

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

На правах рукописи

СИНЯВСКИЙ ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ

УДК 616.853-036-07:616.831-001

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

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

*Экземпляр идентичен всем, суще-
ствующим у Учёного секретаря
Диссовета Д 01.026.06
Коценко Ю.И.*

доктор медицинских наук, профессор
Мироненко Татьяна Васильевна

Донецк - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ: ПАТО- ГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Современные представления о патогенезе последствий черепно- мозговой травмы.....	15
1.2. Классификация черепно-мозговой травмы и ее последствий.....	23
1.3. Диагностика и лечение последствий черепно-мозговой травмы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.....	38
2.2. Методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРО- ВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОЗД- НИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЛЧМТ.....	57
3.1. Клиническая характеристика пациентов с поздним эпилептичес- ким синдромом	57
3.2. Нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика пациентов с поздним эпилептическим синдромом.....	71
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНЕР- ГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ПОЗНИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЛЧМТ.....	81
4.1. Состояние внутримозговой гемодинамики у пациентов с поздним эпилептическим синдромом.....	81
4.2. Показатели окислительного фосфорилирования у пациентов с поздним эпилептическим синдромом.....	86

4.3. Состояние перекисного окисления липидов у пациентов с поздним эпилептическим синдромом.....	90
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗД- НИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования. Закрытые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости, определяя значительные экономические потери в связи с временной и стойкой нетрудоспособностью как в остром, так и в отдалённом периодах. Лёгкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) в общей структуре ЧМТ занимает до 80% [81].

По данным ВОЗ, частота ЧМТ составляет 1,8-5,4 случаев на 1000 населения и имеет тенденцию к росту на 2% в год, особенно это актуально в регионах с локальными военными конфликтами, где присоединяется минно-взрывной этиологический фактор. Соответственно, ежегодно увеличивается и число больных с последствиями ЧМТ.

В структуре нейротравматизма во время локальных военных конфликтов большую часть (до 71%) составляют легкие боевые черепно-мозговые травмы - сотрясение головного мозга и ушиб мозга легкой степени [99]. Во время военного конфликта на Донбассе 83% всех боевых травм составляют минно-взрывные травмы (МВТ), среди пострадавших от МВТ доля гражданского населения - 24,76%, военных лиц – 76,24% [68].

Одним из наиболее тяжелых последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПЭ). ПЭ составляет 20% от всех симптоматических форм эпилепсии. Вероятность развития ПЭ колеблется в пределах от 1,9 до 37% и зависит от тяжести и характера травмы [2, 24, 134, 144, 165, 190]. По данным разных авторов, средняя частота возникновения ПЭ после ЛЧМТ составляет 2,1-11% [24, 69, 104, 134, 165]. Распространённость посттравматической эпилепсии у лиц после МВТ в результате военных действий на востоке Украины – 10%, 1млн украинцев имеют группу инвалидности по последствиям ЧМТ [15].

ЧМТ и их последствия имеют огромное социально-экономическое значение, оно обусловлено: 1) преимущественным поражением лиц в возрасте до 50 лет,

наиболее активных в социальном и трудовом отношении; 2) большим экономическим ущербом (около 2,5% в случаях и 6% в днях по отношению ко всем заболеваниям нервной системы с временной утратой трудоспособности); 3) ЧМТ опережают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания как причина смертности и инвалидности у лиц молодого и среднего возраста; 4) лишь у 30-50% пострадавших наступает полное выздоровление; 5) из общего числа впервые признанных инвалидами вследствие травм всех локализаций, ежегодно свыше 35% составляют лица с последствиями ЧМТ [80, 99, 147, 151, 242].

Острота вопроса объясняется и тем, что головной мозг отличается высокой чувствительностью к травматическому воздействию, даже при лёгкой черепно-мозговой травме. Большая «ранимость» головного мозга при травме, развитие заболевания преимущественно в молодом, наиболее трудоспособном возрасте, создают условия для значительного экономического ущерба, что позволяет считать эту проблему актуальной.

Большинство исследователей обращали внимание, в основном, на острый период и последствия тяжёлой черепно-мозговой травмы, при которой, под воздействием выраженного пускового фактора, возникают тяжёлые нарушения в мозговой ткани [89, 101, 109, 156]. В меньшей степени внимание клиницистов привлекали ЛЧМТ, то есть сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени [103, 105, 119, 145, 164]. Многие аспекты этой сложной проблемы, касающиеся диагностики, клинического и трудового прогноза больных после ЛЧМТ остаются недостаточно изученными. Поэтому логично, что в последнее время интерес к ЛЧМТ, как к преобладающей форме черепно-мозговых повреждений, значительно повысился.

В первую очередь, пересмотрены традиционные представления о ней, как о посттравматическом состоянии с быстро проходящими изменениями. Проведенные катamnестические исследования показали, что у больных различного возраста в отдалённом периоде ЛЧМТ в 50-60 % наблюдений отмечаются разнообразные, в том числе, инвалидизирующие последствия [81, 112, 122, 140, 144]. Хотя эти процессы в ряде случаев стабилизируются, но нередко они прогрессируют, формируя

травматическую болезнь головного мозга [82, 135, 158, 172, 176]. Экспериментальные исследования показали, что ЛЧМТ вызывает в мозге животных комплекс длительно существующих ультраструктурных, ультрацитохимических и биологических изменений, часть из которых является необратимыми [118, 182]. Однако эти исследования отражают, в основном, острый период ЛЧМТ и не указывают на её течение в отдаленном периоде, что затрудняет клинический и трудовой прогноз после травмы и приводит к достаточно большому количеству ошибок [24, 189, 191].

Биохимические изменения в головном мозге до определённого момента протекают бессимптомно, формируя латентную фазу болезни или «предболезнь». Тем не менее, уже на этой стадии наблюдаются такие объективные неврологические расстройства как снижение когнитивных функций, преходящие головные боли, вегетативная дисфункция, диссомния, тревожность, быстрая утомляемость [69, 71]. В дальнейшем, чаще при отсутствии адекватного лечения, описанные изменения манифестируют клиническими синдромами – церебрастеническим, эпилептическим, вестибулярным, ликворной дисциркуляцией и др. [31, 44, 52, 196]. В этой связи, своевременная коррекция нейрометаболических нарушений на этапе «предболезни» является важнейшим фактором профилактики как когнитивных посттравматических нарушений, так и самой посттравматической эпилепсии.

При исследовании когнитивных функций у пациентов с посттравматической эпилепсией в большинстве случаев отмечаются умеренные когнитивные нарушения. При повторении эпилептических приступов до 3-5 раз в неделю определяется более выраженное когнитивное снижение. Длительный приём антиконвульсантов усиливает когнитивный дефицит у таких пациентов. Таким образом, наиболее важными направлениями патогенетической терапии указанного контингента больных являются: коррекция внутримозговой гемодинамики и ангиопротекция, нормализация нейрометаболизма, коррекция корково-подкорковых межполушарных взаимосвязей, профилактика и лечение когнитивных нарушений, достижение сбалансированности эпилептической и противозепилептической систем [99, 143, 146, 180].

Указанные подходы к лечению посттравматических осложнений требуют поиска лекарственных средств, обладающих комплексным воздействием на все звенья их развития: вазомоторным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, нейромедиаторным [55, 106, 114, 175, 188]. В этой связи целесообразно использование препаратов, обладающих мультимодальным действием, к числу которых может быть отнесена комбинация кортексина и топамакса. Между тем, этот вопрос недостаточно полно изучен, что, по нашему мнению, обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

В контексте вышесказанного наше исследование представляется перспективным, поскольку позволяет расширить представления о прогнозировании, патогенезе и лечении позднего эпилептического синдрома (ПЭС).

Степень разработанности темы. В настоящее время основные направления изучения патогенеза ЧМТ включают, главным образом, исследования метаболических и функциональных нарушений центральной нервной системы (ЦНС). Динамика посттравматических изменений от момента получения травмы до отдалённых последствий в этом плане представляется либо как процесс компенсации, завершающийся восстановлением существующих в норме механизмов саморегуляции, либо, напротив, как процесс недостаточно совершенной и полной компенсации, которая постепенно истощается. Это, в свою очередь, приводит к формированию отдаленных прогрессирующих нарушений, чаще всего в виде вегетативно-сосудистых и эндокринных нарушений, а также к углубляющимся нарушениям когнитивных функций, психической деятельности и формированию пароксизмальной, эпилептической активности [31, 44, 52, 71]. В патогенезе этих расстройств ведущее место отводится дисфункции структур лимбико-ретикулярного комплекса, нарушению его регулирующих влияний на состояние энергетического обмена и внутримозговой гемодинамики, что, несомненно, определяет интерес к дальнейшему исследованию [23, 40, 50, 65, 233].

Ряд исследователей считают важнейшей исследовательской задачей выявление показателей, отражающих состояние окислительного фосфорилирования, перекисного окисления липидов (ПОЛ), как составляющих внутриклеточного ме-

таболизма, участвующих в формировании отдаленных, прогрессирующих последствий ЛЧМТ [26, 48, 72, 112]. В этой связи изучение указанных выше метаболических внутриклеточных маркеров, лежащих в основе клинических проявлений последствий ЛЧМТ, следует признать актуальным.

Важность изучения данной проблемы заключается еще в том, что она затрагивает нарушение функциональной активности головного мозга, в первую очередь структур лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК). В литературе имеются указания на связь клинических симптомов последствий ЛЧМТ с поражением гипоталамуса, ретикулярной формации, неспецифических структур базально-стволового уровня [14, 19, 195, 196]. Однако определение конкретного патоморфологического субстрата в патогенезе посттравматической эпилепсии ещё не нашла своего отражения в литературе.

Целый ряд исследований свидетельствует о значении гемодинамических внутримозговых нарушений в патофизиологических механизмах последствий ЧМТ [8, 18, 22, 56, 59, 198, 200]. Установлена общая закономерность в проявлении церебральных гемодинамических расстройств в зависимости от давности и степени тяжести ЧМТ, но более детально рассмотрены варианты дисфункциональных изменений при среднетяжёлых и тяжелых травмах головного мозга. Поэтому изучение клинических синдромов, в частности, эпилептического и отдельных вопросов патогенеза нарушений мозговой гемодинамики в отдалённые сроки после ЛЧМТ представляет интерес.

Современные нейровизуализационные методы исследования являются информативными в диагностике последствий ЛЧМТ [16, 32, 57, 77, 129]. Использование нейровизуализационных методов исследования головного мозга, позволило более детально изучить комплекс морфоструктурных изменений в ликворной системе и в веществе головного мозга как в остром, так и в отдаленном периодах ЧМТ. Между тем, выяснению характера патоморфологического паттерна ПЭС не уделено должного внимания. Поэтому исследования в данном направлении являются целесообразными.

Много исследований посвящены изучению действия кортексина на головной мозг при различной патологии ЦНС и применении антиэпилептического препарата топамакса при эпилепсии [5,27,38,53,106, 54, 100, 110, 114, 137, 173, 243]. Однако вопрос о влиянии комбинации кортексина с топамаксом на показатели метаболических процессов, гемодинамики, эпилептическую активность головного мозга и клинику ПЭС, по нашему мнению, изучен недостаточно.

Цель исследования. Разработка клинико-диагностических критериев развития позднего эпилептического синдрома у пациентов после лёгких черепно-мозговых травм на основании результатов нейрофизиологического, ультразвукового, 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 позднего эпилептического синдрома.
2. Проанализировать изменения церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга на основании показателей транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) при ПЭС.
3. Проследить влияние изменений окислительного фосфорилирования и перекисного окисления липидов (ПОЛ) на клиническое течение заболевания.
4. Уточнить характер морфоструктурных изменений в ликворной системе и мозговой ткани у пациентов с ПЭС по данным мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (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 работы. Впервые на основании комплексной оценки вариантов клинического течения ПЭС создана репрезентативная выборка больных, предрасположенных к прогрессирующему течению заболевания.

Впервые на основании показателей ТКДС и ДС БЦА установлены диагностические и патофизиологические характеристики состояния мозгового кровотока при разных вариантах клинического течения ПЭС, на основании показателей ЭЭГ систематизированы особенности электрогенеза головного мозга при ПЭС в различные периоды ЛЧМТ.

Впервые проанализирована связь особенностей энергетического обмена и ПОЛ с вариантами клинического течения посттравматического эпилептического синдрома. Установлено, что неблагоприятное течение ПЭС сопровождается истощением запасов аденозин-три- и дифосфатов (АТФ и АДФ), активацией ПОЛ. Выявлено преобладание парциальных моторных и генерализованных судорожных припадков у пациентов с ПЭС.

