

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Синявский Владимир Владимирович

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ПОЗДНЕГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ
ЛЁГКУЮ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ**

14.01.11 - Нервные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в Государственном учреждении Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Мироненко Татьяна Васильевна**
 ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, г. Луганск

Официальные оппоненты: **Евтушенко Станислав Константинович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк
Ефремов Валерий Вильямович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Ведущая организация: Государственное учреждение Донецкой народной республики «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Защита состоится «14» декабря 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.026.06 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, морфологический корпус, электронный зал библиотеки на базе ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Тел./факс: (062) 277-14-54, e-mail: spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
 диссертационного совета Д 01.026.06

Коценко Ю.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. По данным ВОЗ, частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) составляет 1,8-5,4 случаев на 1000 населения и возрастает в среднем на 2% в год. ЧМТ составляют 30-50% в общей структуре травматизма. Лёгкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) в общей структуре ЧМТ занимает до 80% (Лихтерман Л.Б., 2015, Потапов А.А., 2017, Van Der Horn H.J. и соавт., 2017, Lazar M.F., 2011). После ЛЧМТ в 50-60% наблюдений отмечаются разнообразные, в том числе, инвалидизирующие последствия (Лихтерман Л.Б. и соавт., 2016, Соколова И.В., 2012, Хаузер В.А., 2018, Шишманиди А.К., 2018, Kaltainen H. и соавт., 2019, Vosa P.E. и соавт., 2012). Одним из наиболее тяжелых последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПЭ). ПЭ составляет до 20% в структуре симптоматических форм эпилепсии. Вероятность развития ПЭ колеблется от 1,9 до 37% и зависит от тяжести и характера травмы (Алексеев Ю.В., 2015, Гехт А.Б., 2012, Шагинян Г.Г., Зайцев О.С., 2010, Хаузер В.А., 2018, Черченко А.П., 2017, Englander J., 2003, Christensen J., 2015). В структуре нейротравматизма во время локальных военных конфликтов до 71% составляют легкие ЧМТ (Одинак М.М. и соавт., 2012). Во время боевых действий на территории Донбасса 83% всех боевых травм составляют минно-взрывные травмы (МВТ), распространённость ПЭ у лиц после МВТ на востоке Украины – 10%, 1 миллион украинцев имеют группу инвалидности по последствиям ЧМТ (Криштафор Д.А. и соавт., 2019, Борисенко О.А., 2018).

Судорожные приступы с манифестацией от 8-го дня и позднее после ЧМТ считаются поздними (Зайцев О.С., Гриненко О.А., Потапов А.А. и соавт., 2016, Лобзин С.В. и соавт., 2014, Хаузер В.А., 2018, Pitkanen A., 2014). У 86% лиц с поздним эпилептическим синдромом (ПЭС) в ближайшие 2 года может сформироваться ПЭ (Гусев Е.И., Гехт А.Б. и соавт., 2018, Дубенко А.Е., 2012, Мироненко Т.В., 2011). Ряд исследований свидетельствуют о значении гемодинамических внутримозговых нарушений в патофизиологических механизмах последствий ЧМТ (Баранич А.И. и соавт., 2018, Васильев И.А. и соавт., 2014, Карлов В.А. и соавт., 2011, Christensen J. и соавт., 2009, Lowenstein

Д.Н., 2009). Однако связь патогенеза и клинической картины ПЭС с гемодинамическими изменениями головного мозга изучена недостаточно. Недостаточно изученными остаются и вопросы влияния триггерных факторов на клинику и течение ПЭС, выявление метаболических маркеров, отражающих состояние окислительного фосфорилирования (ОФ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), их роль в формировании прогрессирующих последствий ЛЧМТ. Не нашло своего отражения в литературе и определение конкретного патоморфологического субстрата в патогенезе ПЭС. У пациентов с ПЭС в большинстве случаев отмечаются когнитивные нарушения, длительный приём антиконвульсантов усугубляет когнитивный дефицит (Солонович А.С., 2017, Черевашенко, Л.А., 2011, Якубенко, Ю.В., 2015, Finsterer J., Scorza F.A., 2017). В этой связи целесообразно использование препаратов с мультимодальным действием: влияющих на нормализацию нейрометаболизма, коррекцию корково-подкорковых и межполушарных взаимосвязей, профилактику и лечение когнитивных нарушений, сбалансированность эпилептической и антиэпилептической систем, к числу которых может быть отнесена комбинация кортексина и топамакса. Между тем, этот вопрос недостаточно изучен, что обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. ПЭС является одной из актуальных проблем неврологии вследствие значительной распространенности, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и не всегда эффективного лечения. Отсутствие необходимых знаний сдерживает разработку профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на коррекцию факторов патогенеза ПЭС. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация о роли ЛЧМТ, о значении показателей ОФ, ПОЛ и мозговой гемодинамики в развитии ПЭС. Нет исследований и о влиянии комбинации кортексина с топамаксом на показатели метаболических процессов, гемодинамику, эпилептическую активность мозга. В этом контексте наше исследование является перспективным, так как позволяет расширить представления о прогнозировании, патогенезе и лечении ПЭС.

Связь работы с научными программами: диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры нервных болезней и нейрохирургии Луганского государственного медицинского университета по теме «Особенности клинического течения, диагностики и реабилитации пострадавших от минно-взрывной травмы с повреждением головного мозга» (2016-2021), шифр регистрации НИР 0109U007290. Диссертант выполнил фрагмент научно-исследовательской работы, посвященной изучению клиничко-диагностических критериев развития посттравматической эпилепсии у пациентов после лёгких черепно-мозговых травм. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», протокол №6 от 25.06.2020 г.

Цель исследования: разработка клиничко-диагностических критериев развития ПЭС у пациентов после лёгких черепно-мозговых травм на основании результатов нейрофизиологического, нейровизуализационного, биохимического исследования и оптимизация методов медикаментозной его коррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние характера и механизма травмы, триггерных факторов на развитие и течение, особенности клинических проявлений ПЭС.
2. Провести анализ изменений церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга на основании показателей ТКДС, ДС БЦА и ЭЭГ при ПЭС.
3. Проследить влияние изменений окислительного фосфорилирования и перекисного окисления липидов на клиническое течение заболевания.
4. Уточнить характер морфоструктурных изменений в ликворной системе и мозговой ткани у пациентов с ПЭС по данным МСКТ и МРТ-головного мозга.
5. Оптимизировать методы лечения больных с ПЭС путём включения в комплексную терапию комбинации препаратов кортексина и топамакса.

Объект исследования: поздний эпилептический синдромом у лиц, перенесших ЛЧМТ.

Предмет исследования: особенности клинико-неврологических проявлений, церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга, показателей энергетического и липидного метаболизма, морфоструктурных изменений ликворной системы и мозговой ткани у пациентов с ПЭС, эффективность лечения.

