

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Sukhorukov V.V.

*MD. PhD in neurology, young scientific fellow of sleep medicine dept.
SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology NAMS of Ukraine"
V. N. Karazin Kharkiv National University*

Zabrodina L.P.

*MD. PhD in biology, the head of sleep medicine dept
SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology NAMS of Ukraine"*

Bovt Y.V.

MD. PhD in neurology, leading researcher of sleep medicine dept

BLAST MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: MORDEN REVIEW

Сухоруков Виктор Викторович

*Кандидат медицинских наук,
младший научный сотрудник отдела медицины сна,
ассистент кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

Забродина Людмила Петровна

Кандидат биологических наук, руководитель отдела медицины сна

Бовт Юлия Викторовна,

*Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицины сна
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МИННО-ВЗРЫВНОГО ХАРАКТЕРА ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Summary: The article presents a literature review on modern ideas about the clinical features, etiology, pathogenetic mechanisms, diagnosis and treatment of blast-related traumatic brain injury caused by and, in particular, its mild type. The results of recent studies are described in detail. This problem has been little studied and remains relevant today, due to the presence of military conflicts and the constant increase in the number of victims.

Резюме. В статье представлены материалы обзора литературы об современных представлениях о клинике, этиологии, патогенетических механизмах, диагностике и лечении травматического поражения головного мозга, вызванного взрывом и в частности легкой черепно-мозговой травмы минно-взрывного характера. Детально изложены. Детально изложены результаты последних исследований. Данная проблемы мало изучена и сохраняет свою актуальность в наши дни, ввиду наличия военных конфликтов и постоянного роста количества пострадавших.

Key words: mild traumatic brain injury, mine explosive injury, blast related traumatic brain injury

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, минно-взрывная травма, травматическое поражение головного мозга.

Легкая форма черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ), составляет 85% от всех черепно-мозговых травм и является острым состоянием, что характеризуется легкими и преходящими симптомами. Несмотря на очевидное функциональное восстановление, исследования показали, что повторные ЛЧМТ могут иметь кумулятивные и долгосрочные последствия.[1,2]

Повторные ЛЧМТ были определены как важнейший фактор риска возникновения таких нейродегенеративных заболеваний как хроническая травматическая энцефалопатия.

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, впервые описанным у боксеров в 1920-1930-х годах, а впоследствии Critchley et al, в 1949 г. Основными

клиническими проявлениями являются агрессия, эмоциональная лабильность, дефицит памяти и когнитивной функции, нарушение речи и деменция. На ранней стадии структурные изменения обычно включают увеличение лобных и височных рогов боковых желудочков, а также периваскулярных пространств в белом веществе и перегородке *savum pellucidum*. Более поздние стадии (ХТЭ) характеризуются уменьшением массы мозга, распространенной атрофией с истончением мозолистого тела и депигментацией *locus coeruleus* и черной субстанции мозга [1,3].

Минно-взрывная травма (МВТ) – это комбинированная травма, которая возникает в результате импульсного воздействия комплекса факторов взрыва минного боеприпаса и характеризуется глубокими и значительными

повреждениями тканей мозга с развитием общего контузионного синдрома. В современных локальных военных конфликтах наблюдается значительный рост частоты (МВТ): во Второй мировой войне ориентировочная частота МВТ составила 2,7%, во время вьетнамского конфликта – была преобладающим видом травмы [4].

В последние годы в Украине частота легких черепно-мозговых травм минно-взрывного характера существенно возросла вследствие военного конфликта на востоке Украины.

Военные черепно-мозговые травмы возникают в сочетании с множеством экологических и физических факторов, включая психологическое состояние. В 50% случаев, симптомы у пациентов с ЛЧМТ минно-взрывного характера соответствуют диагностическим критериям посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [1,5].

Большинство взрывных травматических повреждений мозга имеют легкую степень тяжести. Взрыв шокирует, когда твердые или жидкие вещества быстро превращаются в газ, в условиях экстремального давления и температуры. Полученный взрыв состоит из ударных волн (СЗ), ведущих элементов внезапного нарушения атмосферного давления и сверхзвуковой скорости движения воздуха. [6].

Была выдвинута гипотеза, что уникальность первичного минно-взрывного травматического поражения мозга заключается в SW-компоненте взрыва, и что именно он наносит вред ЦНС. Последний отвечает в основном за повреждения внешних тканей и наполненных воздухом органов, таких как легкие, но также может запускать механизмы кинетического движения в зависимости от взрывной среды. Предыдущие исследования показали, что SW-компонент может распространяться через структуры без существенных потерь энергии, вызывая уникальный тип травмы. [7].