Впервые с помощью нейровизуализационных методов подтверждено наличие прогрессирующего атрофически-дегенеративного процесса в мозговой ткани, преимущественно лобно-височных областей, и ликворных путей при ПЭС, обусловленном ЛЧМТ.

Усовершенствована система комплексного лечения ПЭС на основании использования комбинации кортексина с топамаксом. Разработанная схема лечения и прогнозирования исходов заболевания является достоверной, надёжной, эффективной, имеет профилактическую направленность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы позволяют конкретизировать патогенетическое значение особенностей биохимических, гемодинамических, морфоструктурных изменений при ПЭ, обосновать

дополнительные критерии ранней диагностики и возможного прогрессирования эпилептического синдрома в отдалённом периоде после ЛЧМТ. Показана высокая информативность дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, ЭЭГ, МСКТ, МРТ головного мозга в сочетании с исследованием энергетического и липидного обменов для объективизации не только ПЭС, но и возможности его прогрессирования.

Реализация системы прогнозирования прогрессирующего течения ПЭС и, связанная с ней, необходимость сбора информации о факторах риска, а также результаты предложенных биохимических, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований будут способствовать углублённому обследованию, более раннему выявлению признаков вероятного формирования эпилептического синдрома в отдаленные сроки после ЛЧМТ, более надёжной профилактике его возникновения.

Включение в комплексное лечение пациентов с ПЭС комбинации препаратов кортексина и топамакса будет способствовать нормализации энергетического и липидного метаболизма, улучшению показателей церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга, лучшему регрессу неврологического дефицита (двигательных и координаторных расстройств, вегетативных нарушений, психопатологических и когнитивных расстройств), ремиссии эпилептических припадков.

Методология и методы исследования. В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования больных ПЭ 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 клинико-неврологические, лабораторные (определение АТФ и АДФ, биохемилюминисценция), нейрофизиологические (ЭЭГ, ЭХО-ЭГ), ультрасонографические (ТКДС, ДС БЦА), нейровизуализационные (МСКТ и МРТ), нейропсихологические (тесты, шкалы, сенсомоторные реакции) и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. В развитии позднего эпилептического синдрома важную роль оказывают непосредственно перенесенная ЛЧМТ, наличие отягощенного преморбидного фона, экзогенные интоксикации, отягощённая наследственность по эпилепсии, повторные ЛЧМТ, переломы костей черепа, своевременность оказания медицинской помощи в остром периоде ЛЧМТ.
2. При прогрессивном течении ПЭ прогрессируют нарушения мозговой гемодинамики и изменения энергетического и липидного метаболизма, что обосновывает необходимость ТКДС и ДС БЦА, биохимических исследований (определение показателей окислительного фосфорилирования и ПОЛ) при диагностике ПЭС.
3. Морфологическим субстратом ПЭС являются стойкие посттравматические структурные изменения в ликворной системе и мозговой ткани в промежуточном и отдаленном периодах ЛЧМТ.
4. Лечение посттравматической эпилепсии после ЛЧМТ должно быть комплексным с применением вазоактивных, дегидратационных, метаболических средств, целесообразна комбинация антиэпилептического препарата топамакса с препаратом мультимодального действия кортексином.

Степень достоверности и апробация результатов. 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 диссертационной работы были изложены и обсуждены на:

- 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);
- 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 ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол от 27.04.2021 г.

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. Автор принимал непосредственное участие в обследовании участников исследования, в организации и проведении нейропсихологического, лабораторного и инструментального исследований. Диссертантом самостоятельно был проведен анализ полученного первичного материала, написаны все разделы диссертации, а также подготовлены ма-

териалы к публикации. Выводы и практические рекомендации сформулированы автором совместно с научным руководителем.

Внедрение в практику. По результатам диссертационного исследования было создано и внедрено в практическую деятельность учреждений здравоохранения 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 проблеме «Нейротравматология» для студентов и слушателей ФПДО на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 6 статей в журналах, которые включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики (2), Луганской Народной Республики (2), Российской Федерации (2) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 3 тезиса в материалах конференций, конгрессов, форумов, 3 работы написано без соавторов, также было издано 1 информационное письмо о нововведении в системе здравоохранения ЛНР.

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. Список литературы включает 249 источников: 149 отечественных и 100 иностранных. Работа содержит 25 таблиц и 8 рисунков.

ГЛАВА 1

ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ:
ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления о патогенезе последствий черепно-мозговой травмы

Черепно-мозговая травма является одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано с ежегодным ростом нейротравматизма в мире, а также с увеличением продолжительности временной нетрудоспособности и инвалидности, обусловленной перенесенной ЧМТ. Серьёзную медицинскую и социальную проблему представляют ее последствия. По данным экспериментальных и клинических исследований, возникающие при ЧМТ патологические изменения в различных отделах головного мозга могут сохраняться, а в ряде случаев - прогрессировать в течении долгого времени после нее и формировать травматическую болезнь головного мозга [1, 2, 44, 62, 204, 219]. Несмотря на давность изучаемой проблемы, многие вопросы клиники, диагностики последствий ЧМТ и прогнозирования исходов заболевания изучены недостаточно глубоко и требуют дальнейших исследований [3, 20, 152, 211, 227]. Не до конца ясен и патогенез последствий ЧМТ [7, 52, 113, 196, 231, 246]. В настоящее время существует целый ряд теорий патогенеза травматического повреждения головного мозга: теория «ликворного толчка», вибрационная, теория «гидравлического» или «гидростатического» действия удара, теория градиента давления, ротационная, кавитационная и др. [80, 139, 148, 163, 164, 195]. Согласно этим теориям, основной причиной по-

вреждений головного мозга является возникновение в его отделах комплекса ответных физических и механических эффектов вследствие удара или резонанса.

Метаболическая теория патогенеза ЧМТ и её последствий ведущее значение придает нарушениям метаболизма в мозговой ткани, что проявляется изменениями белкового, углеводного, липидного, водно-электролитного обменов, кислотно-щелочного равновесия [69, 72, 103, 118, 153, 194, 235]. Указанные изменения способствуют развитию гипоксии мозговой ткани, отёку и набуханию головного мозга, повышению внутричерепного давления. В патогенезе ЧМТ и её последствий определенную роль играют торможение адаптационных реакций организма и активация процессов нейросенсибилизации [84, 128, 187, 199].

В настоящее время общепризнанной, является теория периодизации ЧМТ. На основе комплексной оценки нарушений гемодинамики, ликвородинамики, изменений биохимических и иммунных показателей выделяют три базисных периода травматической болезни головного мозга: острый, промежуточный и резидуальный [18, 56, 66, 161, 192, 208]. Выраженность указанных изменений зависит от тяжести заболевания и во многом определяется характером патоморфологических процессов.

Условиями прогрессивного течения последствий ЧМТ являются нарастание гемодинамических расстройств, развитие очагового отёка мозга, некроза мозговой ткани, нарушения окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, активация перекисного окисления липидов, избыточное высвобождение серотонина [13, 18, 79, 197, 212, 225].

Характер патоморфологического субстрата в остром периоде ЧМТ определяет вероятность формирования ее отдаленного периода [81, 93, 151, 231, 233]. Описаны общие закономерности формирования структурных изменений в мозговой ткани и в ликворной системе в отдаленном периоде после ЧМТ. К ним относятся раннее образование рубца в поврежденных отделах головного мозга; раннее проникновение элементов соединительной ткани в зону очага травматического некроза или апоптоза; активное участие соединительной ткани и нейроглии в организации мозгового дефекта [32, 50, 51, 159, 169, 239].

Наличие указанных особенностей патоморфологических процессов в резидуальном периоде создают условия для формирования эпилептогенных зон, способствующих появлению поздней травматической эпилепсии. В еще большей степени отягощают течение резидуального периода возникновение хронического пролиферативного процесса, атрофии мозговой ткани, развитие межоболочечных сращений, внутримозговых кист, развитие арезорбтивной или окклюзионной гидроцефалии [16, 46, 180, 183, 223].

Выраженность неврологических расстройств, наблюдаемых в отдаленном периоде заболевания, зависит от многих причин, связанных с тяжестью и характером ЧМТ в остром периоде, ее локализацией, возрастом пострадавших, преимущественной локализацией посттравматического процесса, преморбидными особенностями личности и соматическими заболеваниями, образом жизни пострадавшего после травмы [89, 90, 115, 150].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что изменения, возникшие в головном мозге в остром периоде ЧМТ, исчезают не всегда. Иногда за внешним клиническим выздоровлением скрываются функциональная слабость и лабильность нервной системы, а, в ряде случаев, и значительные изменения структуры мозговой ткани. В дальнейшем, углубление расстройств субординационных отношений между корой и подкоркой способствуют превращению функциональных нарушений в органические, что и обуславливает прогрессивность течения заболевания и формирование клинических симптомов.

Среди неврологических расстройств резидуального посттравматического периода ведущими являются ликвородинамические, вегетативные, вестибулярные, неврологического дефицита, психических дисфункций. Механизмы их развития, а также особенности клинического течения изучены сравнительно глубоко [78, 88, 95, 104, 166, 216 244]. Между тем, причины развития эпилептических припадков в отдалённые сроки после ЧМТ, до сих пор вызывают неоднозначное трактование. В этой связи вызывают интерес следующие проблемы: прогнозирование посттравматического эпилептического синдрома, совершенствование методов его ранней диагностики и возможность профилактики. Решение этих вопро-

сов, несомненно, связано с более детальным изучением патофизиологических аспектов развития данного клинического синдрома.

В разные сроки после ЧМТ состояние церебральной гемодинамики подвержено существенным вариациям. В ответ на ЧМТ в определённом сосудистом сегменте наступает срыв ауторегуляции с последующим образованием в этом сегменте конгломератов форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов), которые длительное время поддерживают состояние ангиоспазма [75, 96, 132, 156, 186, 240].

При такой гемодинамической ситуации система анастомозов обеспечивает компенсацию нарушений мозгового кровообращения, а, как известно, она способна до определенного времени предупреждать стойкую очаговую ишемию мозговой ткани, что обуславливает развитие лишь преходящих неврологических симптомов. Затем, с присоединением нарушений ликвородинамики, нейронального метаболизма и энергетического обмена, преходящие неврологические симптомы трансформируются в стойкие дефицитарные расстройства, в том числе и посттравматическую эпилепсию [64, 76, 108, 157, 200, 221].

Посттравматическая эпилепсия определяется как хроническое заболевание, характеризующееся повторными неспровоцированными приступами расстройства двигательных, чувствительных, вегетативных и психических функций, возникшими вследствие чрезмерных нейрональных разрядов и связанное с перенесенной ЧМТ [23, 24]. ПЭ составляет примерно 20% случаев среди симптоматических эпилепсий [99, 134, 165, 172, 242].

Посттравматические эпилептические приступы следует разграничивать по времени манифестации после ЧМТ. Приступы, возникающие в течение 24 ч. после ЧМТ, обозначают как немедленные. Приступы, развивающиеся на протяжении I недели после травмы, считаются ранними, они возникают у 2-17% пациентов с ЧМТ [140, 144, 145, 158, 160]. Обычно они свидетельствуют о наличии таких внутримозговых осложнений как геморрагия, абсцесс, киста [69, 167, 229]. Судорожные приступы с манифестацией от 8-го дня и позднее после ЧМТ, считаются поздними [35, 37, 65, 105, 170, 198].

Ранние приступы могут быть результатом вторичных эффектов ЧМТ, таких как отек мозга, внутричерепные кровоизлияния, ушиб головного мозга, нарушение гематоэнцефалического барьера, электролитные изменения во внутриклеточном балансе, эксайтотоксичность. Поздние приступы указывают на стойкие морфо-структурные изменения в мозге, связанные с усилением аберрантного нейрогенеза, аксональным спраутингом и ремоделированием дендритов [34, 43, 83, 134, 215, 222,]. У 86% из пострадавших с ПЭС в ближайшие 2 года может сформироваться ПЭ [23, 103].

Гемодинамическая концепция последствий ЧМТ считается широко признанной. Исследователи полагают, что выраженное снижение артериального давления в сочетании с изменениями сердечной деятельности, атеросклеротическим поражением сосудов, особенно у лиц старших возрастных групп, после ЧМТ может привести к синдрому «нищей перфузии», преимущественно в зонах смежного кровообращения [12, 59, 70, 226, 228, 245]. В подобных условиях возникает фокальная, с соответствующими очаговыми симптомами, ишемия мозговой ткани, формируется состояние несоответствия между потребностью и полноценностью обеспечения ткани головного мозга кровью [9, 23, 28, 162, 224, 191].

