии: Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.Н. Горячева. – Омск. – 2015. – С. 29-32.
34. Ульянов, В.Ю. Характеристика цитокинового профиля в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3. – С. 114-122.
35. Храпов, Ю.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Ю.В. Храпов, С.В. Поройский // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 3 (39). – С. 10-20.
36. Цывина, Е.А. Антимикробные пептиды – факторы противомикробной защиты при атопическом дерматите и пиодермии / Е.А. Цывина, Е.С. Феденко, Б.В. Пинегин // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 3-8.
37. Ша, А.Н. Аспекты изучения диффузного аксонального повреждения: возможность использования структурных компонентов нервной ткани в качестве биомаркеров при его диагностике / А.Н. Шай, М.В. Федулова, Ю.Е. Квачева, С.В. Шигеев, А.В. Ковалев // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 96-100.

38. Шевела, Е.Я. Параметры иммунитета у больных черепно-мозговой травмой с различным уровнем мобилизации костно-мозговых гемопоэтических предшественников / Е.Я. Шевела, В.А. Черных, Н.В. Пронкина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1. – С. 221-222.
39. Шевченко, К.В. Баланс цитокинов при тяжелой черепно-мозговой травме / К.В. Шевченко, В.А. Четвертных, Ю.И. Кравцов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Том III. – № 2. – С. 14-16.
40. Шевченко, К.В. Изменения иммунного статуса у пострадавших в остром периоде черепно-мозговой травмы / К.В. Шевченко, В.А. Четвертных, Ю.И. Кравцов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Vol. 90. – № 5. – С. 25-34.
41. Шкаредных, В.Ю. Оценка динамики изменения содержания ферритина в периферической крови и ликворе при отеке головного мозга и воспалительных осложнениях после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) / В.Ю. Шкаредных, В.А. Садова, Д.Б. Сумная // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т.13, №1. – С.76.
42. Adams, J.H. The structural basis of moderate disability after traumatic brain damage / J.H. Adams, D.I. Graham, B. Jennett // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – N 71. – P. 521-524.
43. Aguzzi, A. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? / A. Aguzzi, B.A. Barres, M.L. Bennett // Science. – 2013. – Vol. 339. – № 6. – P. 156-161.
44. Akhtar, L.N. Suppressor of cytokine signaling 3 inhibits antiviral IFN-beta signaling to enhance HIV-1 replication in macrophages / L.N. Akhtar et al. // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 2393-2404.
45. Ansari, M.A. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury / M.A. Ansari, K.N. Roberts, S.W. Scheff // Free radical biology & medicine. – 2008. – Vol. 45 № 4. – P. 443-452.

46. Auvynet, C. Multifunctional host defense peptides: antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity / C. Auvynet, Y. Rosenstein // *The FEBS JOURNAL*. – 2009. – Vol. 276. – N22. – P. 6497-6508.
47. Baroni, A. Antimicrobial human β -defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells / A. Baroni, G. Donnarumma, I. Paoletti // *Peptides*. – 2009. – Vol. 30. – N2. – P. 267-272.
48. Bhattacharya, P. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents / P. Bhattacharya et al. // *PLoS One*. – 2013 Sep 4; 8(9):e73481. doi: 10.1371/journal.pone.0073481. eCollection
49. Blennow, K. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / K. Blennow, B. Nellgard // *Neurology*. – 2004. – N62. – P. 159-160.
50. Borregaard, N. Neutrophils, from marrow to microbes / N. Borregaard // *Immunity*. – 2010. – Vol. 33. – N 5. – 657-670.
51. Brandenburg, L.O. Role of glial cells in the functional expression of LL-37/rat cathelin-related antimicrobial peptide in meningitis / L.O. Brandenburg [et al.] // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2008. – Vol. 67. – N11. – P. 1041-1054.
52. Bushong, E.A. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains / E.A. Bushong, M.E. Martone, Y.Z. Jones, M.H. Ellisman // *J Neurosci*. – 2002. – Vol. 22. – N 1. – P. 183-192.
53. Calvo, C.F. A pro- and an anti-inflammatory cytokine are synthesized in distinct brain macrophage cells during innate activation / C.F. Calvo, E. Amigou C. Desaymard, J. Glowinski // *Journal of Neuroimmunology*. – 2005. – Vol. 170. – N 1. – P. 21-30.