Все больше данных о роли генетического фактора для определенных последствий черепно-мозговой травмы. По данным исследований Merritt VC et al., генетические полиморфизмы в ряде генов, (аполипопротеин Е, нейротрофический фактор мозга, катехол-о-метилтрансфераза) были связаны с разницей результатов последствий ЛЧМТ [8]. Аполипопротеин Е (АРОЕ), ген, кодирующий гликопротеины, участвует в транспортировке липидов и формировании клеточной мембраны для нейронов, имеет 3 аллельные варианты ($\epsilon 2$ - $\epsilon 4$), кодирующих 3 изоформы белка (E2-E4). Несколько исследований показали, что присутствие по крайней мере 1-й аллели $\epsilon 4$ ассоциируется с худшим результатом после перенесенной травмы. Однако несколько других исследований обнаружили, что между наличием аллеля и результатом не существует ассоциации. Эти противоречивые результаты говорят о том, что прогностическая сила аллеля $\epsilon 4$

может быть специфичной для популяции больных с перенесенной ЗЧМТ.

Ген катехол-О-метилтрансфераза (COMT) кодирует катализатор, который метаболизирует катехоламины. Наличие или отсутствие полиморфизма генотипа Генотип Val158Met был связан с лучшими когнитивными и психологическими результатами для популяции больных с перенесенной ЗЧМТ. [8, 9].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF), участвует в нескольких клеточных процессах, включая нейропластичность. Полиморфизм генотипа Val66Met связан с плохой нейрокогнитивных функций после перенесенной ЗЧМТ [10].

Подобно генетической предрасположенности, наличие психиатрических расстройств в анамнезе могут влиять на период восстановления ЛЧМТ [12].

Установлено, что важным фактором риска военного ЛЧМТ и прогнозируемых последствий после ЛЧМТ является наличие предыдущей травма головного мозга в анамнезе [13].

На сегодняшний день недостаточно доказательств для поддержки единого механизма повреждения при минно-взрывных черепно-мозговых травмах, однако многие механизмы были обоснованы в современных исследованиях. Такие гипотезы могут отдельно выделять или моделировать предложенные механизмы и не рассматриваются как взаимоисключающие в сценариях взрыва. Физические механизмы нейротравмы, связанного со взрывом, являются сложными и, вероятно, отличаются от тех механизмов, которые участвуют в повреждениях от «тулой силы». Концептуально взрывная детонация вызывает ударную волну над давлением или первичную волну взрыва, которая передается через череп и непосредственно взаимодействует с нервной тканью, изменяя и повреждая ее [14]. Эта первичная взрывная волна также может вызвать быстрое физическое перемещение крови из брюшной полости в область свода черепа, повреждая мозговые барьеры [15].

К основным механизмам военной ЧМТ взрывного характера относятся: [11]

Баллистическая травма головы. Повреждения головы от баллистических материалов зависят от скорости, массы, геометрии и области удара снаряда. Уникальные аспекты баллистической травмы головы обусловлены склонностью к проникновению. Высокоскоростные снаряды, такие как шрапнель или пули, вызывают травмирование тканей головы через разрыв раневого тракта, растяжение и повреждение соседних областей от сопутствующих ударных волн, значительную потерю крови. Особую обеспокоенность вызывают ударные волны, которые вызывают мгновенное расширение и сужение раневой полости, что приводит к диффузным поражениям нервов, развитию отека и грыжи тканей мозга.

Тупая травма головы. Травма головы, полученная от удара тупым предметом, часто возникает в бою, авариях транспортного средства или внутреннем отступлении шлема от побежденной баллистической угрозы. Травматическая деформация черепа вызывает локальное поражение мозговой и нервно-сосудистой ткани, что приводит к контузии и развитию эпидуральной гематомы.

Травма головы из-за первичной взрывной волны в настоящее время не полностью понятна и требует дальнейшего изучения для выяснения роли избыточного давления в развитии поражения тканей.

Механизмы ускорения. Волна, сверхвысокое давление взрывчатого вещества, может вызвать макроскопическое поступательное и вращательное ускорение мозга, что приводит к сжатию и смещению мозговой ткани. Кроме того, мозг, что движется внутри черепа, может непосредственно влиять на череп, вызывая контузии, разрывы или субдуральную гематому. Этот механизм первичной взрывной травмы особенно правдоподобный и подтвержден в современных клинических исследованиях.