У лиц старших возрастных групп развивается индуцированная перенесенной ЧМТ хроническая недостаточность мозгового кровообращения, которая дополнительно усугубляется церебральным ангиоатеросклерозом, остеохондрозом шейного отдела позвоночника, артериальной гипертензией, кардиальной патологией [54, 58, 102, 203, 230, 232]. При таких обстоятельствах у пациентов, перенесших ЧМТ, возникают стойкие неврологические расстройства даже в отдаленные сроки [105, 116, 189, 190, 220].

Кроме того, в возникновении посттравматических гемодинамических расстройств имеет значение появление микрогеморрагий, обусловленных церебральной вазопатией, артериальной гипертензией, развивающихся в разные сроки заболевания. Применение дуплексного сканирования экстракраниальных и интракраниальных сосудов, ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии подтвер-

ждает роль сосудистого фактора в развитии внутримозговых посттравматических осложнений [75, 115, 131, 213, 218].

По мнению Ромоданова А.П. [113], липотимические состояния, наблюдаемые у отдельных пациентов после ЧМТ, нередко предшествуют бессудорожным эпилептическим пароксизмам, появление которых связано с дефицитом регионарного мозгового кровотока. По данным многих исследователей, уменьшению регионарного мозгового кровотока соответствует регионарная гипоперфузия мозговой ткани на фоне нормальных показателей общего мозгового кровотока [141, 147, 174, 182]. У 54,0 % больных структурные изменения мозговой гемодинамики отвечают эукинетическому типу кровообращения, а у 31,0% - гипокинетическому типу и характеризуют выраженную степень церебральной дисгемии после ЧМТ [22, 31, 165, 214].

Наряду с гемодинамическим фактором риска, способствующим формированию позднего эпилептического синдрома после ЧМТ, не менее значимым является нейрональный, предусматривающий существование эпилептического нейрона (очага). Развитие ПЭС многие исследователи связывают с нарушением нейромедиации, особенно глутаматергической и ГАМКергической систем. Возникновение эпилептического очага и генерализованной эпилепсии с трансформацией в эпилепсию связывают, прежде всего, с феноменом дезингибирования нейронов, распространением возрастающего постсинаптического потенциала. Развитие феномена дезингибирования обусловлено разрывом аксонов и потерей ингибиторных интернейронов путем антероградной транссинаптической дегенерации с последующим нарушением равновесия глутаматергической и ГАМКергической нейромедиации и преобладанием активности первой [176, 207]. В этом процессе могут принимать участие и другие возбуждающие и тормозные нейромедиаторные системы, вызывающие гипер- или гипопродукцию нейромедиаторов, неадекватное высвобождение их в синаптическую щель, повреждение рецепторов или изменение их чувствительности [47, 202, 215].

При этом, ведущим механизмом, способствующим формированию очагов эпилептической активности, остается патология обмена глутаминовой кислоты,

которая участвует в процессе тканевого дыхания, метаболизме ГАМК, транспорте ионов калия, влияет на процесс поляризации клеточных мембран. Поэтому, очевидным является то, что нарушение синтеза глутаминовой кислоты может вызывать расстройство электролитного метаболизма, нейротрансмиссии, способствуя эпилептизации нейронов [29, 130, 206].

В ликворе пострадавших от ЧМТ регистрировали повышение концентрации глутаминовой кислоты на 30-40 %. Этот факт ряд исследователей поясняют повышением нейронной возбудимости в посттравматическом периоде, нарушением синтеза и транспорта таурина – нейромедиатора тормозного действия, который регулирует процессы трансмембранного перемещения электролитов [40, 185, 248]. Таурин стимулирует работу калиевых насосов, обеспечивающих транспорт ионов калия из внеклеточной среды в нейроглию, что способствует реполяризации клеточных мембран. Дефицит таурина приводит к угнетению Na-, K-, Mg-зависимой АТФ-азной активности, нарушению поляризации мембран и стимуляции эпилептогенеза [21, 35, 238]. Патогенез позднего эпилептического синдрома связывают с нарушениями белкового и электролитного обмена, оксидативным стрессом, нарушением обмена макроэргов, в частности АТФ [92, 111, 120, 193].

Экспериментально было доказано снижение скорости окислительного фосфорилирования и уменьшение коэффициента фосфорилирования в нейронах ствола мозга и больших полушариях при судорожных приступах, развившихся при ЧМТ [72, 98, 184]. Выявленные изменения регуляции метаболизма клеточной энергии после ЧМТ оценивались в виде эффекта Пастера и Кребтри. При этом рядом исследователей были обнаружены ингибирование гликолиза и активация тканевого дыхания ионами калия, поступающими в митохондрии [8, 36].

Другие авторы описывают во время эпилептического разряда нейронов эффект Кребтри, заключающийся в ингибировании окислительного фосфорилирования при активации гликолиза и образовании значительного количества АТФ путём субстратного фосфорилирования [14, 179].

Исходя из приведенных литературных данных, можно полагать, что при сниженном митохондриальном синтезе АТФ, суммарное воспроизводство макро-

эргических соединений в тканях мозга, охваченных стойкой эпилептической активностью, снижается. При таких условиях в дыхательной цепи увеличивается потребление кислорода без образования АТФ, активность дыхательной цепи «утекает» на другие, нефосфорилированные, процессы, не связанные с эпилептогенезом.

У пациентов с ПЭС зарегистрировано повышение содержания преальбуминов, альбуминов, фракций α - и β -глобулинов, гипогликемия в предприступном периоде, низкий уровень холестерина в межприступном периоде, снижение активности антиоксидантной системы [63, 178].

Такое предположение нашло свое подтверждение в последующих опубликованных сообщениях, согласно которых в возникновении судорожной активности в нейронах мозга, большую роль играют оксидативному стрессу, представляющему собой комплекс накопления активных форм кислорода и других свободно-радикальных компонентов, которые запускают целый ряд патохимических процессов в головном мозге после ЧМТ [61, 105, 236].

На фоне локальной тканевой гипоксии в нейронах, у пострадавших с ЧМТ возникает активация катаболизма АТФ, фосфатов, ксантинов и других продуктов метаболизма, включая фермент ксантиноксидазу, которая катализирует окисление ксантина, происходит усиленное образование активных форм кислорода, активация ПОЛ и реакции дезаминирования. Происходит избыточное накопление продуктов ПОЛ и ионов водорода, которые усиливают процессы деполяризации мембран, что также способствует организации эпилептического очага [26, 48, 217].

Подтверждено, что возникновение ПЭС может определяться генетической предрасположенностью [168, 177].

Указанные патогенетические механизмы, в значительной мере определяют длительность и обратимость очаговой неврологической симптоматики при ПЭС, а также формирование классификационных построений при ЧМТ.

1.2. Классификация черепно-мозговой травмы и ее последствий

Взгляды неврологов и нейрохирургов на классификацию ЧМТ за многовековую историю претерпели существенные изменения. Наибольшие споры вызвал вопрос дифференциации сотрясения и ушиба головного мозга лёгкой степени. Не имея возможным рассмотреть все классификации, мы сочли необходимым остановиться на трех принципиальных направлениях в группировке видов ЧМТ.

Имеются в виду классификации Вендеровича Е.Л. (1948), объединившего сотрясения и контузию мозга в коммоционно-контузионный синдром, Угрюмова В.М. (1974), выделившего сотрясение и ушиб головного мозга со сдавлением и без него, а также классификация Бабчина И.С. (1984), разделившего ЧМТ на сотрясение, ушиб, сдавление и спадение (коллапс) мозга [82]. По-видимому, не следует противопоставлять эти классификации друг другу, так как каждая из них имеет свои ценности.

Клиницисты, выделяющие сотрясение и ушиб головного мозга в две самостоятельные нозологические формы, в свою очередь, имели разногласия по поводу деления их на степени тяжести. Одни, подчеркивая разнообразия вариантов течения сотрясения головного мозга, предлагали выделение его трёх степеней, по мнению иных исследователей, целесообразно выделение двух степеней тяжести сотрясения головного мозга. Основываясь на сходных патофизиологических изменениях, а также указывая на то, что под сотрясением головного мозга второй, третьей степени тяжести, зачастую скрывались нераспознанные ушибы головного мозга, другие авторы считали нецелесообразным такое разграничение, утверждая, что ушиб мозга, по совокупности клинико-морфологических данных, следует разделять на три степени – лёгкой, средней тяжести и тяжелой.

Завершила дискуссию, разработанная Коноваловым А.Н. и соавторами (1988) [62] рабочая классификация степени тяжести ЧМТ, согласно которой к

лёгкой черепно-мозговой травме (ЛЧМТ) авторы предложили отнести сотрясение и ушиб головного мозга лёгкой степени.

Ряд авторов выделяют в клиническом течении сотрясения головного мозга условно три периода: острейший, острый и период клинического выздоровления [82, 171].

По мнению Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б. [62, 82], периодизация течения ЛЧМТ характеризуется тремя базисными периодами: острым (1-2 недели), промежуточным (до 2-х месяцев) и отдалённым (до 2 лет и более).

Другие авторы предложили выделять посткоммоционный синдром, наблюдающийся у 60-80% лиц молодого возраста в отдаленном периоде ЧМТ, даже легкой степени тяжести [74]. В структуру посткоммоционного синдрома, по их мнению, входят посттравматические головные боли, посттравматическая эпилепсия, посттравматические психо-вегетативные расстройства.

Большинство исследователей утверждают, что посттравматические нарушения психических функций следует оценивать дифференцированно. Так, выделены три варианта нарушений при ЛЧМТ: (1) функциональные или псевдоневротические расстройства, свидетельствующие о местном или общем поражении головного мозга; (2) вторичные психогенные состояния, возникающие как реакция на травму головы; (3) психогенные синдромы с вегетативной симптоматикой [1, 49].

Вызывают большой интерес результаты, полученные отдельными исследователями, которые считают, что существует различие между больными, перенесшими бытовые и производственные ЧМТ, которые ограничиваются, так называемыми, рентными установками, клиническая и социально-психологическая сущность последних часто неизвестна. Это вносит значительные трудности при оценке объективного статуса больных, определении клинического и трудового прогноза [24]. Рекомендуется при этом учитывать в классификации последствий ЧМТ течение травматического поражения головного мозга. В этой связи, исследователи предлагают при любой закрытой ЧМТ учитывать только прогрессивный тип течения заболевания. Кузнецов С.В. выделил три типа течения посттравматиче-

ских нарушений: стабильный (69 % наблюдений), регрессирующий (21%) и прогрессирующий (6%) [67].

Используя новый методологический подход, Ромоданов А.П. [112] описал два вида исходов в отдалённом периоде после ЛЧМТ: первый – стабилизация состояния пострадавшего, когда либо наступает выздоровление, либо сохраняются стойкие нарушения церебральных функций и второй – прогрессирование, чаще, ранее не наблюдавшихся патологических нейровегетативных сдвигов. Такое прогрессирующее нарастание патологических явлений, автор наблюдал у половины больных после ЛЧМТ.

По мере дальнейшего изучения клинических проявлений после ЛЧМТ исследователи доказали наличие не только невротических нарушений, но и микроорганических изменений вещества головного мозга. Так, Иценко Н.М. [135] выделил после ЛЧМТ церебрально-эндокринно-вегетативные синдромы, разделив их на четыре группы в зависимости от степени выраженности.

Деменко В.Д и Борисенко В.В. [33] предложили включить в этиологию поражения гипоталамической области травматическую и, существующий симптомокомплекс патологии диэнцефальной области, разделить на две группы признаков: основные - «топические», вегетативные (сосудодвигательные, терморегуляционные нарушения, расстройства водно-солевого, углеводного обмена, половой функции, изменений психики) и диэнцефальные вегетативные приступы (кризы, диэнцефальная эпилепсия). В предложенной авторами классификации, выделены отдельные клинические проявления диэнцефальной патологии после ЛЧМТ.

В основу разработанной в институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2016, Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. и соавторы) классификации последствий ЧМТ положены патоморфологический субстрат и клинические проявления [81]. Данная классификация выделяет тканевые, ликвородинамические и сосудистые формы последствий ЧМТ. Каждой морфологической форме соответствуют определенные клинические формы. Однако авторы выделяют и общие для всех форм последствий ЧМТ клинические синдромы: 1) неврологического дефицита; 2) психических дисфункций; 3) вегетативных дисрегуляций; 4) эпилептический.