54. Cao, T. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat / T. Cao, T.C. Thomas, J.M. Ziebell, J.R. Pauly, J. Lifshitz // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 225. – P. 65-75.
55. Chang, T.L. Dual role of α -defensins-I in anti-HIV-1 innate immunity / T.L. Chang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – N 3. – P. 765-773.
56. Chaudhry, A. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation / A. Chaudhry, R.M. Samstein, P. Treuting // *Immunity*. – 2011. – Vol. 34. – N4. – P. 566-578.
57. Chavakis, T. Regulation of neovascularization by human neutrophil peptides (α -defensins): a link between inflammation and angiogenesis / T. Chavakis [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – N11. – P. 1306-1308.
58. Chen, C. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity / C. Chen, J.C. Magee, N.G. Bazan // *J Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 87. – N 6. – P. 2851-2857.
59. Chen, C. Endogenous PGE2 regulates membrane excitability and synaptic transmission in hippocampal CA1 pyramidal neurons / C. Chen, N. G. Bazan // *J Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 93. – N 2. – P. 929-941.
60. Chew, L.J. Microglia and inflammation: impact on developmental brain injuries / L.J. Chew, A. Takanohashi, M. Bell // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* – 2006. – Vol. 12. – P. 105-112.
61. Chodobski, A. Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury / A. Chodobski [et al.] // *Neuroscience*. – 2003. – Vol.122. – N 4. – P. 853-867.
62. Chu, K. Pharmacological Induction of Ischemic Tolerance by Glutamate Transporter-1 (EAAT2) Upregulation / K. Chu, S.T. Lee, D.I. Sinn // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – N 1. – P. 177-182.
63. Clausen, F.T. lymphocyte trafficking: a novel target for neuroprotection in traumatic brain injury / F.T. Clausen, T. Lorant, A. Lewen, L. Hillered // *J Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24. – N8. – P. 1295-1307.

64. Cole, A.M. Antimicrobial peptide microbicides targeting HIV / A. M. Cole // Protein and Peptide Lett. – 2005. – Vol. 12. –N2. – P. 41-47.
65. Cosentino, M. The first Insubria autumn school on neuroimmunopharmacology: challenging paradigms beyond boundaries / M. Cosentino, H.E. Gendelman // J Neuroimmune Pharmacol. – 2013. – Vol.8. – N1. – P. 1-3.
66. Czigner, A. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury / A. Czigner [et al.] // Acta Neurochir. – 2009. –N 3. – P. 9-11.
67. Dale, B.V. Antimicrobial peptides in oral environment: expression and function in Health and disease / B.V. Dale, L.P. Fredericks // Curr. Issues. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 7. –N2. – P. 119-133.
68. Danbolt, N.C. Glutamate uptake / N.C. Danbolt // Progress in neurobiology. – 2001. – Vol. 65. –N1. – P. 101-105.
69. Das, M. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury / M. Das, S. Mohapatra, S.S. Mohapatra // Journal of neuroinflammation. – 2012. –N9. – P. 230-236.
70. Dash, P.K. Regional expression and role of cyclooxygenase-2 following experimental traumatic brain injury / P.K. Dash, S.A. Mach, A.N. Moore // J Neurotrauma. – 2000. – Vol. 17. –N1. – P. 69-81.
71. De Felipe, J. Microstructure of the neocortex: comparative aspects. / J. De Felipe, L. Alonso-Nanclares, J.I. Arellano // Journal of neurocytology. – 2002. – Vol. 31. –N3. – P. 299-316.
72. De Simone, R. Activation of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures / R. De Simone, M. Ajmone-Cat, D. Carnevale, L. Minghetti // Journal of neuroinflammation. – 2005. – Vol. 2. –N1. – P. 4-8.
73. Dressler, J. Neuronal and glial apoptosis in human traumatic brain injury / J. Dressler, U. Hanisch, E. Kuhlisch, K.D. Geiger // International journal of legal medicine. – 2007. – Vol. 121. – № 5. – P. 365-375.
74. Durham, S.R. Age-related differences in acute physiologic response to focal

- traumatic brain injury in piglets / S.R. Durham [et al.] // *Pediatr Neurosurg.* – 2000. – Vol. 33. – P.76-82.
75. Edwin, B.Y. Post-Traumatic Hypoxia Is Associated with Prolonged Cerebral Cytokine Production, Higher Serum Biomarker Levels, and Poor Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury / B.Y. Edwin [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2014. – Vol. 31. –N7. – P. 618-629.
76. Elder, G.A., Cristian A. Blast-related mild traumatic brain injury: mechanisms of injury and impact on clinical care/ G.A. Elder, A. Cristian // *Mt Sinai J Med* 76. – 2009. –P. 111-118.
77. Erkkksen,B. Antibacterial activity and specificity of the six human {alfa-defensins} / B. Erkkksen, Z. Wu, W. Lu, R. I. Lehrer // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. –N1. – P. 269-275.
78. Faden, A.I. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury / A.I. Faden, P. Demediuk, S.S. Panter, R. Vink // *Science.* – 1989. – Vol. 244. –N4. – P. 798-800.
79. Falsig, J. The inflammatory transcriptome of reactive murine astrocytes and implications for their innate immune function / J. Falsig, P. Porzgen, S. Lund, A. Schrattenholz, M. Leist // *Journal of Neurochemistry.* – 2006. – Vol. 96. – № 3. – P. 893-907.
80. Farkas, O. Cellular and subcellular change evoked by diffuse traumatic brain injury: a complex web of change extending far beyond focal damage / O. Farkas, J.T. Povlishock // *Prog Brain Res.* – 2007. – Vol. 161. – P. 43-59.
81. Faul, M. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002–2006. / M. Faul, L. Xu, M.M. Wald, V.G. Coronado // Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. – 2010.
82. Floyd, C.L., Lyeth B.G. Astroglia: important mediators of traumatic brain injury. / C.L. Floyd, B.G. Lyeth // *Prog. Brain Res.* – 2007. – Vol. 161. – P. 61-79.