Научная новизна полученных результатов

Впервые на основании комплексной оценки вариантов клинического течения ПЭС создана репрезентативная выборка больных, предрасположенных к прогрессивному течению заболевания. Впервые на основании показателей ТКДС и ДС БЦА установлены характеристики состояния мозгового кровотока при ПЭС, на основании данных ЭЭГ систематизированы изменения электрической активности головного мозга в различные периоды ЛЧМТ. Впервые проанализирована связь особенностей энергетического обмена и ПОЛ с вариантами клинического течения ПЭС, установлено, что неблагоприятное течение ПЭС сопровождается истощением запасов АТФ и АДФ, активацией ПОЛ. Впервые установлены статистически значимые связи между состоянием окислительного фосфорилирования, показателями мозговой гемодинамики, активностью ПОЛ. С помощью нейровизуализационных методов подтверждено наличие прогрессирующего атрофически-дегенеративного процесса в мозговой ткани и изменения ликворной системы при ПЭС, обусловленном ЛЧМТ. Выявлено преобладание парциальных моторных и генерализованных судорожных припадков при ПЭС после перенесенной ЛЧМТ. Впервые предложены критерии прогрессивного течения ПЭС. Усовершенствована система комплексного лечения ПЭС на основании использования комбинации кортексина с топамаксом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволяют конкретизировать патогенетическое значение биохимических, гемодинамических, морфоструктурных изменений при ПЭС, обосновать дополнительные критерии ранней диагностики и возможного прогрессирования ПЭС. Показана высокая информативность ТКДС и ДС БЦА, ЭЭГ, МСКТ и МРТ головного мозга в сочетании с исследованием

энергетического и липидного метаболизма для прогнозирования исходов ПЭС. Реализация системы прогнозирования прогрессивного течения ПЭС и, связанная с ней, необходимость сбора информации о факторах риска, а также результаты предложенных биохимических, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований будут способствовать более раннему выявлению признаков и более надёжной профилактике развития структурной эпилепсии. Лечение ПЭС с включением комбинации препаратов кортексина и топамакса будет способствовать регрессу неврологического и когнитивного дефицита, ремиссии эпилептических припадков, нормализации энергетического и липидного метаболизма, улучшению показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга.

Методология и методы исследования

В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования больных с ПЭС после перенесенных ЛЧМТ. Этапы исследования включали изучение данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценку и интерпретацию полученных данных. В работе использовались клинично-неврологические, лабораторные (биохимические), нейрофизиологические, ультрасонографические, нейровизуализационные, нейропсихологические и статистические методы исследования.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В развитии ПЭС важную роль оказывают непосредственно перенесенная ЛЧМТ, наличие отягощенного преморбидного фона, экзогенные интоксикации, отягощённая наследственность по эпилепсии, повторные ЛЧМТ, переломы костей черепа, своевременность медицинской помощи в остром периоде ЛЧМТ.

2. При прогрессивном течении ПЭС прогрессируют нарушения мозговой гемодинамики, изменения энергетического и липидного метаболизма, что обосновывает необходимость ТКДС, ДС БЦА и биохимических исследований (определение показателей окислительного фосфорилирования и ПОЛ).

3. Морфологическим субстратом ПЭС являются стойкие посттравматические структурные изменения в ликворной системе и мозговой ткани в промежуточном и отдаленном периодах ЛЧМТ.

4. Лечение ПЭС должно быть комплексным, с применением вазоактивных, дегидратационных, метаболических средств, целесообразна комбинация антиэпилептического препарата топамакса с препаратом мультимодального действия кортексином.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Все исследования выполнены на качественном и метрологически проверенном оборудовании. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными. По итогам проверки первичной документации (акт проверки первичной документации от 10 сентября 2020 г.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования, результаты являются достоверными.

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены на заседаниях: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, лечения и медицинской реабилитации в работе врача общей практики» (г. Луганск, 2016 г.); XIII Научно-практической конференции неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (26-27.03.2020, г. Сыктывкар); Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (12-13.11.2020, г. Донецк); XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (17-19.11.2020, г. Москва); XIV научно-практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (1-2

апреля 2021 г.Сыктывкар); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии» (27.05.2021, г. Луганск); заседаниях Луганского республиканского общества неврологов (2016-2020).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ имени М. ГОРЬКОГО, протокол № 1 от 27.04.2021г.

Внедрение результатов исследования в практику. По результатам диссертационного исследования было создано и внедрено в практическую деятельность учреждений здравоохранения ЛНР Информационное письмо о нововведении в системе здравоохранения №29/10/20 «Алгоритм диагностики и лечения посттравматической эпилепсии» /Мироненко Т.В., Синявский В.В., Федорковский С.А., Пустовой А.Ю./ . Результаты исследования внедрены в практику работы ряда лечебно-диагностических учреждений (неврологические отделения Республиканской клинической больницы ЛНР, больницы МВД ЛНР, ЦГМБ г. Свердловск, Луганской городской поликлиники №10), используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий по теме «Нейротравматология» для студентов и слушателей ФПДО на кафедре нервных болезней и нейрохирургии ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа выполнена лично автором. Цель и задачи исследования сформулированы автором совместно с научным руководителем. Самостоятельно проанализирована литература по теме диссертации, проведен патентно-информационный поиск. Диссертантом совместно с научным руководителем разработана схема исследования. Соискатель самостоятельно осуществил подбор и рандомизацию больных в группы, принимал непосредственное участие в обследовании участников исследования, в организации и проведении нейропсихологического, лабораторного и инструментального исследований. Статистическая обработка и анализ результатов клинических, нейрофизиологических,

нейровизуализационных и лабораторных исследований выполнен соискателем самостоятельно. Диссертантом самостоятельно написаны все разделы диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы автором совместно с научным руководителем. В научных работах, опубликованных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК, 2 из которых – ВАК ДНР, РИНЦ РФ, 2 – ВАК РФ, РИНЦ РФ, одна – без соавторов, 2 – ВАК ЛНР, РИНЦ РФ, 1 – без соавторов, 3 тезисов.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка использованной литературы. Работа содержит 25 таблиц и 11 рисунков. Список литературы включает 249 источников: 149 отечественных и 100 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный когортный характер. Обследованы 101 пациент (71 мужчина и 30 женщин), перенесших ЛЧМТ, которые находились на лечении в неврологических отделениях больницы МВД и Республиканской клинической больницы ЛНР (г. Луганск) за период с 2015 по 2020 годы, в возрасте 18-59 лет (средний возраст – $39,4 \pm 14,8$ года) и 30 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Среди пациентов 37 человек (36,6%) перенесли ушиб головного мозга лёгкой степени (31 мужчина и 6 женщин), 64 человека (63,4%) – сотрясение головного мозга (40 мужчин и 24 женщины). Критерием включения в исследование было наличие ЛЧМТ в анамнезе, эпилептических приступов, возникших спустя 7 дней и более после ЛЧМТ, длительность эпилептического припадка до 3-5 минут с наличием постприступного состояния до 24 часов. Критерии исключения: заболевания сердечно-сосудистой системы и ЦНС в

стадии декомпенсации. Все пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от возраста: I группу составили 61 обследуемый (60,4 %) в возрасте 18-44 лет (молодой возраст) и II группу – 40 человек (39,6%) в возрасте 45-59 лет (средний возраст, ВОЗ). Обследование пациентов проводили в двух периодах заболевания (Лихтерман Л.Б., 2015): промежуточном – 39 пациентов – 38,6% (15 человек из I группы и 24 человека из II группы) и отдалённом – 62 пациента – 61,4% (46 человек из I группы и 16 человек из II группы). Производственную травму перенесли 42 человека (42,5%), транспортную – 12 человек (11,9%), бытовую – 13 человек (12,9%), минно-взрывную – 22 человека (21,8%), спортивную – 11 человек (10,9%). По преимущественной локализации травмирующего воздействия: лобная область – 35 человек (34,7%), височная – 25 человек (24,8%), затылочная – 21 человек (20,7%), теменная – 7 человек (6,9%), диффузная – 13 человек (12,9%). Повторные ЛЧМТ перенесли 32 пострадавших (31,7%).