На основании многочисленных классификаций определились две тенденции, отражающие взгляды на характер последствий ЧМТ в отдалённом периоде. Одни авторы базируются, в основном, на клинико-анатомических проявлениях заболевания, которые в ряде случаев трактуются довольно широко, включая не только патологию гипоталамуса, но и другие отделы головного мозга. Другие авторы предлагали учитывать этиологию заболевания без учета типа течения и клинических синдромов, что, по нашему мнению, недостаточно для определения клинического прогноза и правильной лечебной тактики. Ведущим критерием формирования посттравматической эпилепсии является временной фактор, составляющий, чаще всего, от 2-х до 12 месяцев после ЛЧМТ.

Клиническими критериями посттравматической эпилепсии являются повторяемость непровоцируемых приступов нарушения двигательных, чувствительных, вегетативных или психических функций, связь структурного повреждения головного мозга (по данным нейровизуализации) и эпилептогенного очага (на ЭЭГ). Предикторами развития ПЭС могут служить такие признаки как стойкое нарушение формулы сна, замедление фоновой активности, появление «острых волн» на электроэнцефалограмме и очагов пониженной плотности, расположенных перивентрикулярно при нейровизуализации, которые возникли в ранние сроки, через 2 – 6 месяцев после перенесённой ЧМТ [7, 32].

Риск возникновения ПЭС среди пострадавших, перенесших ЧМТ составляет от 9% до 37% в зависимости от характера и тяжести травмы [2, 24, 81, 134, 144, 165, 190], при ЛЧМТ 2,1 - 11% [24, 69, 104, 134, 165, 198]. Возрастной фактор также влияет на развитие ПЭС, он повышается почти в 1,5 раза у лиц старшей возрастной группы [69, 101].

ПЭС манифестирует у большинства пациентов (до 80%) в виде первого приступа в течение года после ЧМТ и практически у всех – в течение двух лет после травмы. Таким образом, риск появления эпилептических приступов наиболее высок в течение первого года после травмы и постепенно уменьшается в дальнейшем.

Клинические проявления ПЭС зависят также от характера и локализации гемодинамических расстройств. Так, если ПЭС сопутствует дисциркуляция в каротидной системе, то чаще развиваются фокальные припадки с распространением на лицо, конечность или одну половину тела. Описаны приступы преходящих моторных расстройств, нарушения слуха, речи (при поражении доминантного полушария) [36, 122]. Эпилептические припадки, связанные с ишемией в бассейне вертебробазилярной системы, характеризуются приступами системных головокружений, вегетативными расстройствами. Нередки пароксизмы зрительных расстройств в виде фотопсий, метаморфопсий, нечёткости зрения, дефектов полей зрения [205]. Ряд исследователей отмечают преходящие поражения краниальных нервов (III, V пары, бульбарные нервы), мозжечково-стволовую дисфункцию в структуре эпилептических пароксизмов, а также диагностические затруднения, при дифференциации атонических генерализованных приступов с приступами внезапного падения (drop attack) у пациентов с сопутствующей патологией шейного отдела позвоночника. По мнению авторов, оба характера пароксизмов связаны с преходящей потерей постурального тонуса, обусловленного ишемией бульбарной части головного мозга [54, 109].

В связи с тем, что при ЧМТ наиболее уязвимы к ликворной дисциркуляции, «ликворному толчку», структуры лимбико-ретикулярного комплекса, вполне понятным является и наличие у пострадавших пароксизмов височной эпилепсии в виде вегетативно-сосудистых кризов, гиперсомнических и катаплексических состояний [209].

Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что клинические проявления ПЭС зависят от многих факторов – локализации воздействия травмирующего агента, преимущественно пораженного сосудистого бассейна, возраста пострадавших, характера сопутствующей соматической патологии. Вместе с тем, ряд вопросов, связанных с особенностями клинического течения ПЭС, обусловленного перенесенной ЧМТ, вызывают определенные диагностические затруднения. Так, недостаточно определено влияние временного фактора при ЛЧМТ на исход заболевания, последовательность и полноту восстановления неврологиче-

ского дефицита, своевременную диагностику маркеров развития ПЭС и его профилактики. В этой связи, особое значение приобретает совершенствование диагностических методов, их адекватной интерпретации.

1.3. Диагностика и лечение последствий черепно-мозговой травмы

Диагностика последствий ЧМТ и, в частности, ПЭС базируется, прежде всего, на клинико-анамнестических данных. Проводимое в обычном объёме клиническое обследование таких больных выявляет лишь незначительные сдвиги в их состоянии, проявляющейся астенией, вегетативной дисфункцией, в основном после физических и психических нагрузок.

Незыблемым остаётся справедливое положение, согласно которому, степень выраженности последствий травмы удаётся установить лишь при довольно длительном наблюдении за больным.

Сведения о ценности дополнительных методов обследования, традиционно применяемых в неврологических и нейрохирургических стационарах у пациентов с ЧМТ, также противоречивы. При этом, наиболее сложной диагностической задачей является разграничение сотрясения головного мозга с ушибом мозга лёгкой степени. Это нашло отражение, в первую очередь, в отсутствии однозначной оценки нейропсихологических последствий ЛЧМТ. Авторы, используя ряд тестов, обнаружили незначительные нарушения высшей нервной деятельности почти у всех обследуемых после ЛЧМТ [17, 49, 71, 121, 202, 241].

Использование реоэнцефалографии (РЭГ), позволило Лисице Ф.М. [22] выделить четыре типа нарушений мозгового кровенаполнения при ЛЧМТ: снижение сосудистого тонуса и появление на РЭГ пресистолического венозного зубца; уменьшение кровенаполнения сосудов мозга без признаков ангиоспазма на фоне

удовлетворительного венозного оттока; высокое расположение венозного зубца по отношению к амплитуде основной волны; ангиоспазм и позднее появление систолической волны.

Другим исследователям удалось провести корреляцию между данными реоэнцефалографии и электроэнцефалографии у больных с ЛЧМТ и установить, что изменения на реоэнцефалограмме появляются раньше, чем на электроэнцефалограмме. Однако они были нестойкими и неоднородными. Такие изменения авторы объясняли фазовым состоянием вазомоторного центра, деятельность которого коррелировала с выраженностью альфа-ритма [30, 39, 42, 142, 181].

Анализируя РЭГ больных после ЧМТ в зависимости от уровня поражения, удалось выявить следующие типы изменений сосудистого тонуса: I – гипертонический тип мозговых сосудов, который у больных с диэнцефально-стволовой симптоматикой сочетался с высоким уровнем артериального и ликворного давления или субарахноидальным кровоизлиянием; II – гипотонический тип, наблюдаемый при смешанной стволовой симптоматике, проявляющейся нерегулярностью реографических волн и наличием дыхательных циклов. Такая мозаичность изменений сосудистого тонуса после ЛЧМТ обусловлена, по мнению авторов, не только тяжестью травмы, но и сложностью патофизиологических механизмов, связанных с уровнем поражения образований, регулирующих мозговой кровоток - диэнцефальная область, белое вещество теменных долей, мозжечок [18, 56, 132]. Следовательно, есть основания считать, что при ЛЧМТ нарушения внутримозговой гемодинамики связаны, с одной стороны, с повреждением сосудодвигательных центров, с другой стороны - с нарушением общих механизмов ауторегуляции мозгового кровотока.

Информативным методом оценки мозговой гемодинамики является дуплексное сканирование мозговых сосудов и брахио-цефальных артерий, которое широко используется многими исследователями как в раннем, так и в позднем посттравматическом периодах. Это связано с тем, что эпилептически активная ткань, имеет изменённый метаболизм, который определяет соответствующие изменения мозговой гемодинамики [56, 75].

Многими исследователями регистрировалось достоверное увеличение кровотока в истинном очаге судорожной активности, вызванной перенесённой ЧМТ [75, 205].

Вызывает интерес сопоставление показателей эпилептической активности головного мозга и внутримозговой гемодинамики, механизмов регуляции кровоснабжения эпилептического очага, их изменения в зависимости от клинической картины ПЭС, состояния основных звеньев внутримозгового метаболизма.

Электроэнцефалографическое исследование является обязательным в диагностике как ПЭС, так и других неврологических осложнений, связанных с ЧМТ.

Визуальный анализ ЭЭГ не всегда даёт достаточно убедительные критерии для характеристики биоэлектрической активности мозга [38]. Поэтому среди перспективных методов используется количественная оценка биоэлектрической активности головного мозга с применением функциональных нагрузок. Количественный анализ и картирование ЭЭГ при помощи компьютерных систем позволило внедрить математические и статистические методы обработки ЭЭГ. Широкое применение получили частотный, спектрально-когерентный и корреляционный анализ для оценки параметров электрической активности мозга [28, 30].

Авторам удалось количественно оценить электрическую активность на всей поверхности головного мозга, как на фоновой ЭЭГ, так и при функциональных нагрузках у пациентов после ЧМТ [38, 142, 181].

Жирмунская Е.А. [42] предложила объединить клинические признаки ПЭ в электроэнцефалографические синдромы: понижение порога судорожной активности головного мозга, повышение внутричерепного давления, раздражение ретикулярной формации, каудальных отделов ствола мозга, раздражение неспецифических ядер зрительного бугра и блокирование проводящих восходящих путей спинного и продолговатого мозга.

Однако анализ проводимых исследований показал, что оценка электроэнцефалограмм по основным альфа- и бета-ритмам не всегда возможна, поскольку при глубоком повреждении стволовых структур редко наблюдается доминирующий альфа-ритм. По нашему мнению, это связано как с трудностями трактовки, так и

динамичностью локальных стволовых признаков, утратой их топического значения в случаях присоединения таких дополнительных факторов, как отёк мозга, ликворная гипертензия и др. Кроме того, нередко число позитивных электроэнцефалографических находок при ЛЧМТ было невелико, что обуславливало осторожное отношение некоторых авторов к возможности использования метода ЭЭГ в оценке ее последствий. Также, в отсутствие локальных изменений, на ЭЭГ плоского типа, при затруднении дифференциации контузионных очагов и внутричерепных гематом, проблематична, по мнению некоторых авторов, оценка информативности ЭЭГ в диагностике посттравматических последствий, особенно, при ее лёгкой степени тяжести. И только тот факт, что другим авторам в 50-60 % случаях удалось выявить у больных после ЛЧМТ скрытые нарушения нейродинамики, позволило высказаться утвердительно о ценности применения электроэнцефалографического исследования при ЛЧМТ [54, 111].

Большим прогрессом в применении ЭЭГ для исследования вызванных потенциалов нейронных механизмов при ЧМТ явилось внедрение методики, позволяющей изолированно изучать электрическую активность глубинных структур головного мозга. Изменения их фоновой и вызванной активности, наступающей после ЛЧМТ в эксперименте, позволило утверждать о роли изучаемых структур в развитии целого комплекса патофизиологических реакций после ЧМТ [237]. Однако такое высказывание требовало подтверждения, и таким объективным методом исследования оказалась контрастная аксиальная компьютерная томография (АКТ) головного мозга.

Хотя в подавляющем большинстве случаев при сотрясении головного мозга АКТ-картина не отличается от нормы, вместе с тем, Кузнецову С.В. [67] удалось подтвердить диагноз сотрясение головного мозга в 27 % наблюдений. Автор считает, что преобладающим типом обнаруженных изменений при сотрясении головного мозга следует считать расширение базальных цистерн мозга, латеральной ямки, межполушарной щели, а также регионарное расширение подпаутинного пространства на фоне нормальной желудочковой системы.

О диагностической ценности АКТ при ЛЧМТ сообщают и другие исследователи [16, 57, 128]. Авторами установлено, что помимо самого очага и отёка мозга, нередко значительный вклад в прирост его объема при ЧМТ вносит внутренняя окклюзионная гидроцефалия. При этом, наличие уровня блока ликворных путей по данным АКТ определяется, в основном, при средней и тяжелой ЧМТ и реже - при ЛЧМТ. В отдельных наблюдениях выявляется регионарное расширение субарахноидальных борозд на фоне сужения желудочковой системы, очаговые нарушения церебрального кровообращения по ишемическому типу, характерная «изъеденность» по базальной поверхности головного мозга.

По данным других исследователей, процент ошибок резко возрастает при ушибе мозга лёгкой степени в связи с тем, что клинически лёгкое течение ушиба головного мозга (проявление небольших по размеру корковых контузий) может не идентифицироваться из-за недостаточной плотности (мелкие геморрагии), отсутствия выраженного отёка, то есть расположения очагов за пределами разрешающей способности аппарата. Кроме того, область коркового ушиба трудно отличить от кости ввиду их близкого расположения и почти одинаковой плотности. По данным ряда исследователей, после эпилептических приступов у пациентов с ЛЧМТ на КТ обнаруживаются мелкие очаги пониженной плотности мозгового вещества, свидетельствующие о локальной церебральной ишемии, которые развиваются к концу первых суток после припадка и сохраняются на протяжении последующих 2-3 дней [32, 90]. В этой связи, представляют интерес сроки восстановления неврологических нарушений и связанных с ними нарушений гемодинамики.