83. Froy, O. Differential effect of insulin treatment on decreased levels of β -defensins and toll-like receptors in diabetic rats / O. Froy, A. Hananel, N. Chapnik, Z. Madar // *Molecular Immunology*. – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 796-802.
84. Frugier, T. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury / T. Frugier, M.C. Morganti-Kossmann, D.O'Reilly, C.A. McLean // *J. Neurotrauma*. – 2010. – N27. – P. 497-507.
85. Fujita, Y., Ihara M., Ushiki T. Early protective effect of bone marrow mononuclear cells against ischemic white matter damage through augmentation of cerebral blood flow / Y. Fujita, M. Ihara, T. Ushiki // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – 2938-43.
86. Gallo, R.L. Endogenous production of antimicrobial, paptides in innate immunity and human disease // *Curr. Allergy Asthma Rep*. – 2003. – Vol. 3. – P. 402-409.
87. Gao, T.L. Expression of HMGB1 and RAGE in rat and human brains after traumatic brain injury / T.L. Gao [et al.] // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2012 Mar. – N 72(3). – P.643-9.
88. Ghorpade, A. Macrophages, Microglia, and Dendritic Cells / A. Ghorpade, H.E. Gendelman, J. Kipnis // *Neuroimmune Pharmacology*. – New York, NY: Springer. – 2008. – P. 89-104.
89. Ginhoux, F. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages / F. Ginhoux [et al.] // *Science*. – 2010. – Nov 5;330(6005). – P. 841-5.
90. Giunta, B. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention / B. Giunta et al. // *J. Neuroinflammation*. – 2012. – N9. – P. 185-189.
91. Glenner, G.G. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein / G.G. Glenner, C.W. Wong // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 1984. – N120. – P. 885-890.

92. Gong, B., Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders / B. Gong, E. Leznik // Drug. News Perspect. – 2007. – N20. – P. 365-370.
93. Gordon, S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R. Taylor // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – N 5. – P. 953-964.
94. Graham D.I., Adams J.H., Murray L.S., et al: Neuropathology of the vegetative state after head injury / D.I. Graham [et al.] // Neuropsychol Rehabil. – 2005. – N15. – P. 198-213.
95. Groeneveld, T. Human neutrophil peptide-1 inhibits both the classical and the lectin pathway of complement activation / T. Groeneveld IK [et al.] // Mol. Immunol. – 2007. – Vol. 44. – N14. – P. 3608-3614.
96. Hanisch, U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain / U.K. Hanisch, H. Kettenmann // Nat Neurosci. 2007. – Vol. 10. – N11. – P. 1387-1394.
97. Haugeto, O. Brain glutamate transporter proteins form homomultimers / O. Haugeto [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 1996. – N 271(44). – 27715-22.
98. Hayakata, T. Changes in CSF S100b and cytokine concentrations in early - phase severe traumatic brain injury / T. Hayakata, T. Shiozaki, O. Tasaki // Shock. – 2004. – Vol. 22, N2. – P. 102-107.
99. Hellewell, S.C., Morganti-Kossmann MC. Guilty molecules, guilty minds? The conflicting roles of the innate immune response to traumatic brain injury / S.C. Hellewell, M.C. Morganti-Kossmann // Mediators of inflammation. – 2012. 2012:356494.
100. Hercus, T.R., Broughton S.E., Ekert P.G. [et al.]. The GM-CSF receptor family: mechanism of activation and implications for disease / T.R. Hercus [et al.] // Growth Factors. – 2012. Vol. 30(2). – P. 63-75.
101. Hernandez-Ontiveros, D.G. Microglia Activation as a Biomarker for Traumatic Brain Injury / D.G. Hernandez-Ontiveros [et al.] // Front Neurol. – 2013. – N4. – P. 27-30.