Сроки госпитализации в острый период ЧМТ (ретроспективный анализ) представлены на рисунке 1.

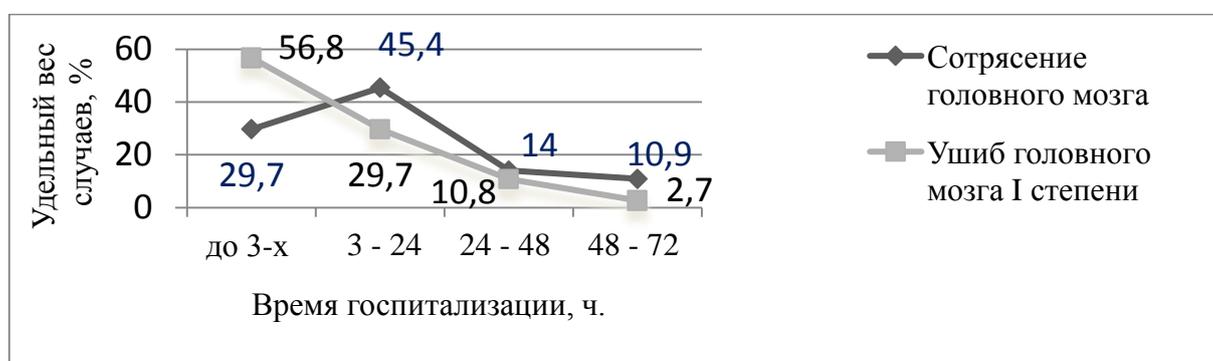


Рисунок 1 – Сроки госпитализации пациентов после ЛЧМТ

Были проанализированы факторы риска, способствующие манифестации ПЭС. Среди них мы выделили основные: повторные ЛЧМТ – 32 пациента (31,7%), наличие преморбидного фона в виде сногворения, скрежета зубами во сне, мигренозных головных болей, фебрильных судорог, синкопе – 28 обследуемых (27,7%); хроническая алкогольная интоксикация (15 случаев – 14,9%); отягощённая наследственность по эпилепсии (20 человек – 19,8%), переломы костей черепа – 19 человек (18,8%), несвоевременность или отсутствие

адекватного лечения в остром периоде заболевания (38,4%), стрессы (11,8%). У 41,4% пациентов эпилептических припадки развились в течение 6 месяцев после ЛЧМТ, в течение 1 года – у 79,8%, у 21,2% - через $3,0 \pm 1,7$ года.

Комиссией по этическим вопросам и биоэтике ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол №1 от 10.02.2021 г.) установлено, что все научные исследования с участием пациентов осуществлялись согласно биоэтических норм.

В процессе наблюдения использовали традиционные общеклинические и неврологические методы. Для оценки когнитивных функций были применены нейропсихологические тесты: Векслеровская шкала интеллекта для взрослых (WAIS), корректурная проба Бурдона, Висконсинский тест сортировки карт (WCST). Для объективизации психоэмоциональных расстройств использовалась методика ММРІ (Миннесотский многоаспектный личностный опросник). Исследование сенсо-моторных реакций, когнитивных функций и ММРІ проводилось с использованием программно-аппаратного комплекса «НС-Психотест». Объективизацию поструральной устойчивости проводили при помощи теста Тинетти. Качество жизни пациентов оценивали по опроснику EuroQol-5D-3L и по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI). Состояние биоэлектрической активности головного мозга оценивали с помощью электроэнцефалографического исследования, с топоселективным картированием головного мозга на 19-канальном аппаратном комплексе «DX-NT 32». Для оценки состояния внутримозговой гемодинамики было использовано ТКДС и ДС БЦА на ультразвуковой диагностической системе XARIO Toshiba, Япония. Оценку состояния ликворной системы головного мозга и мозговой ткани проводили с помощью МРТ и МСКТ головного мозга. МСКТ выполнялась на компьютерном томографе Asteion TSX-021B/4C фирмы Toshiba (Япония). МРТ проводилась на аппарате Hitachi Aperto 0.4T (Япония). С целью определения состояния энергетического обмена, определяли содержание АТФ и АДФ в плазме крови, используя метод ионообменной хроматографии. Анализ проводился на ионном анализаторе Shimadzu PIA-1000, Япония. Интенсивность ПОЛ

исследовали методом кинетических измерений хемолюминисценции плазмы крови, как спонтанной, так и индуцированной перекисью водорода. Регистрацию хемолюминисценции плазмы крови проводили на универсальном анализаторе для биохимического анализа «Флюорат-02-АБЛФ-Т» производства группы компаний Люмэкс, Санкт-Петербург. Статистический анализ полученных данных проводились с помощью программы Microsoft Excel 2016 и пакета статистического анализа Statistica 10. Сравнение количественных признаков проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при сравнении дискретных величин в системе четырёхпольных таблиц применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса [94]. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и ошибку репрезентативности в формате « $M \pm m$ ». Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Разница считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

У пациентов обеих групп определялся эпилептический синдром, который сочетался с общемозговыми симптомами, вегетативной дисрегуляцией, психоорганическим синдромом, когнитивной дисфункцией и неврологическим дефицитом. Доминировал астенический синдром (86,4% в I группе и 92,5% во II группе), головная боль (88% и 95%), головокружение (48% и 77,5%), ухудшение памяти и внимания (60,8% и 82,5%), нарушение сна (19,2% и 27,5%), невротические проявления (67,2% и 75%). Сумма баллов по опроснику Вейна для выявления признаков вегетативных изменений в I группе составляла $42,5 \pm 3,25$ балла, во II группе $51,34 \pm 4,7$ баллов, в контрольной группе $18,62 \pm 7,38$ баллов ($p < 0,001$). Все пациенты были условно распределены в 2 подгруппы в соответствии с имеющейся неврологической симптоматикой и данными ТКДС и ДС БЦА: I подгруппа – 40 пациентов – 39,6% (12 человек из I группы и 23 человека из II группы) с преимущественной недостаточностью кровообращения в каротидном бассейне; II подгруппа – 61 пациент – 60,4% (49 человек из I группы и 17 человек из II группы) с преимущественной дисциркуляцией в ВББ.

В I подгруппе наблюдалось следующее соотношение клинических синдромов: вегетативная дисрегуляция – 58% в I возрастной группе и 76,6% во II группе, психические дисфункции – 41,1% и 40,5%, ликворно-гипертензионный синдром – 15% и 25%, пирамидная недостаточность – 12,5% и 17,5%, экстрапирамидный синдром – 3% и 9%, сенсорные нарушения – 12,5% и 17,5%, нарушение функции черепных нервов – 37,6% и 48,2%. У пациентов II подгруппы более выраженным был ликворно-гипертензионный синдром – 30,4% и 48%, экстрапирамидный синдром – 17,6% и 27,2%, чаще встречалось нарушение функции черепных нервов – 70,4% и 95%; вегетативная дисрегуляция (64,2% и 88,5%) и сенсорные нарушения (11,2% и 19,2%) встречались примерно с такой же частотой, как в I подгруппе, реже встречались психические дисфункции – 23,1% и 35%, пирамидная недостаточность – 8% и 14,4%. В структуре эпилептического синдрома у обследуемых I подгруппы доминировали фокальные приступы – 52,5%, среди которых приступы с сохранённой осознанностью заняли 35%, приступы с нарушением осознанности – 5%, приступы с переходом в билатеральный тонико-клонический – 12,5%. Генерализованные моторные приступы составили 30%, среди которых преобладали тонико-клонические (15%) и атонические припадки (10%). На долю абсансов пришлось 17,5%. У пациентов II подгруппы преобладали также фокальные приступы – 47,6%, среди которых приступы с сохранённой осознанностью заняли 29,5%, приступы с нарушением осознанности – 6,6%, приступы с переходом в билатеральный тонико-клонический – 11,5%. Увеличилась доля генерализованных моторных приступов до 34,4% и абсансов до 18%.