Новым этапом в КТ-диагностике заболеваний головного мозга явилась многослойная или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая обладает большей разрешающей способностью, меньшей рентгеновской нагрузкой на человека и меньшим временем исследования.

Однако, наиболее информативным является метод магнитно-резонансной томографии мозга (МРТ), ценностью которого является получение изображения на экране не только анатомических образований, но и информации физико-

химического характера о состоянии метаболических процессов в мозговой ткани. Логично, что при таких обстоятельствах возможно диагностировать минимальные поражения головного мозга, какие часто наблюдаются при ЛЧМТ.

Однако, несмотря на то, что сообщения, посвященные МРТ при ЧМТ в настоящее время многочисленны, они характеризуют преимущественно тяжёлую ее степень, что и послужило основанием для использования данного метода в настоящей работе. У большинства больных с ПЭС после перенесенной ЧМТ регистрируется изменения в структуре ликвороносных лож и мозговой ткани по данным МРТ. Так, в 10-17% наблюдений у пациентов после эпилептических припадков развиваются ишемические изменения в мозговом веществе, которые указывают на определенную условность срока постприступного (постиктального) периода [77, 129]. В подобных ситуациях речь идет не о лакунарных инсультах, о кратковременных метаболических, гипоксических и ишемических изменениях головного мозга, запущенных эпилептической активностью, непосредственно самим припадком.

Длительность и обратимость постпароксизмальных неврологических расстройств различна, продолжается от нескольких минут до 24 часов (при тяжёлых приступах или серии приступов). Это свидетельствует об их гемодинамической, метаболической, структурной неоднородности. Подобная патофизиологическая неоднородность не позволяет объединять все виды внутримозговых изменений после эпилептических припадков в одну группу. Это связано с тем, что по данным КТ головного мозга у 20 % пострадавших и у 29 % обследованных при МРТ диагностируются признаки очаговой ишемии [165, 183, 200]. Поэтому некоторые авторы предлагают сроком эпилептических припадков определить лишь те эпизоды очаговой ишемии, когда длительность неврологического дефицита не превышает 1 часа, а признак очагового поражения мозга при визуализации отсутствует [149, 210]. В случае большей длительности неврологических расстройств возрастает достоверность лакунарного инсульта. Критерием тяжести эпилептического припадков является продолжительность неврологических нарушений, а не гемодинамических [23].

По мнению других исследователей, выраженность неврологического дефицита и гемодинамических расстройств у пациентов с ПЭС с восстановлением в пределах 1-3 часов отличается от аналогичных параметров у пациентов с полным восстановлением неврологических функций в период от 4 до 24 часов и более. Оказалось, что характер нарушений мозгового кровообращения при ПЭС с продолжительностью неврологических постприступных нарушений свыше 3-х часов, отвечает гемодинамическим расстройством пациентов с очаговой ишемией, у которых неврологический дефицит регрессировал в течение 2-7 суток [63]. Вероятно, более оправданным является такое представление о ПЭС в данном аспекте: это остро возникающее расстройство мозговых функций сосудистого генеза, которые регрессируют в течение первых 3-х часов после развития, а на КТ или МРТ отсутствуют признаки очагового поражения головного мозга. При большей длительности неврологического дефицита необходимо исключить лакунарный инсульт с обратимой мозговой дисфункцией.

Приведенные выше данные обосновывают целесообразность проведения методов нейровизуализации всем пострадавшим от ЧМТ с ПЭС.

Лабораторные методы диагностики, несомненно, занимают ведущее место в обследовании пациентов с последствиями ЧМТ, однако они не выявляют специфических изменений, способствующих развитию ПЭС. Они, в определённой мере, подтверждают наличие сосудистого процесса опосредованно. Между тем, ввиду существенной роли гемодинамических нарушений в возникновении неврологических посттравматических расстройств, изучение показателей гемокоагуляционного гомеостаза, будет представлять практический интерес.

Изменение окислительного фосфорилирования и ПОЛ при последствиях ЧМТ, особенно при ПЭС, изучено недостаточно в связи с преходящим характером неврологических нарушений. В этой связи, с целью дифференциации ПЭС и посттравматических ишемических изменений в головном мозге, является целесообразным углубленное исследование концентрации АТФ, АДФ, их соотношений в сыворотке крови, а также показателей ПОЛ, как наиболее информативных показателей, характеризующих метаболический гомеостаз [136].

По мнению ряда исследователей, в постприступном периоде регистрируется увеличение содержания липопротеидов, неустойчивый уровень гликемии, возрастание активности свободных радикалов, уменьшение содержания в крови АТФ. Именно подобные изменения способствуют массовой деполяризации мембран нейронов и повышению их судорожной активности [127, 133]. Указанные биохимические изменения дополняют представления о патогенезе ПЭС и дают основание обосновать направления комплексной терапии и преодолеть резистентность к противосудорожным препаратам у части больных ПЭ.

Лечение больных с последствиями ЧМТ в виде ПЭС предусматривает предупреждение повторных эпилептических припадков и предотвращение их трансформации в лакунарный инфаркт. Комплексное лечение включает в себя коррекцию факторов риска – артериального давления, кардиальной патологии и др. [41, 117, 143].

Основные принципы лечения последствий ЧМТ с ПЭС включают следующие мероприятия: нормализацию показателей артериального давления (антагонисты кальция, β -адреноблокаторы); кардиопротекцию (триметазидин, мельдоний, корвитин) [188]; вазоактивные препараты (винпоцетин, беттагистин, тиотриазолин, пентоксифиллин) [26, 45]; коррекцию реологических свойств крови (реамберин, реомакродекс, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) [117, 119]; коррекцию нейрометаболизма (цитиколин, мексидол) [97, 146]; коррекцию ликворного давления и венозного оттока (L-лизина эсцинат, эуфиллин, рефортан, флебодия) [106, 249]; коррекцию вегетативной дисфункции (фенибут, адаптол, магний В6) [41, 155]; немедикаментозные средства (психотерапия, фитотерапия) [85, 107].

При проведении лечебных мероприятий важным направлением является исследование методов коррекции энергетического метаболизма, особенно при ПЭС у лиц старших возрастных групп. Патогенетически обоснованным, по нашему мнению, представляется использование нейропептидов в комплексном лечении отдалённых последствий ЧМТ с ПЭС. Назначение кортексина продиктовано следующими рассуждениями: риск внезапной очаговой ишемии мозга после эпилептического припадка в первые 48 часов и ключевая роль препарата во вторичной профилактике

очаговой ишемии мозга (высокий уровень доказательности); выраженный нейропротекторный эффект; антиоксидантное действие, эффективность профилактики рецидива эпилептического приступа (высокий уровень доказательности) [5, 27, 234].

В случае недоступности немедленной нейровизуализации при затянувшемся эпилептическом припадке указанная терапия должна быть назначена сразу же, поскольку эта стратегия имеет позитивное соотношение «польза – риск».

Выбор нейропротекторов при лечении посттравматических эпилептических приступов должен быть крайне осторожным, поскольку многие препараты этой группы являются проконвульсантами.

Препарат кортексин, являющийся полипептидом, обладающий тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное, противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, ускоряет восстановительные функции головного мозга после стрессовых воздействий [38, 53].

Если механизм действия и клиническая эффективность многих современных антиконвульсантов (ламотриджин, габапентин) [10, 60, 154, 175, 247], хорошо изучены, то применение топамакса (топирамата) в комплексном лечении посттравматического эпилептического синдрома, вызывает противоречивые мнения ряда исследователей. К тому же многие традиционные антиконвульсанты обладают выраженным ulcerогенным действием, имеют много противопоказаний со стороны желудочно-кишечной системы [60, 180, 240]. Поэтому с учетом указанных обстоятельств, обоснованным является поиск новых противосудорожных препаратов для лечения эпилептических приступов. На наш взгляд, является перспективным применение топамакса, который обладает универсальным и полимодальным действием и является эффективным в лечении различных видов эпилептических припадков [55, 100, 110, 114, 126, 137, 173, 243].

Работ, посвящённых использованию комбинации кортексина с топамаксом, в терапии посттравматических эпилептических приступов не достаточно, хотя эти препараты, оказывая ГАМКергическое влияние, показаны при эпилептических

припадках любого генеза. Поэтому применение кортексина в сочетании с топамаксом в лечение пациентов с ПЭС аргументировано и требует дальнейшего исследования.

На основании анализа вышеприведенных литературных данных, их анализа, можно сделать заключение о том, что отдалённые последствия ЧМТ в виде ПЭС являются одной из частых клинических форм поражения головного мозга, которые не всегда своевременно диагностируются.

Патогенез ПЭС сложен и связан с внутримозговыми гемодинамическими нарушениями, патохимическими изменениями в мозговом веществе, нарушением энергетического обмена.

Диагностика ПЭС требует усовершенствования, систематизации не только клинических, но и параклинических критериев с углублённой оценкой показателей внутримозговой гемодинамики и электрогенеза мозга в пред- и постприступный периоды, обязательной нейровизуализацией пострадавших в динамике заболевания. Целесообразно проведение мониторинга отдельных биохимических показателей энергетического и липидного обменов для прогнозирования исходов клинического течения ПЭС.

Лечение пациентов в отдаленном периоде ЛЧМТ, имеющих серьезное неврологическое осложнение в виде ПЭС представляет собой поэтапный, пролонгированный процесс, предусматривающий коррекцию метаболических, ликворогемодинамических, вегетативных нарушений. В этой связи целесообразно использование препаратов, обладающих мультимодальным действием, к числу которых может быть отнесена комбинация кортексина и топамакса. Между тем, этот вопрос недостаточно полно изучен, что, по нашему мнению, обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Обследованы 101 пациент (71 мужчина и 30 женщин), перенесших лёгкую ЧМТ, 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 наших 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 лёгкой ЧМТ в анамнезе, приступов эпилепсии, возникших спустя 7 дней и более после перенесенной ЛЧМТ, возраст пострадавших 18-59 лет, отсутствие каких-либо перенесенных ранее заболеваний ЦНС, длительность эпилептического припадка до 3-5 минут с наличием постприступного состояния до 24 часов. Критерием исключения были лица в возрасте 60 лет и более, лица, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ЦНС в стадии декомпенсации.

Все пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от возрастного периода, согласно классификации ВОЗ [138]. I группу составили 61 обследуемый (60,4 %) в возрасте 18-44 лет (молодой возраст) и II – соответственно 40 человек (39,6%) в возрасте 45-59 лет (средний возраст).

Обследование пациентов проводили, согласно классификации Лихтермана Л.Б. [79] в 2 базисных периода заболевания: промежуточном – 39 пациентов -

38,6% (15 человек из I группы и 24 человека из II группы) с давностью ЛЧМТ от 2-х недель до 2-х месяцев и отдалённом – 62 пациента - 61,4% (46 человек из I группы и 16 человек из II группы) спустя 2 месяца и более после травмы.

Распределение пациентов в зависимости от вида ЧМТ представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Виды черепно-мозговых травм по механизму происхождения

Виды ЧМТ	Место возникновения ЛЧМТ			
	При исполнении служебных обязанностей		Вне производства	
	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %
Производственная	20	19,8	-	-
При исполнении служебных обязанностей сотрудниками ОВД	23	22,8	-	-
Минно-взрывная травма	19	18,8	3	3
Транспортная	4	4,0	8	7,9
Спортивная	6	5,9	5	4,9
Бытовая травма	-	-	13	12,9
Итого	72	71,3	29	28,7

У обследованных лиц преобладала ЛЧМТ, полученная при исполнении служебных обязанностей работниками органов внутренних дел (ОВД) – 22,8%, минно-взрывная травма (21,8%) и производственная травма (19,8%). Почти треть пострадавших (32 человека – 31,7%) перенесли повторные ЛЧМТ от 2 до 5 раз. Возрастной состав наших пациентов представлен на рисунке 2.1.