102. Hiratsuka, T. Nucleotide sequence and expression of rat β -defensin-1: its significance in diabetic rodent models / T. Hiratsuka, M. Nakazato, Y. Date, H. Mukae, S. Matsukura // *Nephron*. – 2001. – Vol. 88. –N1. – P. 65-70.
103. Hoge, C.W. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. / C.W. Hoge, D. McGurk, J.L. Thomas // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 358(5). – P.453-463.
104. Holmin S., Mathiesen T., Shetye J., Biberfeld P. Intracerebral inflammatory response to experimental brain contusion / S. Holmin, T. Mathiesen, J. Shetye, P. Biberfeld // *Acta neurochirurgica*. – 1995. – Vol.132(1-3). – P.11-12.
105. Holmin S., Soderlund J., Biberfeld P., Mathiesen T. Intracerebral inflammation after human brain contusion. *Neurosurgery*. – 1998.– Vol.42(2). – P. 291-8. Discussion – P. 8-9.
106. Holzl, M.A. Host antimicrobial proteins as endogenous immunomodulators / M.A. Holzl, J. Hofer, P. Steinberge, K. Pfistershammer, G.J. Zlabinger // *Immunology Letters*. – 2008. – Vol. 119. –N1-2. – P. 4-11.
107. Honda, M. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase / M. Honda [et al.] // *J. Trauma*. – 2010. – Vol. 69(1). – P.104-109.
108. Horsburgh, K. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models / K. Horsburgh [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2000. – N21. – P. 245-255.
109. Hortobagyi, T. Traumatic axonal damage in the brain can be detected using beta-APP immunohistochemistry within 35 min after head injury to human adults / T. Hortobagyi [et al.] // *Neuropathol Appl Neurobiol*. –2007. –N33. – P. 226-237.
110. Hu, W.H. Neuronal glutamate transporter EAAT4 is expressed in astrocytes. / W.H. Hu, W.M. Walters, X.M. Xia, S.A. Karmally, J.R. Bethea // *Glia*. – 2003. – Vol.44(1). – P.13-25.

111. Huang, Y. Cytokines and Chemokines. In: Ikezu T, Gendelman HE, editors. *Neuroimmune Pharmacology* / Y. Huang, N. Erdmann, T.D. Hexum, J. Zheng // New York, NY: Springer. – 2008. – P. 183-206.
112. Huber, S. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3(–) and Foxp3+ regulatory CD4+ T cells in an interleukin-10-dependent manner. / S. Huber [et al.] // *Immunity*. – 2011. – Vol.22. –N34(4). – P. 554-565.
113. Inglese, M. Dilated perivascular spaces: hallmarks of mild traumatic brain injury / M. Inglese [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – Vol. 26. –N4. – P. 719-724.
114. Iribarren, P. The role of dendritic cells in neurodegenerative diseases / P. Iribarren, Y.H. Cui, Y. Le, J.M. Wang // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 2002. – Vol. 50. –N3. – P. 187-196.
115. Jacobowitz, D.M. Microglia activation along the corticospinal tract following traumatic brain injury in the rat: a neuroanatomical study / D.M. Jacobowitz, J.T. Cole, D.P. McDaniel, H.B. Pollard, W.D. Watson // *Brain Res*. –2012. – Vol. 1465. – P. 80-89.
116. Jia H.P., Mills J.N., Barahmand-Pour F. Molecular cloning and characterization of rat genes encoding homologues of human β -defensins / H.P. Jia, J.N. Mills, F. Barahmand-Pour // *Infection and Immunity*. – 1999. – Vol. 67. –N9. – P. 4827-4833.
117. Jin, X. Temporal changes in cell marker expression and cellular infiltration in a controlled cortical impact model in adult male C57BL/6 mice. / X. Jin, H. Ishii, Z. Bai, T. Itokazu, T. Yamashita // *PLoS ONE*. –2012. – 7:e41892. doi:10.1371/journal.pone.0041892
118. Joly, S. Human β Defensin 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms / S. Joly, C. Maze, P.B. McCray, J.M. Guthmiller // *J Clin Microbiol*. – 2004. – Vol. 42(3). – P. 1024-1029.
119. Kaindl, A.M. Activation of microglial N-methyl-D-aspartate receptors triggers inflammation and neuronal cell death in the developing and mature

- brain / A.M. Kaindl [et al.] // *Ann Neurol.* – 2012 Oct. – Vol.72(4). – P. 536-549.
120. Kalita, A. Role of human neutrophil peptide-1 as a possible adjunct to antituberculosis chemotherapy/ A. Kalita, L. Verma, G.K Khuller // *J. Infect. Dis.* 2004. – Vol. 190. – P. 1476-1480.
121. Kay, A.D. Alterations in cerebrospinal fluid apolipoprotein E and amyloid beta protein after traumatic brain injury /A.D. Kau [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2003. –N20. – P. 943-952.
122. Kebir, H. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation / H. Kebir [et al.] // *Nat Med.* – 2007. – Vol.13(10). – P. 1173-1175.
123. Kigerl, K.A. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord / K.A. Kigerl [et al.] // *J Neurosci.* – 2009. – Vol.29(43):13435-44.
124. Kim, J.V. Innate response to focal necrotic injury inside the blood-brain barrier / J.V. Kim, M.L. Dustin // *Journal of Immunology.* – 2006. – Vol. 177. – N8. – P. 5269-5277.
125. Kleindienst, A. The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications / A. Kleindienst, F. Hesse, M.R. Bullock, M. Buchfelder // *Progress in brain research.* – 2007. – Vol.161. – P. 317-325.
126. Knoblach, S.M. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury / S.M. Knoblach, A.I. Faden // *Exp Neurol.* – 1998. – Vol. 153(1). – P. 143-151.
127. Kobeissy, F.H. Neuroproteomics in neurotrauma/ F.H. Kobeissy [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2006. –N5. – P. 1887-1898.
128. Kohlgraf, K.G. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants. *Future Microbiology.* – 2010 – Vol. 5. –N1. – P. 99-113.