Характеризуя частоту эпилептических припадков у пациентов обеих групп, использовались термины условной компенсации и декомпенсации ПЭС. Наличие частых эпилептических припадков, не смотря на приём антиконвульсантов, характеризовало состояние декомпенсации. В стадии декомпенсации наблюдались 59 человек – 58,42% (32 пациента I возрастной группы, 27 пациентов II группы), в стадии компенсации – 42 человека – 41,58% (29 пациентов I группы, 13 пациентов II группы).

В обеих группах наблюдалось нарушение постурального баланса. При оценке по шкале Тинетти, в I группе нарушения равновесия - на $27,66 \pm 2,4\%$, нарушение инициации ходьбы - на $2,97 \pm 0,7\%$, общий бал был ниже на $19,9 \pm 1,8\%$, во II группе, соответственно, на $31,2 \pm 3,3\%$, $14,85 \pm 1,2\%$ и $21,5 \pm 2,1\%$ относительно контроля ($14,1 \pm 1,8$ балла, $10,1 \pm 1,7$ балла, $25,1 \pm 2,2$ балла, $p < 0,05$). Нами были проанализированы когнитивные функции пациентов. Показатели нейродинамики в тесте Векслера, соответственно группам исследования, были ниже на $20,2 \pm 2,5\%$ и $33,3 \pm 4,3\%$ относительно контроля ($9,9 \pm 1,7$ балла, $p < 0,05$), смысловая память - на $4,6 \pm 0,6\%$ и $10 \pm 1,3\%$ относительно контроля ($13,0 \pm 2,0$ баллов, $p < 0,05$), зрительная память - на $6,33 \pm 0,5\%$ и $13,92 \pm 1,8\%$ относительно контроля ($7,9 \pm 1,1$ балла, $p < 0,05$), арифметический субтест - на $9,16 \pm 4,8\%$ и $32,8 \pm 5,2\%$ относительно контроля ($13,1 \pm 2,3$ балла, $p < 0,05$), Висконсинский тест: выполненные категории - на $31,1 \pm 4,9\%$ и $33,33 \pm 6,3\%$ относительно контроля ($4,5 \pm 1,5$, $p < 0,05$), perseverативные ошибки - на $14,89 \pm 6,8\%$ и $20,9 \pm 7,1\%$ относительно контроля ($28,2 \pm 3,9$, $p < 0,05$), общее число ошибок - на $21,12 \pm 9,3\%$ и $42,63 \pm 11,0\%$ относительно контроля ($25,1 \pm 6,8$, $p < 0,05$), проба Бурдона - скоростные показатели - $15,83 \pm 0,5\%$ и $30,5 \pm 0,1\%$ относительно контроля ($29,05 \pm 0,1$ строк, $p < 0,05$), концентрация внимания - на $80,95 \pm 12,4\%$ и $152,38 \pm 24,1\%$ относительно контроля ($2,1 \pm 0,1$ ошибок, $p < 0,05$). В обеих группах имело место статически значимое ухудшение показателей нейродинамических функций, смысловой и зрительной памяти, показателей речевой активности, абстрактного мышления, устойчивости, концентрации и переключаемости внимания, более выраженное во II группе. Время простой зрительно-моторной реакции в I группе было увеличено на $35 \pm 0,3\%$, во II группе - на $55 \pm 0,4\%$ относительно контроля ($0,20 \pm 0,04$ сек., $p < 0,05$), время сложной зрительно-моторной реакции - на $25 \pm 0,2\%$ и $37,5 \pm 0,5\%$ относительно контроля ($0,48 \pm 0,02$ сек., $p < 0,05$), время простой аудиомоторной реакции - на $11,54 \pm 0,1\%$ и $53,85 \pm 0,2\%$ относительно контроля ($0,26 \pm 0,03$ сек., $p < 0,05$), время сложной аудиомоторной реакции - на $50 \pm 2,1\%$ и $63,33 \pm 4,3\%$ относительно контроля ($0,30 \pm 0,5$ сек., $p < 0,05$).

Представляет интерес последовательность восстановления неврологических нарушений у пациентов I подгруппы после эпилептических припадков. В более ранние сроки ($1,5 \pm 1,0$ часа) восстанавливались общемозговые проявления, пирамидная недостаточность, парезы мимической мускулатуры, к концу I суток нивелировали сенсорные и вегетативные расстройства. У пациентов II подгруппы в более ранние сроки (через $3,0 \pm 1,2$ часа) восстанавливались двигательные, кохлеарные и зрительные нарушения. В более поздние сроки ($24,1 \pm 11,5$ часа) нивелировали вестибулярные, вегетативные и сенсорные нарушения.

Анализ ЭЭГ у пациентов I группы позволил распределить основные типы ЭЭГ следующим образом: I тип, визуально не измененный, в промежуточном периоде ЛЧМТ встречался в 7,1% случаев и в отдаленном – в 9,7% случаев; II тип, плоский, наблюдался у 30,8% и у 32,1%; III тип, полиритмичный, регистрировался у 46,5% и 43,2%; IV тип, билатерально-синхронная пароксизмальная активность выявлена, соответственно, у 15,6% и 15% пациентов. Анализ ЭЭГ у пострадавших II группы позволил также выделить основные типы ЭЭГ: I тип, регистрировался у 7,1% пациентов в промежуточном периоде и в 7,9% наблюдениях в отдаленном периоде ЛЧМТ; II тип, плоский, соответственно в 34,6% и 30,7% случаях; III тип, полиритмичный, - 45,4% и 47,3% исследований и IV тип, билатерально-синхронной пароксизмальной активности, отмечался у 12,9% и 14,1% пациентов. В обеих группах преобладали II и III типы ЭЭГ, указывающие на наличие диффузного мелкоочагового процесса, способствовавшего формированию эпилептических локусов.