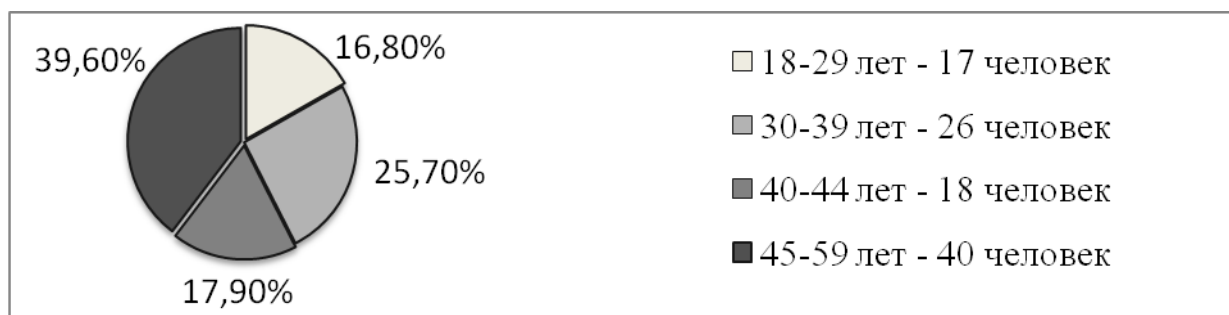


Рисунок 2.1 - Возрастная характеристика пациентов с последствиями ЛЧМТ

Таким образом, среди обследуемых преобладали лица молодого возраста (60,4 % случаев), то есть подавляющее большинство – активные, трудоспособные люди.

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Общая характеристика пациентов

Общие данные	Всего пациентов		Сотрясение головного мозга		Ушиб головного мозга I степени	
	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %
1	2	3	4	5	6	7
1. Периоды болезни						
а) промежуточный	39	38,6	22	21,8	17	16,8
б) отдалённый	62	61,4	42	41,6	20	19,8
2. Виды травм						
а) производственная, в т.ч. сотрудники ОВД	43	42,5	26	25,8	17	16,9
б) транспортная	12	11,9	6	5,9	6	5,9
в) бытовая	13	12,9	7	6,9	6	5,9
г) минно-взрывная	22	21,8	15	14,9	7	6,9
д) спортивная	11	10,9	10	9,9	1	1,0
3. Локализация травм						
а) височная	25	24,8	17	16,9	8	7,9

1	2	3	4	5	6	7
б) затылочная	21	20,7	13	12,9	8	7,9
в) лобная	35	34,7	25	24,8	10	9,9
д) теменная	7	6,9	2	2,0	5	4,9
г) диффузная	13	12,9	7	6,9	6	5,9

У пациентов преобладали травмы лобной (34,7%) и височной (24,8%) областей черепа, реже – затылочной (20,7%), диффузной (12,9%) и теменной локализации (6,9%). Сроки госпитализации в острый период ЧМТ, по данным предыдущей медицинской документации, представлены на рисунке 2.2.

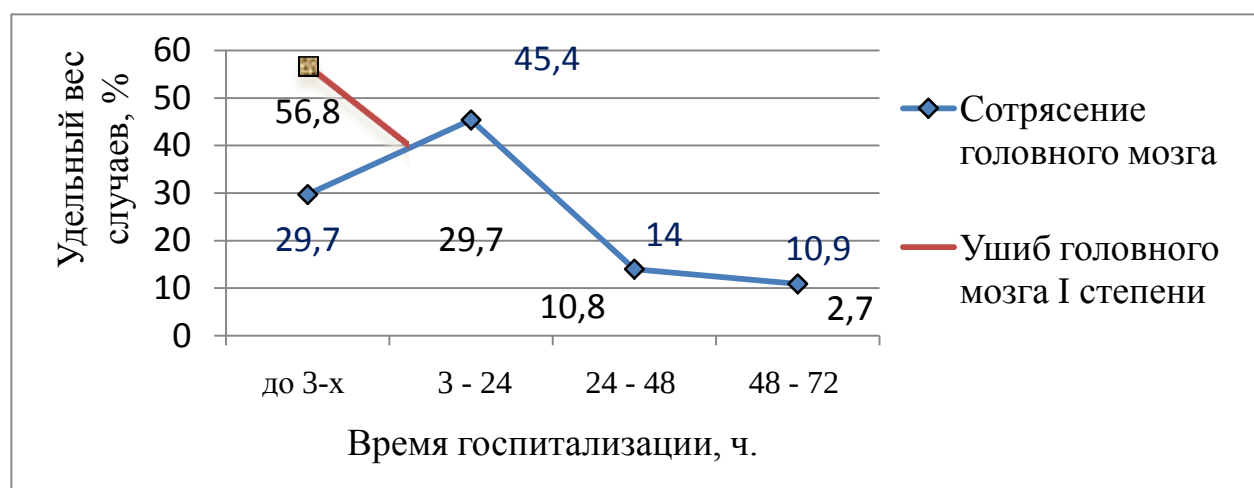


Рисунок 2.2 - Сроки госпитализации пациентов после ЛЧМТ

В более ранние сроки в лечебные учреждения поступали пострадавшие с ушибом головного мозга лёгкой степени (56,8% пациентов до 3-х часов и ещё 29,7% в течение первых суток, при сотрясении головного мозга, соответственно 29,7% и 45,4%).

Позднее поступление пациентов в стационар при ушибе мозга лёгкой степени (13,5%), как и при сотрясении головного мозга (24,9%), объясняется, по нашему мнению, недооценкой клинической картины заболевания как со стороны медработников, так и пострадавших, а также госпитализацией в непрофильные отделения.

По-видимому, нет необходимости доказывать, что позднее поступление пациентов снижает эффективность терапевтических мероприятий и тем самым ухудшает клинический и трудовой прогноз.

Заслуживает внимание выявление особенностей течения заболевания у обследованных пациентов в зависимости от вида перенесенной ЛЧМТ (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Зависимость течения ПЭС от вида ЛЧМТ

Вид лёгкой черепно-мозговой травмы	Течение заболевания					
	Стабильное		Прогрессирующее		Рецидивирующее	
	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %
Сотрясение головного мозга	21	20,8	15	14,9	28	27,8
Ушиб головного мозга I степени	4	3,9	16	15,8	17	16,8
Итого	25	24,7	31	30,7	45	44,6

У пациентов обеих групп преобладал рецидивирующий тип течения заболевания, что характеризовало стойкий патологический процесс, несмотря на легкую степень перенесенной ЧМТ. Однако у пациентов с перенесенным сотрясением головного мозга ПЭС протекал более доброкачественно и часто имел стабильное течение (20,8%), в то же время, у пациентов с перенесенным ушибом головного мозга лёгкой степени ПЭС чаще носил прогрессирующее (15,8%) течение. Зависимость типа течения заболевания от вида травмы представлена на рисунке 2.3.

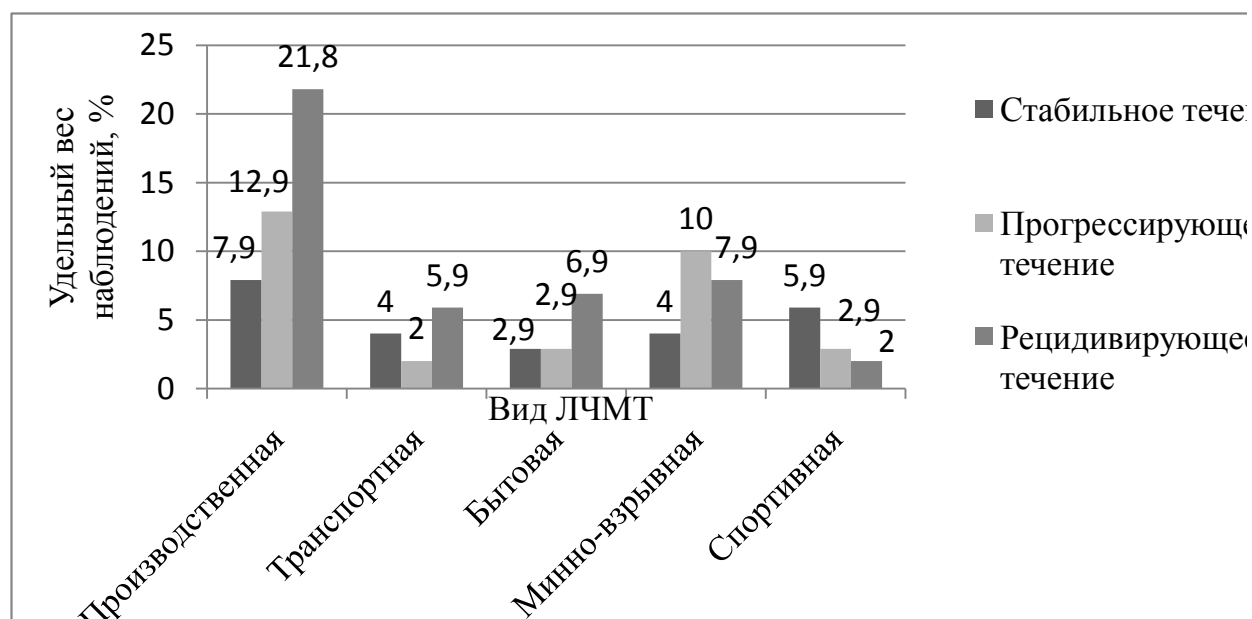


Рисунок 2.3 - Зависимость типа течения ПЭС от характера ЛЧМТ

У большинства обследованных пациентов с производственными травмами преобладали рецидивирующее с периодической декомпенсацией (51,2%) и прогрессирующее (30,2%) течение заболевания, что свидетельствовало о сохраняющейся у них внутримозговой патологии, даже после ЛЧМТ, которая под действием провоцирующих факторов обострялась.

Коморбидные состояния, которые наблюдались у обследованных пациентов: артериальная гипертензия – 31,7%, нарушения сердечного ритма – 16,8%, церебральный атеросклероз – 13,9%, эндокринная патология (сахарный диабет, дистиреоз, ожирение) – 44,6%. Были проанализированы факторы риска, способствующие манифестации ПЭС у пациентов обеих подгрупп. Среди них мы выделили основные: непосредственно перенесенная ЛЧМТ (без преморбидного фона) - 42 больных (41,6%); повторные ЛЧМТ – 32 пациента (31,7%), наличие преморбидного фона перед ЛЧМТ 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%). Следовательно, у значительной части пациентов отмечалась предрасположенность к пароксизмальным состояниям, которая оформилась в эпилепсию после перенесенной ЛЧМТ.

Все пациенты подписали «Информационное согласие пациента на проведение обследования и лечения», оригиналы которых были внесены в истории болезни.

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.

2.2. Методы исследования

В процессе наблюдения за пациентами использовали традиционные общеклинические методы, изучение неврологического статуса, состояния автономной нервной системы с применением методик Вейна А.М. [19]. Исследование вегетативного тонуса проводилось с помощью вегетативного индекса Кердо, рассчитываемого по формуле: $(1 - Д / ЧСС) * 100$, где Д — величина диастолического давления; ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 минуту; и опросника Вейна (1991) для выявления признаков вегетативных изменений при исследовании субъективного восприятия пациентом вегетативной дисфункции. Оценку поструральной устойчивости проводили при помощи теста Тинетти.

Для оценки когнитивных функций были применены нейропсихологические тесты: Векслеровская шкала интеллекта для взрослых (WAIS), корректурная проба Бурдона (для выявления утомляемости, оценки концентрации и устойчивости внимания), Висконсинский тест сортировки карт (WCST) [124, 125]. В связи с

наличием у пациентов выраженных эмоциональных расстройств, для их объективизации использовалась методика ММРІ (Миннесотский многоаспектный личностный опросник, предназначенный для исследования индивидуальных особенностей и психических состояний личности) [6].

Исследование по опроснику ММРІ, определение сенсо-моторных реакций, силы и скорости нервных процессов проводилось с использованием программно-аппаратного комплекса «НС-Психотест» («Нейрософт», Россия), включающего в себя ряд психофизиологических методик и устройств, в частности, батарею тестов «Эксперт». При оценке психомоторных функций учитывалось время простых и сложных аудио- и визиомоторных реакций [18].

Качество жизни пациентов оценивали по опроснику EuroQol-5D-3L и по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) [4].

Проводили углублённый анализ характера пароксизмов, их продолжительности, оценивали время и последовательность восстановления неврологических расстройств. Учитывалась этапность постановки диагноза эпилепсии с учетом типов приступов и их сопоставление с данными ЭЭГ, нейровизуализации, коморбидными состояниями, установление этиологии пароксизмов. При этом использовали классификацию Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) [11].