129. Kokiko-Cochran, O.N. Delayed glucose treatment improves cognitive function following fluid-percussion injury / O.N. Kokiko-Cochran, M.P. Michaels, H.J. Hamm // *Neuroscience Letters*. – 2008. – Vol. 436. –N1. – P. 27-30.
130. Kong Y, Le Y. Toll-like receptors in inflammation of the central nervous system / Y. Kong, Y.Le // *International immunopharmacology*. 2011. – Vol. 11(10). – P. 1407-1414.
131. Kumar, M.A. Relative Deficiency of Plasma A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats 13 Activity and Elevation of Human Neutrophil Peptides in Patients with Traumatic Brain Injury. / M.A. Kumar // *J Neurotrauma*.– 2019. – Vol.36(2). – P. 222-229.
132. Laird, M.D. Opposing roles for reactive astrocytes following traumatic brain injury / M.D. Laird, J.R. Vender, K.M. Dhandapani // *Neuro-Signals*. – 2008. – Vol. 16(2-3). – P. 154-164.
133. Laube, D.M. Antimicrobial peptides in the airway / D.M. Laube, S. Yim, L.K. Ryan, K.O. Kisich, G. Diamond // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. – 2006. – Vol. 306. – P. 153-182.
134. Lehrer, R.I. α -Defensins in human innate immunity / R.I. Lehrer, W. Lu // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 245. –N1. – P. 84-112.
135. Levy, O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes / O. Levy // *J. of Leukocyte Biology*. – 2004. –N76. – P. 909-926.
136. Liesz, A. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke/ A. Liesz [et al.] // *Nat Med*. – 2009. –N2. – P. 192-199.
137. Liu, M.C. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats /M.C.Liu [et al.] // *Eur. J. Neurosci*. – 2010. – Vol. – 3.1,N 4. – P. 722-732.

138. Liu, Y. Neuron-mediated generation of regulatory T cells from encephalitogenic T cells suppresses EAE / Y. Liu, I. Teige, B. Birnir, S. Issazadeh-Navikas // *Nat Med.* – 2006. –N5. – P. 518-525.
139. Logan, T.T. TGF-beta superfamily gene expression and induction of the Runx1 transcription factor in adult neurogenic regions after brain injury / T.T. Logan, S. Villapol, A.J. Symes // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 74. –N2. – P. 599-608.
140. Lundy, F.T. Detection of individual human neutrophil a-defensins (human neutrophil peptides 1, 2 and 3) in unfractionated gingival crevicular fluid-A MALDI-MS approach / F.T. Lundy [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 575-579.
141. Maffei, F.A. Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis / F.A. Maffei, R.P. Heine, M.J. Whalen, L.F. Mortimer, J.A. Carcillo // *Pediatrics.* – 1999. – Vol.103. –N5 (Pt 1). – P. 987-992.
142. Mahida, Y.R. Defensins and mucosal protection / Y.R. Mahida, R.N. Cunliffe // *Novartis Found Symp.* – 2004. – N263. – P. 71-77.
143. Majetschak, M. Ubiquitin immunoreactivity in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury: clinical and experimental findings / M. Majetschak, D.R. King, U. Krehmeier [et al.]// *Crit. Care. Med.* – 2005.–N33. – P. 1589-1594.
144. Matyszak, M.K. The potential role of dendritic cells in immune-mediated inflammatory diseases in the central nervous system / M.K. Matyszak, V.H. Perry // *Neuroscience.* – 1996. – Vol. 74. –N2. – P. 599-608.
145. McCormick T.S., Weinberg A. “Epithelial cell-derived antimicrobial peptides are multifunctional agents that bridge innate and adaptive immunity,” *Periodontology* 2000. – 2010. – Vol. 54. –N1. – P. 195-206.
146. Metting, Z. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury / Z. Metting, N. Wilczak, L.A. Rodiger, J.M. Schaaf, J. van der Naalt // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. –N18. – P. 1428-1433.