При нейровизуализации головного мозга были оценены морфоструктурные изменения в промежуточном и отдалённом периодах ЛЧМТ. У пациентов обеих возрастных групп в промежуточном периоде преобладало нерезкое увеличение размеров ликворных пространств, преимущественно конвекситальных ($20 \pm 1,1$ мм и $22,4 \pm 1,3$ мм, относительно контроля $18,1 \pm 1,4$ мм, $p < 0,05$), имеющее диффузный или регионарный характер, увеличение размеров боковых желудочков было статистически не достоверным, отмечалось увеличение размеров III желудочка ($5,7 \pm 0,8$ мм и $6,4 \pm 0,5$ мм, относительно контроля $4,3 \pm 1,4$ мм, $p < 0,05$), уменьшение

плотности мозговой ткани наблюдалось в основном в сером веществе и было незначительным (на $2,9\pm 3,4\%$ и $3,4\pm 4,5\%$, относительно контроля, $p>0,05$). Выявленные изменения были систематизированы в следующие группы: I – в 13% исследований обнаружены очаги пониженной плотности мозгового вещества, нередко в структурах ЛРК и прилежащих к боковым желудочкам отделах; II – в 2,6% наблюдений обнаружены очаги повышенной плотности мозгового вещества, также наиболее выраженные в структурах ЛРК; III – в 2,6% исследований определялись смешанные очаги измененной плотности; IV – в 54,6% случаев обнаружена гидроцефалия (наружная-26%, смешанная – 10,4%, открытая внутренняя – 15,6%, окклюзионная гидроцефалия – 2,6%); VI – в 33,8% случаев – вариант нормы. В отдалённом периоде ЛЧМТ преобладали рубцово-атрофические и пролиферативные изменения в мозговой ткани и ликворной системе, увеличилась доля пациентов с внутренней гидроцефалией: конвекситальные субарахноидальные пространства – $24\pm 1,2$ мм и $26\pm 1,3$ мм, относительно контроля $18,1\pm 1,4$ мм, $p<0,05$; III желудочек – $8,2\pm 0,8$ мм и $9,4\pm 0,5$ мм, относительно контроля $4,3\pm 1,4$ мм, $p<0,01$; ширина передних рогов боковых желудочков – $9,4\pm 0,3$ мм и $11\pm 0,2$ мм, относительно контроля $7,2\pm 1,5$ мм, $p<0,05$, за исключение уменьшения размеров дорсомедиальных ядер зрительных бугров ($4,2\pm 0,8$ мм и $4,1\pm 0,3$ мм, относительно контроля $7\pm 1,1$ мм, $p<0,05$). Выделены следующие типы морфологических изменений: I – у 11,4% пациентов – очаги пониженной плотности; II – у 5,7% - очаги повышенной плотности; III – у 1,9% - очаги смешанной плотности; IV – у 74,1% пациентов – гидроцефалия (в 29,6% случаев – наружная, 21,7% - внутренняя открытая, 19% - смешанная; 3,8% - окклюзионная); V – у 7,9% - уменьшение размеров желудочковой системы с атрофически-рубцовыми изменениями, склонностью к кистообразованию; VI – у 18% - вариант нормы. Несмотря на легкую степень тяжести ЧМТ, в головном мозге присутствовали стойкие морфологические и ликвородинамические изменения, которые могут инициировать прогрессивное течение ПЭС.

Состояние мозговой гемодинамики после перенесенной ЧМТ является одним из факторов, влияющих на метаболизм мозговой ткани (Коршняк В.А.,

2012, Khalenkow D., 2018). При исследовании линейной скорости кровотока (ЛСК), средние значения при компенсации ПЭС достоверно не отличались от показателей контрольной группы. У лиц с частыми эпилептическими припадками, которые рассматривались как состояние декомпенсации, средние значения ЛСК были повышенными. Так, ЛСК в ВСА была увеличена, соответственно группам наблюдения, до $39,5 \pm 9,1$ см/сек. и $39,8 \pm 12,3$ см/сек. относительно контроля ($37,8 \pm 6,4$ см/сек., $p < 0,05$), в ПМА – до $49,4 \pm 12,1$ см/сек. и $50,2 \pm 12,5$ см/сек. относительно контроля ($46,7 \pm 13,1$ см/сек., $p < 0,05$), в СМА – до $58,9 \pm 7,6$ см/сек. и $59,9 \pm 8,9$ см/сек. относительно контроля ($58,5 \pm 8,6$ см/сек., $p < 0,05$), в ЗМА – до $36,1 \pm 15,2$ см/сек. и $36,9 \pm 16,3$ см/сек. относительно контроля ($34,6 \pm 7,8$ см/сек., $p < 0,05$), в ПА – до $36,6 \pm 9,6$ см/сек. и $37,9 \pm 10,7$ см/сек. относительно контроля ($34,6 \pm 7,7$ см/сек., $p < 0,05$), в ОА – до $37,4 \pm 8,8$ см/сек. и $37,8 \pm 9,8$ см/сек. относительно контроля ($36,4 \pm 6,4$ см/сек., $p < 0,05$). Также было установлено, что при компенсации у пациентов обеих групп асимметрия ЛСК в контрлатеральных артериях мозга встречалась редко и составила те же значения, что и в контрольной группе (10,0-15,0%). При клинической декомпенсации у 49 больных (83,1% от всех декомпенсированных пациентов) имела место асимметрия ЛСК более 20%. При исследовании индекса пульсации (ИП), было зарегистрировано его увеличение во всех сосудистых бассейнах у пациентов с ПЭС. Максимально ИП был увеличен в ПМА – до $1,24 \pm 0,12$ и $1,44 \pm 0,19$, соответственно группам наблюдения, относительно контроля ($0,86 \pm 0,20$, $p < 0,05$). При компенсации показатели ЛСК в базальной вене Розенталя увеличились на $5,88 \pm 1,4\%$, при декомпенсации увеличение ЛСК было более значимым – $32,6 \pm 4,7\%$ относительно контроля ($18,7 \pm 3,4$ см/сек., $p < 0,05$), значения были практически одинаковыми в обеих возрастных группах. ЛСК в прямом синусе у пациентов при компенсации процесса возросла на $2,49 \pm 0,8\%$ в I группе и на $4,9 \pm 1,1\%$ во II группе, при декомпенсации увеличение было более выраженным – на $30,39 \pm 5,8\%$ и на $34,31 \pm 5,3\%$ относительно контроля ($20,4 \pm 2,9$ см/сек., $p < 0,05$).

Для оценки энергетического обмена определялось содержание в плазме крови АТФ, АДФ и соотношение их концентраций (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели окислительного фосфорилирования при ПЭС, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Группы обследованных		
	Декомпенсация, n=59	Компенсация, n=42	Контроль, n=30
Содержание АДФ, мкS/см	89,9±8,4/89,1±8,1 p<0,05/ p1<0,05	118,8±7,1/116,8±6,4 p<0,05/ p1<0,05	110,1±7,4
Содержание АТФ, мкS/см	391,1±11,4/381,1±11,1 p<0,01/ p1 <0,01	535,1±12,1/530,1±11,9 p<0,05/ p1<0,05	625,1±10,1
Индекс АДФ/АТФ	0,23/0,24 p<0,05/ p1 <0,05	0,21/0,22 p<0,05/ p1<0,05	0,18
Примечание - в числителе – показатели пациентов 18-44 лет, в знаменателе – показатели обследуемых старше 44 лет, p – достоверность различий по отношению к контролю, p1 – достоверность различий между группами компенсации и декомпенсации			

При декомпенсации заболевания определялось значительное угнетение ОФ, которое проявилось снижением содержания АДФ и АТФ, увеличением индекса АДФ/АТФ. В подобной ситуации нарушается энергообеспечение мембран нейронов, в результате чего усиливается их деполяризация и создаются предпосылки для формирования эпилептических локусов. При компенсации ПЭС коэффициент корреляции Спирмена между содержанием АТФ и ИП, соответственно группам пациентов, составил $r=-0,408$, $r=-0,435$; $p<0,05$. При декомпенсации снижение содержания АТФ в плазме и повышение величин ИП коррелируют в виде следующих коэффициентов: $r=-0,630$; $r=-0,650$; $p<0,05$; а снижение содержания АДФ и повышение величины ИП, соответственно, $r=-0,635$; $r=-0,640$; $p<0,05$. Выявленные изменения свидетельствует о том, что декомпенсация заболевания приводит к ухудшению мозговой гемодинамики и изменению механизмов энергетического обеспечения головного мозга.