Для субъективной оценки состояния ликворной системы мозга была применена эхо-энцефалография (ЭХО-ЭГ). ЭХО-ЭГ помогает также выявить кисты, гематомы, петрификаты, отеки и другую патологию воспалительного и травматического характера, вызывающую изменения в объеме и внешнем виде структур головного мозга, регистрировать пульсацию мозговых сосудов и дифференцировать состояние симметричных структур, что позволяет выявлять аневризмы сосудов мозга [25]. Для ЭХО-энцефалографического исследования использовался стационарный ультразвуковой прибор «Сономед 315» производства ООО «Спектромед» Россия. Прибор оснащён датчиками 1 МГц, 1,5 МГц и 2 МГц, с разрешающей способностью 3, мм, 2,4 мм и 1,6 мм, соответственно. Программное обеспечение прибора функционирует под управлением русифицированной версии MS Windows NT 4.0/2000, что позволяет врачу использовать все возможности данной

операционной системы. Прибор работает в четырёх режимах: А – эхограмма, А+Р - эхограмма и пульсограмма, А+А - трансмиссионный, А+М - эхограмма и М-режим.

При исследовании учитывалось расположение срединного М-ЭХО, величина третьего желудочка, число дополнительных комплексов, смещение М-ЭХО-сигнала. Выявленные эхоэнцефалографические признаки систематизированы в следующие типы ЭХО-ЭГ: I – визуально неизмененный; II – умеренное увеличение количества дополнительных ЭХО-сигналов с расширением М – ЭХО; III – умеренное усиление пульсации, комплекс М – ЭХО деформирован; IV – со смещением М – ЭХО сигнала на 2 мм и более.

Состояние биоэлектрической активности головного мозга, появление эпилептической или патологической активности у обследованных оценивали с помощью электроэнцефалографического исследования с топоселективным картированием головного мозга [39, 47].

Электроэнцефалографическое исследование проводили на 19-канальном аппаратно-программном комплексе «DX-NT 32». Аппарат предназначен для проведения ЭЭГ исследований как с применением традиционных подходов к анализу кривых, так и с использованием компьютерных методов обработки электроэнцефалограмм и вызванных потенциалов. Комплекс работает под управлением Microsoft Windows 2000, XP 7. Фотофоностимуляция проводилась с помощью выносных блоков стимуляции, обеспечивающих отдельную стимуляцию правого или левого глаза, правого или левого уха, стимуляцию шахматным паттерном. Комплекс обеспечивает возможность одновременного съема, регистрации, отображения на экране монитора и вывода на печать ЭЭГ – сигналов по всем 19 каналам в диапазоне входных сигналов от 1.5 мкВ до 1 мВ синхронно с ЭКГ сигналом. При помощи блока фотофоностимуляции проводилась отдельная стимуляция по двум каналам. Функциональное состояние головного мозга и глубину патоморфологических реакций изучали методикой регистрации электрических потенциалов головного мозга с помощью монополярной и биполярной записей по отношению к ушному электроду в стандартных международных отведениях. При этом оцени-

ввалась интенсивность первичных и вторичных ответов при фоно-, фотостимуляциях и гипервентиляции в течение трёх минут. К электроэнцефалографу был представлен фоновый стимулятор, генерировавший звук фиксированной частотой 500, 1000, 4000 Гц, а также одиночные звуковые импульсы в виде «щелчков». Фотостимуляция осуществлялась световспышками, фиксированной частотой от 1 до 35 мельканий в 1 с, длительности импульсов 10-500 мс.

Кроме того, фотостимулятор генерировал световые импульсы в прерывистом режиме в трёх диапазонах: от 1 до 5, от 5 до 20, от 20 до 100 Гц, а в постоянном – 200 Гц. При необходимости проводили пробу с депривацией сна.

Анализ ЭЭГ производился как визуально, так и при помощи автоматического анализатора, позволяющего выделять спайки, острые волны и комплексы «пик-волна», подсчитывать их число для каждого отведения, среднюю амплитуду и частоту встречаемости, а также картирование амплитуд вызванных потенциалов в любой момент времени. При помощи программного обеспечения комплекса определяли вероятностную пространственную структуру очагов патологической активности в трехмерном пространстве методом амплитудной пеленгации с построением томограмм во всех частотных диапазонах.

Обращали внимание на основной фон биоэлектрической активности, выделяли показатели, характеризующие: амплитуду, наличие доминирующего ритма и его частоту, измененные волновые формы активности, наличие или отсутствие региональных различий, реакцию десинхронизации.

По амплитудному признаку α -ритма все ЭЭГ распределялись условно малой (от 26 до 80 мкВ) и большой амплитуды (свыше 80 мкВ). Придавалось значение регулярности α -ритма, учитывали все частоты волн α -диапазона и его распространённость по областям.

Для определения выраженности α -ритма вычисляли α -индекс. Редуцированным α -ритмом считалась запись с α -индексом менее 25%, а высоко синхронизированным – если α -индекс превышал 75%. При описании медленной активности отмечалась частота, амплитуда, выраженность, форма волны, пространственное

влияние и симметрия. Обращалось внимание на появление медленной активности под влиянием раздражителей (свет, звук, гипервентиляция).

В норме при фотостимуляции через 2 сек. мощность фоновых сигналов снижается на 80-85%, а при фоностимуляции – повышается в 2-3 раза от исходного уровня с восстановлением фонового уровня через 2 сек. после внешних стимуляций – на $96 \pm 3,5\%$ от исходного уровня [30].

Исходя из полученных данных электроэнцефалографического исследования, нами было выделено 4 типа ЭЭГ: I - визуально неизменённый, II – плоский, III – полиритмичный и IV – билатерально-синхронная пароксизмальная активность.

При ЭЭГ I типа при внешних раздражениях выявлялся направленный сдвиг биоэлектрической активности в виде нарушения регулярности и снижение средней мощности ЭЭГ-сигналов при фото-стимуляциях на $20 \pm 5\%$ от фона, при фоностимуляции – повышение на $25 \pm 2\%$ от фона. Через 2 с после прекращения раздражения биоэлектрическая активность восстанавливалась на $90 \pm 5\%$ от исходного фона во всех отведениях. Средняя интенсивная оценка мощности спектра α -активности при этом снижалась на фото- и повышалась на фоностимуляцию в пределах $20 \pm 4\%$ от фона с восстановлением исходного состояния через 2 с после стимуляции на $90 \pm 4\%$ от должного, что отражало устойчивость внутримозговых механизмов с абсолютной компенсацией и удовлетворительной их адаптацией.

К ЭЭГ плоского (десинхронного, II типа) отнесены кривые, лишённые выраженных колебаний, сливающиеся с низковольтной активностью, не превышающей по амплитуде 20 ± 2 мкВ, представленной группами перегруженных α -волн (α -индекс равен $25 \pm 2\%$, при этом увеличена мощность спектра β -ритма).

При фотостимуляции снижение средней мощности ЭЭГ-сигналов в лобно-височных отведениях составляло $40 \pm 5\%$, в остальных – $30 \pm 2,1\%$ от исходного уровня. При фоностимуляции наблюдали повышение средней мощности ЭЭГ-сигналов на $40 \pm 8\%$ в лобно-височных структурах головного мозга, в остальных – на $30 \pm 5\%$.

Средняя интенсивная оценка мощности спектра α -активности при фотостимуляции понижалась: в лобно-височных на 20 ± 2 %, в остальных – на 30 ± 2 % от фона, при фоностимуляции – повышалась на 40 ± 5 % в лобно-височных и на 30 ± 5 % в остальных отведениях.

Восстановление исходной ЭЭГ, независимо от вида стимуляции через 10 с составляло 70 ± 5 % в лобно-височной области, в остальных областях – 85 ± 5 % от уровня фона, указывало на относительную компенсацию нарушенного электрогенеза головного мозга на фоне напряжения его адаптационных механизмов.

При III типе ЭЭГ (полиритмичном) α -индекс составлял – $40 \pm 2,1$ %, тета-ритм $21 \pm 1,1$ %, дельта – $11 \pm 1,2$ %, амплитуда – $40 \pm 2,5$ мкВ с межполушарной асимметрией на 30 ± 5 %. При фотостимуляции усвоение ритма наступало в пределах 5-10 сек. с депрессией амплитуды на 40 ± 5 % в лобно-височных отделах головного мозга, а в остальных – на $30 \pm 2,1$ % от исходной мощности ЭЭГ сигналов. Средняя интенсивная оценка мощности спектра α -активности при фотостимуляции понизилась на 45 ± 5 % в лобно-височных и на 25 ± 2 % – в остальных отведениях. При фотостимуляции определялось повышение соответственно на 45 ± 8 % и 35 ± 2 % от фона. Восстановление фона через 8 с составляет $40 \pm 5,1$ % в лобно-височных областях головного мозга и $60 \pm 5,1$ % в остальных, что указывает на срыв адаптации с ложной компенсацией нарушенного электрогенеза мозга.

На ЭЭГ IV типа доминировала активность с амплитудой $15 \pm 2,1$ мкВ, α -индекс составил 60 ± 5 %, регистрировали билатерально-синхронные разряды α -волн с амплитудой 50 ± 5 мкВ. Полиморфная высокочастотная активность при фотостимуляции понижалась на $70 \pm 8,5$ % от фона в лобно-височных отделах головного мозга с направленным сдвигом биоэлектрической активности в виде коротких колебаний (по 2-3 волны) или всплеск тета-ритмов с амплитудой до $8 \pm 2,1$ мкВ в этих отделах мозга. В остальных областях ритм снижался на $40 \pm 1,1$ % от исходной мощности электроэнцефалографических сигналов. При фоностимуляции вызванные ответы, синхронные с раздражителем, широко иррадиировали по базальной поверхности головного мозга с доминированием их в лобно-височных отделах головного мозга с повышением на 70 ± 3 %, а в остальных – 40 ± 4 %, что

указывало на декомпенсированное состояние с неудовлетворительной адаптацией нарушенного электрогенеза головного мозга.

Для оценки состояния внутримозговой гемодинамики было использовано транскраниальное дуплексное сканирование и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, которое осуществляли на ультразвуковой диагностической системе XARIO Toshiba, Япония. Дуплексное сканирование объединяет возможности 2D-изображения и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), что позволяет одновременно наблюдать на экране изображения сосуда и доплеровскую кривую. Так УЗИ показывает анатомию сосудов, а УЗДГ информирует о кровообращении. Для получения информации о кровотоке в удобной форме используется цветное картирование — доплер с цветовой визуализацией.

Процедура дает возможность выявить: наличие тромбов и бляшек; утолщение или истончение стенки сосуда; нарушение целостности (разрывы), растяжение стенок (аневризма), стеноз (сужение сосудов, например при спазме); врожденные деформации и врожденную или приобретенную извитость сосудов; сдавление сосуда; оценить эластичность сосудистых стенок, уровень кровотока, качество регуляции сосудистого тонуса — периферической и центральной, функциональные резервы системы кровоснабжения мозга.

Обследование имеет ряд особенностей, одна из них связана с тем, что используется особая частота ультразвуковой волны — 2 МГц — такой ультразвук в состоянии проникнуть через кости черепа. Помимо этого, датчик необходимо прикладывать к тем называемым «ультразвуковым окнам» — участки черепа, где кости тоньше.

В системе Xario помещены все возможности, необходимые для работы с объемными изображениями: функция 3D обеспечивает получение объемных изображений с поддержкой цветных доплеровских режимов с использованием обычных датчиков, функция получения трехмерного изображения в режиме цветного доплеровского картирования. Эта функция помогает получить качественные трехмерные цветные изображения при проведении исследования. Нужного эффекта удастся достичь за счет использования датчиков 3D/4D в В-режиме с по-

следующим восстановлением объемной структуры в режиме цветового доплеровского картирования. Кровоток, идущий от датчика, отображается синим, к датчику – красным. Турбулентный поток фиксируется в сине-зелено-желтой цветовой гамме. Кроме того, данная функция совместима с режимом Freehand 3D.

В аппарате есть несколько режимов, которые могут быть использованы для исследования мозговой гемодинамики: импульсно-волновой/постоянно-волновой доплер – PWD/CWD; цветовое доплеровское картирование – CDI; энергетический доплер/направленный энергетический доплер – CA/DCA; улучшенный динамический поток – ADF; тканевая гармоника/тканевой доплер – THI /TDI;

Модуль улучшенного динамического потока (ADF) позволяет показать в цвете кровотоки без доплеровской визуализации в 2D режиме с высоким временным и пространственным разрешением и так же получить информацию о направлении потока. Специальная технология Dynamic Flow позволяет получать высококачественные сосудистые изображения.

Для исследования гемодинамики интракраниальных сосудов применялся датчик с фазированной решёткой с частотой 1,5-3,5 МГц, для экстракраниального исследования – линейный датчик с частотой 5-12 МГц.