Прямая черепная передача. Прямая деформация черепа может эффективно передавать волны сжатия через спинномозговую жидкость внутри черепа. В результате фрагменты ткани смещаются с более плотной к менее плотной, что вызывает перенапряжение и разрыв ткани.

Сосудистый всплеск. Более противоречивый механизм, с помощью которого первичный взрыв может повредить мозг - это передача волны давления через грудную клетку. Гипотеза предполагает, что искривление давления на грудную клетку вызывает объемный всплеск крови, который увеличивает давление в пределах мозговой сосудистой системы настолько, насколько нарушен гематоэнцефалический барьер, что вызывает разрыв капилляров и кровоизлияние.

Одной из многих целей исследований травматической болезни мозга, и особенно при минно-взрывной ЛЧМТ, является поиск биомаркеров, которые могут надежно указать на тонкие изменения, вызванные травмой мозга, чтобы помочь определить, диагностировать, лечить и прогнозировать травмы и последствия. К биомаркерам травматического поражения головного мозга относят нейровизуализационные признаки, которые могут быть выявлены с помощью КТ и МРТ-исследования и биомаркеры крови.

Компьютерная томография (КТ) является особенно полезной для выявления инородных тел, переломов черепа и кровоизлияний. КТ-исследование является золотым стандартом диагностики травматического поражения мозга. Согласно текущему определению, патологические изменения на КТ, характерные для травматического поражения мозга, но не присущи ЛЧМТ, классифицируются как ЧМТ средней

тяжести. Большинство жертв в военное время чаще связаны с ЛЧМТ. КТ-томография используется для исключения более тяжелых травм, а не для выявления рентгенографического диагностического биомаркера, специфического для ЛЧМТ [18]. Современные методы нейровизуализации (диффузионно-тензорная МРТ, функциональная МРТ покоя [rsfMRI]) обнаружили, что у военнослужащих с минно-взрывной ЛЧМТ фронтальная и височная области оказываются особенно уязвимыми [16, 17].

Американская ассоциация по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) сегодня утвердила первый анализ крови, который позволяет оценить ЛЧМТ. Наличие данного анализа крови помогает медицинским работникам определить необходимость проведения КТ у пациентов с подозрением на ЛЧМТ, а также предотвратить возникновение побочных эффектов нейровизуализационных методов, связанных с радиацией. Индикатор травмы мозга работает, измеряя уровень белков, известных как UCH-L1 и GFAP, которые высвобождаются из мозга в кровь и измеряются в течение 12 часов после травмы головы. Уровень этих белков крови после ЛЧМТ может позволить оценить вероятность наличия внутричерепных поражений при КТ - исследовании [19].

Симптомы, возникающие вследствие перенесенной ЛЧМТ, вызванной взрывом разнообразны включают соматические, неврологические, поведенческие, психологические, когнитивные нарушения. Они формируют постконтузионный синдром (ПКС), в структуру которого входят такие симптомы, как ретроградная амнезия, головная боль, спутанность сознания, затруднение концентрации внимания, нарушения настроения, изменения в режиме сна и тревожность. Данные, полученные Sayer et al не сообщили о существенных различиях между последствиями взрыва и другими ЧМТ относительно зрительных, вестибулярных нарушений, болевого синдрома, моторных нарушений, депрессии. Кроме того, выявление надежного и четкого клинического профиля минно-взрывной ЛЧМТ дополнительно осложняется частым сочетанием с закрытыми и проникающими поражениями головного мозга. Отличительной особенностью, которая может появиться при минно-взрывной ЛЧМТ является повышенный риск снижения слуха и шум в ушах. Также часто встречаются симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), что усложняет постановку диагноза, поскольку травма и ПТСР часто являются сопутствующими патологиями, когда минно-взрывная ЧМТ имитирует ПТСР и наоборот [20,21].