Состояние ПОЛ является одним из важных показателей мембранного потенциала, определяющего готовность к судорожному разряду в головном мозге (Лавин Е.А., 2009). Биохемилюминисценция (БХЛ) сопровождает ПОЛ и несет количественную информацию об этом процессе. Состояние БХЛ плазмы крови у пациентов с ПЭС, зависело от степени компенсации. При компенсации

собственная БХЛ плазмы крови увеличивалась на $36,38 \pm 0,3\%$, при декомпенсации – на $68,18 \pm 0,7\%$ относительно контроля ($2,2 \pm 0,2$ квант/с, $p < 0,05$), индуцированная БХЛ - на $32,13 \pm 2,1\%$ и на $60,79 \pm 4,3\%$ относительно контроля ($121,4 \pm 14,1$ квант/с, $p < 0,05$). Отмечена зависимость БХЛ от преимущественно страдающего сосудистого бассейна и возраста пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели БХЛ плазмы крови при ПЭС, квант/с ($M \pm m$)

Сосудистый бассейн	Собственное свечение		БХЛ индуцированное			
			Максимум вспышки		Сумма за 3 минуты	
	I группа n=61	II группа n=40	I группа n=61	II группа n=40	I группа n=61	II группа n=40
Каротидный	$2,4 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$124,1 \pm 10,0$	$127,4 \pm 13,1$	$12704 \pm 1112,8^*$	16839 ± 1004
	$2,8 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	$128,1 \pm 1,4$	$134,4 \pm 14,5$	$12318 \pm 1130,1^*$	17995 ± 1019
ВББ	$3,0 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3$	$160,1 \pm 5,5^*$	$190,6 \pm 10,1$	$13554 \pm 1334^*$	18401 ± 1006
	$3,8 \pm 0,3^*$	$4,1 \pm 0,4^*$	$170,7 \pm 8,5^*$	$199,9 \pm 12,4^*$	$14150 \pm 1558^*$	18599 ± 1015
Контроль	$2,2 \pm 0,2$	-/-	$120,4 \pm 14,1$	-/-	$8990 \pm 989,3$	-/-

Примечание - в числителе – показатели в промежуточном периоде ЛЧМТ, в знаменателе – показатели в отдалённом периоде ЛЧМТ; * - статистически достоверно по отношению к контролю при $p < 0,05$.

Интенсивность БХЛ плазмы крови оказалась повышенной в сравнении с контролем у всех пациентов с ПЭС, однако более высокими были значения при преимущественной недостаточности кровообращения в ВББ, особенно у лиц старшей возрастной группы в отдалённом периоде ЛЧМТ. При проведении корреляционного анализа, выявлена положительная зависимость между интенсивностью спонтанной БХЛ и величиной пульсационного индекса артерий мозга ($r=0,690$; $r=0,681$, соответственно группам обследуемых, $p < 0,05$) при декомпенсации заболевания. Была также установлена обратная корреляционная связь между интенсивностью собственной БХЛ и содержанием АТФ в плазме крови у пациентов с ПЭС. При компенсации патологического процесса коэффициент корреляции Спирмена составил $r=-0,525$; $r=-0,567$, $p < 0,01$. При декомпенсации корреляционная связь была более выраженной и составила $r=-$

0,734; $r=-0,876$, $p<0,01$. Данный анализ показывает наличие тесной обратной корреляционной связи между угнетением ОФ и активацией ПОЛ у пациентов с ПЭС, которая усиливается при прогрессировании патологического процесса и может способствовать формированию эпилептогенного фокуса.

Лечение ПЭС должно быть комплексным, с использованием вазоактивных, антиоксидантных, мембраностабилизирующих, нейромедиаторных препаратов. Препарат кортексин оказывает тканеспецифичное воздействие на кору головного мозга, уменьшает токсические действия нейротропных субстанций, повышает когнитивные способности, оказывает противосудорожное, антиоксидантное и церебропротекторное действие (Аниол В.А., 2011, Калинин В.В., 2009, Прокаева, Т.А., 2012). Антиэпилептический препарат топамакс (топирамат), воздействует на различные механизмы эпилептогенеза, минимально влияет на когнитивные функции и может применяться для базовой монотерапии парциальных и генерализованных эпилептических приступов (Совет экспертов Российской противоэпилептической лиги, 2011, Рудакова И.Г., 2012, Карлов В.А. и соавт., 2012, Оруджев Н.Я., 2013, Холин А.А. и соавт., 2014, G.J. Li и соавт., 2014, S.J Nolan и соавт., 2016). Лечение, с включением кортексина и топамакса было проведено 71 пациенту основной группы, наряду с традиционной терапией (противоэпилептические, седативные, вазоактивные препараты). Контрольную группу составляли 30 пациентов с последствиями ЛЧМТ в виде ПЭС, которые принимали только традиционную терапию в сочетании с другими антиконвульсантами (вальпроаты, ламотриджин, карбомазепин, кеппра). При назначении топамакса впервые, лечение начинали с 25-50 мг на ночь в течение недели, с последующим повышением дозы до 200 мг в сутки, в два приёма. В случае, когда пациенты уже принимали топамакс ранее, его суточная доза была 200-400 мг. Кортексин назначали внутримышечно в дозе 10 мг ежедневно в течение 10 суток. На фоне лечения выявлено достоверное улучшение (в сравнении с контролем, $p<0,05$) у пациентов основной группы показателей устойчивости, концентрации и переключаемости внимания. Так, показатели теста Векслера в субтесте «кодирование» после лечения улучшились в сравнении с контролем на 20,99%,

зрительная память – на 11,39%, арифметический субтест – на 8,4%, речевая активность – на 15,61%, общее число ошибок в Висконсинском тесте стало меньшим относительно контроля на 24,53%. У пациентов основной группы наблюдалось более значимое (относительно контроля, $p < 0,05$) улучшение постурального баланса (на 31,91%). По окончании лечения у пациентов обеих групп регистрировалось улучшение частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ, зональности и индексов основных ритмов, нормализация формы и модальности α -ритма, уменьшение выраженности очаговых и диффузных пароксизмальных изменений почти в 4,7 раза в основной группе и в 2,3 раза в контрольной. Отмечено уменьшение выраженности психопатологических проявлений (50,0% в основной группе и 21,0% в контрольной), астенического синдрома – 85,0% случаев и – 52,0%, цефалгии – 75% и 48,6%. На фоне проведенной терапии регистрировалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей мозговой гемодинамики (ЛСК и ИП) у пациентов основной группы, соответственно на $21,7 \pm 3,7\%$ и $27,3 \pm 5,4\%$ в сравнении с контрольной группой. У пациентов основной группы увеличилась концентрация АТФ в сыворотке крови на $27 \pm 3,2\%$, снизилась БХЛ собственная на $43 \pm 4,7\%$, индуцированная на $41,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$). У обследуемых пациентов обеих групп отмечалось повышение качества жизни на основании данных опросника EuroQol-5D-3L. У 88,4% больных основной группы общий тестовый показатель качества жизни улучшился с $7 \pm 0,16$ до $5 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$). Аналогичные показатели в контрольной группе также несколько улучшились, однако не были достоверны. По шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) у $25,5 \pm 4,1\%$ пациентов основной группы и у $21,7 \pm 2,1\%$ обследуемых контрольной отмечалось заметное улучшение состояния; умеренное улучшение, соответственно группам, у $41,4 \pm 3,1\%$ и $14,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$) пациентов и минимальное улучшение – в $17,2 \pm 2,1\%$ и $25,5 \pm 4,1\%$ наблюдений. Общее состояние не изменилось после лечения у $10,1 \pm 2,4\%$ и $32,2 \pm 3,8\%$ человек. Полученные результаты свидетельствуют в целом, что включение в комплексное

лечение пациентов с ПЭС комбинации топамакса с кортексином, способствует статистически значимой стабилизации патологического процесса.