147. Metzger, R.R. 1PhD Temporal response profiles of serum ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and the 145-kDa alpha II-spectrin breakdown product after severe traumatic brain injury in children / R.R. Metzger 1PhD [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED.* – Vol. 22. –N4. – P. 369-374.
148. Mikkel, F. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils / F. Mikkel, [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 785-793.
149. Missler, U. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results /U. Missler [et al.] // *Clin. Chem.* – 1999.–N45.– P.138-141.
150. Morgan, R. Neovascularization following traumatic brain injury: possible evidence for both angiogenesis and vasculogenesis / R. Morgan [et al.] // *Neurol. Res.* – 2007. –N29. – P. 375-381.
151. Morganti-Kossmann, M.C. TGF-beta is elevated in the CSF of patients with severe traumatic brain injuries and parallels blood-brain barrier function / M.C. Morganti-Kossmann [et al.] // *J Neurotrauma.* 1999. – Vol. 16. –N7. – P. 617-628.
152. Mowery, N.T. Stressinsulin resistance is a marker formortality in traumatic brain injury / N.T. Mowery, O.L. Gunter, O. Guillaumondegui // *The Journal of Trauma.* – 2009. – Vol. 66. –N1. – P. 145-153.
153. Mrakovcic-Sutic, I. Early changes in frequency of peripheral blood lymphocyte subpopulations in severe traumatic brain-injured patients / I. Mrakovcic-Sutic [et al.] // *Scandinavian journal of immunology.* – 2010. – Vol. 72. –N1. – P. 57-65.
154. Myer, D.J. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury / D.J. Myer, G.G. Gurkoff, S.M. Lee, D.A. Hovda, M.V. Sofroniew // *Brain.* – 2006. –N129(Pt 10). – P. 2761-2772.
155. Namas, R. The acute inflammatory response in trauma/hemorrhage and traumatic brain injury: current state and emerging prospects / R. Namas et al. // *Libyan J. Med.* – 2009. – N 4. – P. 97-103.

156. Nguyen, D. Elevated serum levels of S100b protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock / D. Nguyen, H. Spapen, S. Fuhong // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – N7. – P. 1967-1974.
157. Nimer, A.F. Strain influences on inflammatory pathway activation, cell infiltration and complement cascade after traumatic brain injury in the rat / A.F. Nimer, R. Lindblom, M. Ström // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – N1. – P. 22.
158. Oberheim, N.A. Uniquely hominid features of adult human astrocytes / N.A. Oberheim [et al.] // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – N10. – P. 3276-3287.
159. Oehmichen, M. Time course of cortical hemorrhages after closed traumatic brain injury: statistical analysis of posttraumatic histomorphological alterations / M. Oehmichen, T. Walter, C. Meissner, H.J. Friedrich // *J Neurotrauma.* – 2003. – Vol. 20. – N1. – P. 87-103.
160. Okuma, Y. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury / Y. Okuma [et al.] // *Ann Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – N3. – P. 373-384.
161. Olivecrona, M. Prostacyclin treatment and clinical outcome in severe traumatic brain injury patients managed with an ICP-targeted therapy: a prospective study / M. Olivecrona, M. Rodling-Wahlstrom, S. Naredi, L.O. Koskinen // *Brain Inj.* – 2012. – Vol. 26. – N1. – P. 67-75.
162. Olsson, A. Marked increase of beta-amyloid(1-42) and amyloid precursor protein in ventricular cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / A. Olsson [et al.] // *J. Neurol.* – 2004. – N251. – P. 870-876.
163. Ost, M. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome patients with traumatic brain injury / M. Ost [et al.] // *Neurology.* – 2006. – N67. – P. 1600-1604.
164. Ouyang, Y.B. Selective dysfunction of hippocampal CA1 astrocytes contributes to delayed neuronal damage after transient forebrain ischemia /

- Y.B. Ouyang, L.A. Voloboueva, L.J. Xu, R.G. Giffard // J Neurosci. 2007. – Vol. 27. –N16. – P. 4253-4260.
165. Pál, G. Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain /G. Pál et al. // PLoS ONE. –2012. –7:e46731. doi:10.1371/journal.pone.0046731
166. Palmer, A.M. Traumatic brain injury-induced excitotoxicity assessed in a controlled cortical impact model / A.M. Palmer [et al.] // Journal of neurochemistry. 1993. – Vol. 61. –N6. – P. 2015-2024.
167. Panyutich, A.V. Human neutrophil defensin and scrpins form complexes and inactivate each other / A.V. Panyutich, P.S. Iliemstra, S. van Wetering, T. Ganz //Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1995. – Vol. 12, N3. – P. 351-357.
168. Papa, L. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury / L. Papa [et al.] // Crit. Care. Med. – 2010.– N38 (1). – P. 318-319.
169. Pedersen, M.Ø. Cell death in the injured brain: roles of metallothioneins / M.Ø. Pedersen, A. Larsen, M. Stoltenberg, M. Penkowa // Progress in Histochemistry and Cytochemistry. – 2009. – Vol.44. –N1. – P. 1-27.
170. Pelinka, L. Serum S 100b: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma / L. Pelinka, E. Toegel, H. Redl //Shock. – 2003. – Vol. 19. –N 3. – P. 195-200.
171. Pelinka, L.E. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome / L.E. Pelinka [et al.] // J. Neurotrauma. – 2004. –N21. – P. 1553-1561.
172. Pineda, J.A. Clinical significance of alpha II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / J.A. Pineda [et al.] // Journal of Neurotrauma.– 2007. – Vol. 24. –N2. – P. 354-366.
173. Raby, C.A. Traumatic brain injury increases beta-amyloid peptide 1-42 in cerebrospinal fluid / C.A. Raby [et al.] // J. Neurochem. – 1998. –N71.– P. 2505-2509.