Хотя есть сообщения о различиях долговременных осложнений между взрывными и невзрывными повреждениями мозга, подавляющее количество доказательств свидетельствует о том,

что общими последствиями в обоих случаях являются неврологические, психологические и поведенческие расстройства [22]. Независимо от биомеханических причин травмы, важно поставить тщательный, точный первоначальный диагноз, особенно у пациентов с ЛЧМТ, которые, возможно, не могут вспомнить, что произошло в момент травмы из-за изменения сознания. Сразу после травмы у пациентов часто наблюдается потеря сознания, потеря памяти, головная боль, спутанность сознания, тошнота и очаговый неврологический дефицит. В долгосрочной перспективе пациенты с ЛЧМТ сообщают о когнитивных нарушениях и нейропсихологических симптомах (изменения поведения и личности, депрессия), паркинсонизм, нарушения речи и походки. ЧМТ традиционно классифицируют по показателям степени тяжести травмы, самой распространенной из которых является шкала Комы Глазго (GCS). Этот общепризнанный инструмент классификации ЧМТ, благодаря своей простоте, воспроизводимости и эффективности для общего прогноза. Результат GCS от 13 до 15 считается легкой травмой, 9 - 12 считается умеренной травмой, а 8 или меньше - тяжелой травмой мозга. Однако для практического клинического использования степень выраженности начального нарушения после ЧМТ подразделяется на три основные категории: легкая, средней тяжести и тяжелая ЧМТ. ЛЧМТ определяется потерей или изменением сознания в течение 30 мин после травмы, спутанным или дезориентированным состоянием, продолжительностью менее 24 ч, нормальной структурной томографией мозга и оценке шкалы Глазго Кома 13– 15.

Поскольку не существует специфических терапевтических мероприятий для пациентов с ЛЧМТ минно-взрывного характера, лечение проводится аналогично травматическому поражению головного мозга, с индивидуальным подходом. При ЛЧМТ основой лечения является отдых и целенаправленное лечение клинических симптомов. Стационарное наблюдение рекомендуется в течение минимум 24 часов после получения ЛЧМТ. Госпитализация рекомендуется пациентам, которые рискуют получить такие немедленные осложнения от травмы головы, как балл по шкале Глазго <15, патологические изменения на КТ, судороги и коморбидная коагулопатия. Также, не существует обоснованных, доказанных рекомендаций по применению нейропротекторных средств у больных ЧМТ. Однако было проведено несколько клинических исследований, которые показывают эффективность нейропротекторных средств при ЧМТ, но ни одно из этих исследований не имеет достаточно высокого качества, чтобы гарантировать эффективность использования нейропротекторных средств [23, 24, 25].

Несмотря на уникальность черепно-мозговой травмы минно-взрывного характера с точки зрения

механизмов биомеханического повреждения, клинически эти пациенты не отличимы от случаев травматических повреждений мозга невзрывного характера. Клинические решения должны приниматься в каждом конкретном случае в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения. Тщательное понимание специфических механизмов, лежащих в основе взрыва, и, возможно, даже других направленных источников энергии имеет первостепенное значение для дальнейшей разработки диагностических и лечебных мероприятий для данной категории больных. Целью этой статьи является ознакомление исследователей, которые в настоящее время работают в области этой проблемы с современными представлениями о этиологии, патогенетических особенностях, диагностических подходах и лечении травматического повреждения головного мозга, минно-взрывного характера и, в частности легкой его степени. Проблемы, присущие этому вопросу области исследований, многочисленны, но эти препятствия также подчеркивают необходимость проведения существенной и совместной работы в интересах ветеранов и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agoston DV. Modeling the Long-Term Consequences of Repeated Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injuries. *J Neurotrauma*. 2017 Sep;34(S1):S44-S52. doi: 10.1089/neu.2017.5317. PMID: 28937952; PMCID: PMC5610388.
2. MacFarlane M.P. and Glenn T.C. (2015). Neurochemical cascade of concussion. *Brain Inj*. 29, 139–153.
3. McKee A.C., Stein T.D., Kiernan P.T., and Alvarez V.E. (2015). The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol*. 25, 350–364.
4. Chebotarivova, Lidia & Solonovych, Oleksandr & Kadzhaya, Mykola & Tretiakova, Albina & Solonovych, Anastasiia & Pronoza-Stebliuk, Kateryna & Stebliuk, Vsevolod. (2019). Risk factors of cognitive impairment in patients with blast-related mild traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 25. 16-24. 10.25305/unj.174610.
5. Reid M.W. and Velez C.S. (2015). Discriminating military and civilian traumatic brain injuries. *Mol. Cell Neurosci*. 66, 123–128.
6. Needham C.E., Ritzel D., Rule G.T., Wiri S., and Young L. (2015). Blast testing issues and TBI: experimental models that lead to wrong conclusions. *Front. Neurol*. 6, 72.
7. Bryden, Daniel W et al. "Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations." *Journal of experimental neuroscience* vol. 13 1179069519872213. 12 Sep. 2019, doi:10.1177/1179069519872213.
8. Merritt VC, Clark AL, Sorg SF, et al. Apolipoprotein E (APOE) epsilon4 genotype is associated with reduced neuropsychological performance in military veterans with a history of mild

- traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40:1050-1061.
9. Merritt VC, Lapira KM, Clark AL, et al. APOE- ϵ 4 genotype is associated with elevated post-concussion symptoms in military Veterans with a remote history of mild traumatic brain injury [published online ahead of print December 6, 2018]. *Arch Clin Neuropsychol.* doi:10.1093/arclin/acy082.
10. Wang YJ, Chen KY, Kuo LN, et al. The association between BDNF Val66Met polymorphism and emotional symptoms after mild traumatic brain injury. *BMC Med Genet.* 2018;19:13.
11. Davidson J, Cusimano MD, Bendena WG. Post-traumatic brain injury: genetic susceptibility to outcome. *Neuroscientist.* 2015;21:424-441.
12. Seagly KS, O'Neil RL, Hanks RA. Pre-injury psychosocial and demographic predictors of long-term functional outcomes post-TBI. *Brain Inj.* 2018;32:78-83.
13. Lindquist LK, Love HC, Elbogen EB. Traumatic brain injury in Iraq and Afghanistan Veterans: new results from a national random sample study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29:254-259.
14. Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, Ohtani K, Armonda R, Tsukamoto A, et al. Mechanisms of primary blast-induced traumatic brain injury: insights from shock-wave research. *J Neurotrauma* (2011) 28:1101-19. doi: 10.1089/neu.2010.1442.
15. Kamnaksh A, Ahmed F, Kovesdi E, Barry ES, Grunberg NE, Long JB, et al. Molecular mechanisms of increased cerebral vulnerability after repeated mild blast-induced traumatic brain injury. *Transl Proteomics* (2014) 3:22-37. doi: 10.1016/j.trprot.2013.11.001.
16. Mu W, Catenaccio E, Lipton ML. Neuroimaging in blast-related mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* (2017) 32:55-69. doi: 1.
17. Eierud C, Craddock RC, Fletcher S, Aulakh M, King-Casas B, Kuehl D, et al. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* (2014) 4:283-94. doi: 10.1016/j.nicl.2013.12.009.
18. Agoston DV, Kamnaksh A. Modeling the neurobehavioral consequences of blast-induced traumatic brain injury spectrum disorder and identifying related biomarkers. In: Kobeissy FH, ed. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton, FL: CRC Press and Taylor & Francis; 2015:307-326.
19. US Food & Drug Administration. FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm596531.htm>. Updated 2018. Accessed April 16, 2019.
20. Princess E. Ackland, Nancy Greer, Nina A. Sayer, Michele R. Spooon, Brent C. Taylor, Roderick MacDonald, Lauren McKenzie, Christina Rosebush, Timothy J. Wilt. Effectiveness and harms of mental health treatments in service members and veterans with deployment-related mild traumatic brain injury / *Journal of Affective Disorders.* 2019, Vol.252., Pages 493-501, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.066>.
21. Yamamoto, Satoshi and DeWitt, Douglas S. and Prough, Donald S. Blast Traumatic Brain Injury: Implications for Therapy / *J.Molecules.* - 2018. Vol. (23). № 245. PubMedID 29373501, doi 10.3390/molecules23020245, <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/245>.
22. Belanger H.G., Proctor-Weber Z., Kretzmer T., Kim M., French L.M., Vanderploeg R.D. Symptom complaints following reports of blast versus non-blast mild TBI: Does mechanism of injury matter? *Clin. Neuropsychol.* 2011;25:702-715. doi: 10.1080/13854046.2011.566892.
23. Yamamoto, S., DeWitt, D. S., & Prough, D. S. (2018). Impact & Blast Traumatic Brain Injury: Implications for Therapy. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(2), 245. <https://doi.org/10.3390/molecules23020245>.
24. Hoffer M.E., Balaban C., Slade M.D., Tsao J.W., Hoffer B. Amelioration of acute sequelae of blast induced mild traumatic brain injury by *N*-acetyl cysteine: A double-blind, placebo controlled study. *PLoS ONE.* 2013;8:e54163. doi: 10.1371/journal.pone.0054163.
25. Бовт Ю. В, Забродіна Л. П, Коршняк В. О, Привалова Н М., Сухоруков В. В. Системні порушення функцій головного мозку у віддаленому періоді вибухової закритої черепно-мозкової травми: клінічний випадок/ *Український вісник психоневрології*, 2019 - Том 27, випуск 4 (101), С. 91-93., DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V27-is4-2019-17>.