Заключение

Полученные нами результаты клинических, лабораторных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований подтверждают актуальность данной диссертации и позволяют дать теоретическое обоснование и новое решение проблемы разработки клинико-диагностических критериев развития ПЭС у пациентов, перенесших ЛЧМТ, а включение комбинации препаратов кортексина и топамакса в комплексную терапию считать эффективным, что позволяет усовершенствовать лечение данного заболевания.

Выводы

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и новый подход к решению научной и практической задачи – повышение эффективности диагностики и лечения ПЭС у лиц, перенесших ЛЧМТ, с учётом клинических, нейрофизиологических, биохимических, нейровизуализационных, ультразвукографических данных и применением комбинации препаратов кортексина и топамакса.

1. На клинику и течение ПЭС оказывает влияние локализация травмирующего воздействия, условия травмирования, возраст пострадавших, качество и своевременность медицинской помощи в остром периоде ЛЧМТ. В развитии ПЭС важную роль оказывают следующие факторы риска: отягощенный преморбидный фон (27,7%), экзогенные интоксикации (14,9%), отягощенная наследственность по эпилепсии (19,8%), повторные ЛЧМТ (31,7%), переломы костей черепа (18,8%). На прогрессивность заболевания влияет коморбидная патология, ухудшающая мозговую гемодинамику (72,3%). Особенности клинических проявлений ПЭС являются: полиморфизм припадков, сопутствующие признаки хронической церебро-васкулярной недостаточности, различная последовательность восстановления дефицитарных расстройств в постиктальном периоде, сочетание с вегетативной дисрегуляцией, нарастающие когнитивные и психоэмоциональные нарушения.

2. Нарушения мозговой гемодинамики при ПЭС проявляются вазоспазмом в каротидном (39,6%) и вертебро-базилярном (60,4%) бассейнах, менее выраженным при бессудорожных приступах, повышением ИП магистральных сосудов ($67,44 \pm 6,3\%$), асимметрией ЛСК в контрлатеральных сосудах (83,1% случаев), затруднением венозного оттока из полости черепа ($34,4 \pm 9,5\%$), которые более выражены у пациентов в возрасте старше 44 лет. Изменение биоэлектрической активности мозга при ПЭС проявляются снижением индекса α -активности (47,0%), дезорганизацией основных ритмов (41,0%), появлением асимметричной патологической медленной активности, острых волн, типичных эпилептиформных комплексов (29,0%); указанные изменения в большинстве случаев формируются в сроке 2-6 месяцев после ЛЧМТ.

3. При декомпенсации ПЭС, определяется значительное угнетение окислительного фосфорилирования, которое проявляется снижением концентрации АТФ на $37,44 \pm 1,76\%$, АДФ на $19,09 \pm 7,36\%$ и увеличением индекса АДФ/АТФ до 0,24 (контроль 0,18, $p < 0,05$). При ПЭС происходит активация ПОЛ и усиление интенсивности БХЛ: при компенсации на $36,36 \pm 4,22\%$, при декомпенсации – на $68,2 \pm 7,41\%$. Установлены статистически значимые связи между состоянием окислительного фосфорилирования, показателями мозговой гемодинамики, активностью ПОЛ. Активация ПОЛ приводит к прогрессированию гемодинамических нарушений и торможению энергетического метаболизма.

4. У пациентов с ПЭС имеют место стойкие морфоструктурные изменения в головном мозге в виде открытой наружной, внутренней или смешанной гидроцефалии (63,37%), реже – окклюзионной гидроцефалии (2,97%), множественных или единичных разной интенсивности мелких очагов (38,6%) корково-подкорковой локализации, рубцово-атрофических изменений (4,95%).

5. Комплексное лечение пациентов с ПЭС должно включать в себя, наряду с вазоактивной, дегидратационной и симптоматической терапией, кортексин в сочетании с топамаксом. Рекомендованное лечение способствует улучшению когнитивных функций (на $62,03 \pm 3,8\%$), уменьшению координаторных нарушений (на 31,8%), выраженности вегетативной дисфункции ($39,41 \pm 2,9\%$), регрессу

психопатологических проявлений (на 50%) и неврологического дефицита (70,5%). В результате применения данных препаратов увеличилась концентрация АТФ в сыворотке крови (на $27 \pm 3,2\%$), уменьшилась активность ПОЛ (на $43 \pm 4,7\%$), улучшились показатели церебральной гемодинамики (ЛСК и ИП) на $21,7 \pm 3,7\%$ и $27,3 \pm 5,4\%$ и биоэлектрической активности головного мозга (50%), ремиссия припадков составила $17,0 \pm 10,8$ недель.

Практические рекомендации

1. Комплексное обследование пациентов, перенесших ЛЧМТ, в промежуточном и отдалённом периодах предусматривает проведение клинических, нейровизуализационных, биохимических и нейрофизиологических обследований, характеризующих состояние ликворной системы, электрогенеза головного мозга, церебральной гемодинамики, окислительного фосфорилирования и ПОЛ. Рекомендованный объем исследований позволяет более дифференцированно оценить вариант клинического течения, прогнозировать развитие ПЭС, его исход.

2. Рекомендуется целенаправленно выявлять факторы риска и преморбидные состояния, способствующие развитию ПЭС у пациентов, перенесших ЛЧМТ, с целью формирования группы повышенного риска, осуществлять их динамическое наблюдение с проведением МРТ/МСКТ головного мозга, ЭЭГ, ТКДС и ДС БЦА, исследованием показателей окислительного фосфорилирования (АТФ, АДФ) и активности ПОЛ (БХЛ), назначением нейрометаболической, вазоактивной, антиоксидантной терапии, коррекцией коморбидной патологии, ухудшающей мозговую гемодинамику.

3. Разработанные критерии прогнозирования исходов ПЭС, которые включают: возраст, оценку преморбидных состояний и коморбидной патологии, показателей мозговой гемодинамики, окислительного фосфорилирования и ПОЛ, время восстановления постиктальных неврологических расстройств рекомендовано использовать в практике врачей невропатологов.