174. Ramlackhansingh, A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., et al. Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury / A.F. Ramlackhansingh [et al.] // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 70. –N3. – P. 374-383.
175. Reynolds, A.D. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease / A.D. Reynolds, R. Banerjee, J. Liu, H.E. Gendelman, R.L. Mosley // *Journal of leukocyte biology.* – 2007. – Vol. 82. –N5. – P. 1083-1094.
176. Richardson, R.M. Neurogenesis after traumatic brain injury / R.M. Richardson, D. Sun, M.R. Bullock // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2007. – N18. – P. 169-181.
177. Ridwan, S. Distribution of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor and its receptor alpha-subunit in the adult human brain with specific reference to Alzheimer's disease / S. Ridwan [et al.] // *Journal of neural transmission.* – 2012. – Vol. 119. –N11. – P. 1389-1406.
178. Rivest, S. Regulation of innate immune responses in the brain / S. Rivest // *Nature Reviews Immunology.* – 2009. – Vol. 9. –N6. – P. 429-439.
179. Saatman, K.E. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies / K.E. Saatman [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2008. –N25. – P. 719-738.
180. Sakamoto, N. Differential effects of alfa-and beta defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells / N. Sakamoto [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. –N3. – P. 508-513.
181. Schabitz, W.R. A neuroprotective function for the hematopoietic protein granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) *J Cereb Blood Flow* / W.R. Schabitz [et al.] // *Metab.* – 2008. – Vol. 28. –N1. – P. 29-43.
182. Semple, F. Human β - defensin 3 affects the activity of pro-inflammatory pathways associated with MyD88 and TRIF / F. Semple, H. Macpherson, S. Webb // *European Journal of Immunology.* – 2011. – Vol. 41. –N11. – P. 3291-3300.

183. Shaw, G.J. Serum cleaved tau proteins level and clinical outcome in adult patients with closed head injuries / G.J. Shaw, E.C. Jauch, F.P. Zemlan // *An. Emerg.*
184. Sheng, J.R. GM-CSF-induced regulatory T cells selectively inhibit anti-acetylcholine receptor-specific immune responses in experimental myasthenia gravis/ J. R. Sheng, T. Muthusamy, B.S. Prabhakar, M.N. Meriggioli // *J Neuroimmunol.* – 2011. –N240-241. – P. 65-73.
185. Shytle, R.D. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors / R.D. Shytle [et al.] // *Journal of neurochemistry.* – 2004. – Vol. 89. –N2. – P. 337-343.
186. Silver J.M., McAllister T.W., Yudofsky S.C. Textbook of traumatic brain injury – 2nd ed. – 2011. – P. 49-51.
187. Smith, C. Extradural and subdural hemorrhage, in *Pathology and Genetics: Cerebrovascular Disease* [Edited by Kalimo H. Basel, Switzerland] / C. Smith, D.I. Graham // *ISN Neuropath Press.* – 2005.– P. 308-314.
188. Smith, C. Head injury and dementia, in *The Neuropathology of Dementia*, 2nd Edition. [Edited by Esiri M., Lee V. M-Y, Trojanowski J.Q. – Cambridge, UK] / C. Smith, D.I. Graham, J.A.Nicoll // *Cambridge University Press.* – 2004. – P. 457-471.
189. Soares, H.D. Inflammatory leukocytic recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological processes resulting from traumatic brain injury / H.D. Soares, R.R. Hicks, D. Smith, T.K. McIntosh // *J Neurosci.* – 1995. – Vol. 15. –N12. – P. 8223-8233.
190. Svetlov, S.I. Biomarkers of blast-induced neurotrauma: profiling molecular and cellular mechanisms of blast brain injury / S.I. Svetlov [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2009. –N26. – P. 913-921.
191. Szekeres, M. Relevance of defensin β -2 and α -defensins (HNP1-3) in Alzheimer's disease/ M. Szekeres et al. // *Psychiatry Research.* –2016. – Vol. 239. –N2. – P. 342-345.

192. Teasdale, G.M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury / G.M. Teasdale [et al.] // *Lancet*. – 1997. –N350. – P. 1069-1071.
193. Thau-Zuchman, O. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury / O. Thau-Zuchman, E. Shohami, A.G. Alexandrovich // *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* – 2010. –N30. – P. 1008-1016.
194. Town, T. The microglial “activation” continuum: from innate to adaptive responses / T. Town, V. Nikolic, J. Tan // *J. Neuroinflammation*. –2005. – Vol. 24. –N2. – P. 54-57.
195. Trajkovic, V. Astrocyte-induced regulatory T cells mitigate CNS autoimmunity / V. Trajkovic [et al.] // *Glia*. – 2004. – Vol. 1. –N47(2). – P. 168-179.
196. Van Wetering, S. Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells / S. Van Wetering, S.P. Mannesse-Lazeroms, M.A. Van Sterkenburg // *Am. J. Physiol.* – 1997. –N272. – P. 888-896.
197. Van Wetering S., Tjabringa S., Hiemstra P.S. Interaction between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells / S. Van Wetering, S. Tjabringa, P.S. Hiemstra // *J. of Leukocyte Biology*. – 2005. – N 77. – P. 444-450.
198. Vaschetto, R.J. Role of human neutrophil peptides in the initial interaction between lung epithelial cells and CD4+ lymphocytes / R.J. Vaschetto [et al.] // *Leukoc. Biol.* – 2007. –N81. – P. 1022-1031.
199. Verbois, S.L. Traumatic brain injury reduces hippocampal alpha7 nicotinic cholinergic receptor binding /S.L. Verbois, P.G. Sullivan, S.W. Scheff, J.R. Pauly // *J. Neurotrauma*. – 2000. Vol. 17. –N11. – P. 1001-1011.
200. Vitarbo, E.A. Tumor necrosis factor - α expression and protein levels after fluid percussion injury in rats: the effect of injury severity and brain temperature / E.A. Vitarbo [et al.] // *Neurosurgery*. –2004. – Vol. 55. –N2. – P. 416-424.

201. Walter, L. Role of microglia in neuronal degeneration and regeneration / L. Walter, H. Neumann // *Seminars in Immunopathology*. – 2009. – Vol. 31. – N 4. – P. 513-525.
202. Wang, H. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation / H. Wang [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 421. – N 6921. – P. 384-388.
203. Weckbach, S. Challenging the role of adaptive immunity in neurotrauma: Rag1(-/-) mice lacking mature B and T cells do not show neuroprotection after closed head injury / S. Weckbach, M. Neher, J.T Losacco // *J. Neurotrauma*. – 2012. – Vol. 29. – N6. – P. 1233-1242.
204. Williams, A.J. Penetrating ballistic-like brain injury in the rat: differential time courses of hemorrhage, cell death, inflammation, and remote degeneration / A.J. Williams [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2006. – N32. – P. 1828-1846.
205. Woodcock, T. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury / T. Woodcock, M.C. Morganti-Kossmann // *Frontiers in neurology*. – 2013. – N 4. – P. 18.
206. Wraith, D.C. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system / D.C. Wraith, L.B. Nicholson // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – № 4. – P. 1172-1179.
207. Wu, D.C. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease / D.C. Wu [et al.] // *J Neurosci*. – 2002. – Vol. 22. – N5. – P. 1763-1771.
208. Xiong, Y. Angiogenesis, neurogenesis and brain recovery of function following injury. *Curr. Opin. Investig* / Y. Xiong, A. Mahmood, M. Chopp // *Drugs*. – 2010. – N11. – P. 298-308.
209. Yamagata, K. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids / K. Yamagata [et al.] // *Neuron*. – 1993. – Vol. 11. – N2. – P. 371-386.
210. Yang, D. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity / D. Yang,

- O. Chertov, J.J. Oppenheim // Cell Mol Life Sci. – 2001. – Vol. 58. –N7. – P. 978-989.
211. Yin, L. Activation of protective responses in oral epithelial cells by *Fusobacterium nucleatum* and human β -defensin-2 / L. Yin, B.A. Dale // Journal of Medical Microbiology. – 2007. – Vol. 56. –N7. – P. 976-987.
212. Yount, N. Immunoconsilium: Perspectives in Antimicrobial. Peptide Mechanisms of Action and Resistance / N.Y. Yount, M.R. Yeaman // Protein and Peptide Letters. – 2005. – P. 49-67.
213. Zang, K. Regulation of activities of NK cells and CD4 expression in T cells by human HNP-1, 2, and -3. Biochem. / K. Zang, Q. Lu, Q. Zang, X. Hu // Biophys Res Commun. – 2004. – Vol. 323. –N2. – P. 437-444.
214. Zemlan, F.P. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. / F.P. Zemlan [et al.] // Brain Res. – 2002. –N947. – P. 131-139.
215. Zhang, Z. Early infiltration of CD8+ macrophages/microglia to lesions of rat traumatic brain injury / Z. Zhang [et al.] // Neuroscience. – 2006. – Vol. 141. – N 2. – P. 637-644.
216. Zou, T. Cellular therapies supplement: the role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and dendritic cells in regulatory T-cell homeostasis and expansion / T. Zou, A. Satake, P. Ojha, T. Kambayashi // Transfusion. – 2011. –N51(Suppl. 4). – P. 160-168.
217. Zozulya A.L., Ortler S., Lee J.E. Intracerebral dendritic cells critically modulate encephalitogenic versus regulatory immune responses in the CNS / A.L. Zozulya, S. Ortler, J.E. Lee // Journal of Neuroscience. – 2009. – Vol. 29. N1. – P. 140-152.