4. Лечение ПЭС должно быть комплексным, направленным на нормализацию вегетативных, гемо-ликвородинамических, метаболических

посттравматических изменений, сочетаться с приёмом антиэпилептических средств, целесообразна комбинация препаратов кортексина и топамакса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении последующих исследований, направленных на поиск маркеров, позволяющих судить о прогрессивном характере последствий ЧМТ и возможном развитии ПЭС. Представляет интерес изучение связи между перинатальным поражением ЦНС и риском возникновения ПЭС. Интересным является изучение связи нарушений гемодинамики в ВББ с активностью эпилептической и антиэпилептической систем. Представляет научный интерес дальнейшее изучение лекарственных препаратов с антиоксидантным, метаболическим, нейропротекторным и вазоактивным действием с целью применения их на этапе профилактики развития посттравматических осложнений. Интересным является изучение возможностей кортексина для профилактики трансформации постиктальных изменений головного мозга в лакунарные инфаркты, профилактики повторных эпилептических приступов. Актуальна адаптация использованных в работе методов диагностики, лечения и выявленных факторов риска в реабилитационные программы пациентов с перенесенными ЧМТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, ЛНР

1. Мироненко Т.В. Показатели мозговой гемодинамики у лиц с поздним эпилептическим синдромом после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы [Текст] / Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, Ю.А. Громченко, А.В. Панкратова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т.29, № 3. – С. 233-238. *(Диссертант выполнил клиническое обследование, провёл анализ показателей мозговой гемодинамики, оформил статью).*

2. Синявский В.В. Головокружение при последствиях лёгких черепно-мозговых травм (клинико-диагностические характеристики) [Текст] / В.В. Синявский, Е.А. Круть // Университетская клиника. – 2021. - № 1 (38). – С. 39-45.

(Диссертант провёл клинико-диагностическое обследование, анализ показателей стабиллометрии, написал и оформил статью).

3. Мироненко Т.В. Клинико-нейрофизиологические сопоставления при позднем эпилептическом синдроме у пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы [Текст] / Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, А.П. Сидоренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. - № 5 (155). – С. 92-102. *(Диссертант выполнил клиническое обследование, анализ показателей инструментального обследования, оформил статью).*

4. Синявский В.В. Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора [Текст] / В.В. Синявский // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. - № 4 (160).- С. 117-126.

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ

5. Синявский В.В. Оптимизация методов коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической эпилепсией [Текст] / В.В. Синявский // Consilium medicum. – 2020. – Т. 22, № 9. – С. 23-27.

6. Мироненко Т.В. Отдельные показатели энергетического и липидного метаболизма у пациентов с посттравматическим эпилептическим синдромом [Текст] / Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, А.Ю. Пустовой, О.А. Пустовая // Таврический журнал психиатрии. – 2020. – Т. 24, № 1 (90). – С. 25-34. *(Диссертант выполнил клиническое обследование и анализ лабораторных исследований, оформил статью).*

Тезисы

7. Мироненко Т.В. Оптимизация методов реабилитации пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы [Текст] / Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, О.А. Пустовая // Актуальные проблемы неврологии. Практическая кардиоангионеврология: сборник трудов XIII научно-практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием. Сыктывкар, 26-27 марта 2020. – Сыктывкар, 2020. - С. 81-83. *(Диссертант выполнил анализ данных, подготовил тезисы к публикации).*

8. Мироненко Т.В. Синдром вегетативной дисфункции у пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы [Текст] / Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, С.А. Федорковский // XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием): сборник тезисов. Приложение к журналу Терапия. Москва, 18-20.11. 2020. – М., 2020. – С. 56-57. *(Диссертант провёл информационный поиск, анализ данных, подготовил тезисы к публикации).*

9. Синявский В.В. Оптимизация патогенетического лечения посттравматической эпилепсии [Текст] / Актуальные проблемы неврологии. Практическая кардиоангионеврология: сборник трудов XIV научно-практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием. Сыктывкар, 1-2 апреля 2021 г. Сыктывкар. – Сыктывкар, 2021. – С.83-85.

АННОТАЦИЯ

В.В. Синявский. Клинико-диагностическая характеристика и лечение позднего эпилептического синдрома у лиц, перенесших лёгкую черепно-мозговую травму. Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни. – ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Донецк, 2021.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи в области неврологии – разработке клинико-диагностических критериев позднего эпилептического синдрома (ПЭС) после лёгких черепно-мозговых травм (ЛЧМТ) на основании анализа триггерных факторов, показателей мозговой гемодинамики, биоэлектрической активности, морфоструктурных изменений головного мозга, показателей энергетического и липидного метаболизма, оптимизации медикаментозной коррекции ПЭС с включением комбинации кортексина и топамакса. В работе проведен анализ клинико-неврологических, инструментальных и лабораторных данных 101 пациента с ПЭС после ЛЧМТ. Выявлена зависимость течения ПЭС от преморбидных факторов и коморбидных состояний. Установлены особенности клиники, показателей мозговой гемодинамики, электрогенеза, структурных изменений головного мозга в

зависимости от возраста и периода ЛЧМТ. Установлено, что при декомпенсации ПЭС происходит угнетение окислительного фосфорилирования и активация перекисного окисления липидов. Получены данные об эффективности комбинации кортексина с топамаксом при лечении пациентов с ПЭС, их способности улучшать показатели энергетического и липидного метаболизма, церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга, вызывать регресс неврологического и когнитивного дефицита, ремиссию эпилептических припадков. Результаты работы позволяют конкретизировать патогенетическое значение особенностей биохимических, гемодинамических, морфоструктурных изменений при ПЭС, обосновать дополнительные критерии ранней диагностики и возможного прогрессирования ПЭС. Включение в схему лечения комбинации препаратов кортексина и топамакса будет способствовать более эффективному лечению пациентов с ПЭС.

Ключевые слова: лёгкая черепно-мозговая травма, поздний эпилептический синдром, церебральная гемодинамика, метаболизм, кортексин, топамакс.

ABSTRACT

V.V. Sinyavsky. Clinical and diagnostic characteristics and treatment of late epileptic syndrome in persons with mild traumatic brain injury. Manuscript. Thesis for degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 – neurology. – SEI HPE DONNMU NAMED AFTER M. Gorky, Donetsk. 2021. The research is devoted to solving an actual scientific problem in the field of neurology – the development of clinical and diagnostic criteria for the development of late epileptic syndrome (LES) after mild traumatic brain injuries (MTBI) based on the analysis of trigger factors, the main indicators of cerebral hemodynamics, bioelectrical activity, morphostructural changes in the brain, indicators of energy and lipid metabolism and optimization of medical correction of LES with the inclusion of a combination of cortexin and topamax. The paper analyzes the clinical, neurological, instrumental and laboratory data of 101 patients with LES after MTBI. The results of the work make it possible to concretize the pathogenetic significance of the features of biochemical, hemodynamic,

morphostructural changes in LES, to substantiate additional criteria for early diagnosis and possible progression of late epileptic syndrome, prevention of its occurrence. The inclusion of a combination of Cortexin and Topamax in the treatment regimen will contribute to more effective treatment of patients with LES.

Key words: mild traumatic brain injury, late epileptic syndrome, cerebral hemodynamics, metabolism, Cortexin, Topamax.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ	- аденозиндифосфат
АТФ	- аденозинтрифосфат
БХЛ	- биохемилюминисценция
ВББ	- вертебро-базиллярный бассейн
ДС БЦА	- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ЗМА	- задняя мозговая артерия
ИП	- индекс пульсации
ЛЧМТ	- лёгкая черепно-мозговая травма
МВТ	- минно-взрывная травма
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МСКТ	- мультисрезовая компьютерная томография
ОА	- основная артерия
ОСА	- общая сонная артерия
ОФ	- окислительное фосфорилирование
ВСА	- внутренняя сонная артерия
ПА	- позвоночная артерия
ПМА	- передняя мозговая артерия
ПЭ	- посттравматическая эпилепсия
ПЭС	- поздний эпилептический синдром
СМА	- средняя мозговая артерия
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ТКДС	- транскраниальное дуплексное сканирование