При оценке мозгового кровообращения определялось направление кровотока, диаметр сосудов, линейная скорость кровотока в артериальных сосудах и венозной системе, индекс пульсации (ИП), толщина комплекса интима-медиа [56, 75]. Исследуя сонные артерии, датчик направляли вдоль сосуда по передней поверхности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в направлении головы. На уровне щитовидного хряща общая сонная артерия (ОСА) образует бифуркацию и разделяется на внутреннюю сонную (ВСА) и наружную сонную артерии (НСА), которые исследовали на уровне угла нижней челюсти.

Позвоночные артерии (ПА) в экстракраниальном отделе исследовали под мастоидальным отростком, направляя датчик к голове. Нарушение нормальной формы сонограммы и направление кровотока свидетельствовали о морфологических изменениях сосудов. Умеренный стеноз (в пределах 50-75 % диаметра сосуда) сонной артерии сопровождался снижением скорости кровотока, а в случае

значительного стеноза (более 75 % в диаметре) – исчезновением кровотока во время диастолы. При наличии стенозов ПА регистрировалось снижение скорости кровотока и во время систолы. Двусторонний кровоток свидетельствовал об извитости сосудов. Следует отметить, что изменения показателей скорости кровотока возникали также на фоне нарушений общей гемодинамики (аритмия, снижение сердечных выбросов). Важным дополнительным диагностическим критерием являлась асимметрия скорости кровотока в симметричных сосудах.

Исследование функционального состояния внутримозговых сосудов и мозговой гемодинамики осуществлялся через «ультразвуковые окна» – темпоральное, орбитальное, окципитальное. Через темпоральное окно, которое находится между внешним краем орбиты и ушной раковиной, выше уровня скуловой кости, на глубине 50-55 мм регистрировали среднюю мозговую артерию (в норме её кровоток направлен к датчику). На глубине 60-65 мм находили бифуркацию интракраниального отдела внутренней сонной артерии (кровоток в ней двунаправлен). Кпереди на глубине 70-75 мм находили переднюю мозговую артерию (ПМА) (кровоток в ней направлен от датчика). Позади и внизу на глубине 65-70 мм находили заднюю мозговую артерию (ЗМА), кровоток в которой направлен к датчику. Через орбитальное окно на глубине 45-50 мм определяли глазную артерию, кровоток в которой также направлен к датчику. На глубине 55-65 мм определяли сифон сонной артерии, где кровоток чаще был двунаправленным. Окципитальное окно находили между краем большого затылочного отверстия и атлантом. Поиск ПА проводили на глубине 65-70 мм, отклоняя датчик латеральнее от средней линии. На глубине 80-100 мм, находили основную артерию (ОА). В этих сосудах кровоток в норме был направлен от датчика.

Характер кровотока в интракраниальных сосудах существенно отличался от такового в экстракраниальных. В интракраниальных артериях кровоток имел постоянный характер, не прекращался даже во время диастолы.

Скорость диастолического кровотока составляла около половины систолического, индекс пульсации равнялся 0,8-1,2 ед. Изменение скорости кровотока и его направления позволило определить как морфологические, так и функциональ-

ные изменения интракраниальных сосудов. С помощью дуплексного сканирования мы обнаруживали стеноз или окклюзию мозговых сосудов, оценивали состояние коллатерального кровотока, вазоспастические и вазопаретические компоненты нарушения гемодинамики.

Для оценки состояния ликворной системы головного мозга, мозговой ткани у лиц, перенесших ЛЧМТ, были использованы нейровизуализационные методы исследования – МСКТ и МРТ головного мозга.

Компьютерная томография головного мозга выполнялась на компьютерном томографе Asteion TSX-021B/4C фирмы Toshiba (Япония). Томографическая система Asteion представляет собой мультисрезовый спиральный КТ сканер, поддерживающий сканирование всего тела. Мощность излучения рентгеновской трубки: 4.0 МНУ. Система генерирует 4 среза за один оборот путем использования многорядового детектора с выбором толщины среза (SSMD). Томограф достигает регистрации низкого контраста 2 мм при 0,3 % и разрешения высокого контраста 0,35 мм в направлении x, y и z. Мультисрезовые спиральные КТ-исследования головного мозга выполнялись с использованием тонких срезов, 0,5 мм, что позволило создавать высокоточные 3D и MPR изображения по точным данным изотропных вокселей. При спиральном сканировании функция Real-EC, которая обеспечивает однородность шума для каждого среза, была выбрана в плане исследования eXam Plan, которая дает возможность выбрать заранее запрограммированные параметры сканирования, что повышает производительность системы при работе с пациентами, легко минимизируя ненужную для пациента экспозицию.

Толщина исследуемых срезов варьировала от 0,5 мм до 8 мм, время сканирования для 360° — 0,5 с - 3 с. Для количественной оценки патологического очага учитывали отношения величин оптической плотности и площади фигур, образуемых денситометрическими кривыми.

При проведении томографии определяли величины мозговых индексов путём расчёта отношения количества элементов изображения с плотностью ликворных пространств к элементам с плотностью мозга. Из планиметрических показа-

телей изучали следующие: бифронтальный индекс (БФИ), бикаудальный индекс (БКИ), индекс тел (ИТ) боковых желудочков, а также мозговые индексы, отражающие отношение площади ликворных пространств к площади вещества мозга на уровне варолиева моста (МИВМ), среднего мозга (МИСМ), базальных ганглиев (МИБГ) и тел боковых желудочков (МИБЖ), церебро-вентрикулярный индекс (ЦВИ) передних рогов боковых желудочков [32].

MPT пациентам проводили на аппарате Hitachi Aperto 0.4T (Япония). MPT APERTO использует постоянный магнит с напряженностью поля 0,4Т. Аппарат оснащен мощным 64-битовым компьютером, позволяющим проводить параллельный сбор данных с матрицей до 1024 x 1024 пикселей, что позволяет осуществлять быструю реконструкцию изображений.

В программном обеспечении реализована возможность проведения исследований с использованием сверхбыстрых импульсных последовательностей, таких как однокадровая эхопланарная томография SSEPI и однокадровое быстрое спин-эхо SSFSE, что позволяет получать изображения, свободные от артефактов из-за произвольных движений пациентов.

Исследование проводили в режимах T1 ВИ (взвешенное изображение), T2 ВИ, Flair. На серии томографических срезов головы изучали следующие образования: срединные структуры, желудочки головного мозга, межполушарные щели и субарахноидальные конвекситальные пространства, цистерны, признаки внутримозговых кровоизлияний, объемных образований и других патологических процессов. При этом, с целью объективной оценки степени и характера изменений структуры ликвороносных путей и мозговой ткани, определялись следующие параметры: расстояние между верхушками передних рогов боковых желудочков; расстояние между конвекситальными поверхностями мозга на уровне верхних отделов передних рогов; расстояние между верхушками передних рогов боковых желудочков на уровне поперечной цистерны; расстояние между конвекситальными поверхностями лобных долей на уровне поперечной цистерны; наибольший поперечный размер заднего рога на уровне поперечной цистерны; размеры дорсо-медиальных ядер зрительных бугров; размеры межполушарной щели; размеры

конвексикальных субарахноидальных щелей; ширину боковых желудочков на уровне передних рогов; ширину III желудочка [77].

Комплексное обследование пациентов, перенесших ЛЧМТ, включало и биохимические методы, направленные на изучение метаболических изменений в организме в разные сроки заболевания. Так, с целью определения состояния энергетического обмена, определяли массовую концентрацию АТФ и АДФ в плазме крови. Содержание АДФ и АТФ в плазме крови определяли используя метод ионообменной хроматографии [123]. Анализ проводился на ионном анализаторе Shimadzu PIA-1000, Япония. Разделение аденозина фосфатов осуществляли на смоле АВ 17 х 2 в хлоридной форме с размером частиц 0,1-0,25 мм. АТФ и АДФ извлекали в такой последовательности: (1) 0,09 М – раствором натрия хлорида в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты (АДФ); (2) 0,16 М – раствором натрия хлорида в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты (АТФ). АДФ извлекали в объёме 50 мл, АТФ – 80 мл. По окончании извлечения фракции измеряли оптическую плотность полученного раствора и вычисляли содержание соответствующего аденозина фосфата. Коэффициент молярной экстинкции при длине волны 260 нм и pH20 принимали равным для АТФ - 14300 и для АДФ – 14500.

Интенсивность ПОЛ исследовали методом кинетических измерений хемотрюминисценции, определением сверхслабого свечения плазмы крови, как спонтанной, так и индуцированной перекисью водорода [127]. Биохемотрюминисценция (БХЛ) может служить источником количественной и качественной информации о ходе ПОЛ. Регистрацию хемотрюминисценции плазмы крови проводили на универсальном анализаторе для биохимического анализа «Флюорат-02-АБЛФ-Т» производства группы компаний Люмэкс, Санкт-Петербург. Полуавтоматический анализатор имеет три режима измерения: фотометрический, флуоресцентный и хемотрюминесцентный. Спектральная чувствительность прибора 270-850 нм. Динамический диапазон измерений - от 1 до 10000 фотонов/сек. Значение фонового сигнала - не более 50 импульсов/сек.

Хемотрюминесценция сыворотки крови измерялась в режиме хемотрюминометра, с использованием специальной хеми-вставки, входящей в комплект прибо-

ра. В качестве измеряемого параметра была выбрана «светосумма» хемилюминесценции за время 60 секунд. Иницирующий хемилюминесценцию рабочий раствор люминола и перекиси водорода вводился в реакционную кювету шприцом через небольшое отверстие в крышке прибора. Измерение хемилюминесценции проб сыворотки (плазмы) проводилось в присутствии химического активатора (люминола-3-аминофталевого гидразида) и перекиси водорода. Под действием свободных радикалов пробы происходило образование радикала люминола, который вступает в реакцию с супероксидным радикалом, образуя внутреннюю перекись (диоксид). Её разложение приводит образованию возбужденной молекулы 3-аминофталата. Переход этой молекулы в основное состояние сопровождается испусканием кванта света.

Результаты измерения обрабатывались с помощью встроенной в анализатор программы для кинетических измерений хемилюминесценции. Полученные цифровые результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере методами вариационной статистики. Достаточной считалась вероятная ошибка менее 5% ($p < 0,05$) [73, 87].

Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с использованием программы Microsoft Excel 2016 и пакета статистического анализа данных Statistica 10 компании StatSoft. Сравнение количественных признаков проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при сравнении дискретных величин в системе четырёхпольных таблиц применяли критерий χ^2 Пирсона, который рассчитывался 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 $p < 0,05$. При статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЛЧМТ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с поздним эпилептическим синдромом

Принцип наших исследований был направлен на определение особенностей клинических, нейрофизиологических и биохимических изменений, связанных с формированием ПЭС у лиц, перенесших ЛЧМТ и возможностей прогнозирования его клинического течения. Среди пострадавших в 81,1% наблюдений, ЛЧМТ произошла в условиях нефиксированного положения головы и туловища и в 18,9 % – фиксированного. Это объясняет преобладание у обследуемых диффузных внутримозговых повреждений, по-видимому, вследствие разряда от образовавшихся быстро распадающихся резонансных микрополостей – cavitation, возникающих при генерации отраженного цикла давления и радиального колебания черепа, его содержимого [40]. Возможно при таких обстоятельствах гидродинамический эффект в виде ударной и противоударной кавитации и является причиной диффузных мозговых повреждений, преимущественно в корково-подкорковых и стволовых структурах головного мозга.

Среди ведущих субъективных симптомов в обеих группах обследуемых преобладали жалобы на головную боль, которая, согласно классификации МКБ – 10 [86], трактуется как хроническая посттравматическая головная боль (ХПТГБ). Патопфизиология ХПТГБ полностью не выяснена. Предполагается, что даже при ЛЧМТ возникают диффузные аксональные повреждения с последующими мета-

болическими изменениями в головном мозге, расстройства церебральной гемодинамики с аномальным высвобождением нейромедиаторов и провоспалительных пептидов, которые вызывают головную боль и способствуют её переходу в хроническую [44]. У пациентов обеих групп генез и характер головных болей был полиморфным: ликворно-венозная дистензия, цефалгия напряжения, психогенные и ангиодистонические головные боли. Головная боль чаще была пульсирующего или распирающего характера (24,0% и 25,0% наблюдений, соответственно группам исследования), 25,6% и 27,5% пациентов испытывали давящие головные боли, у 20,8% и 17,5% пострадавших отмечалась приступообразная мигреноподобная головная боль, у 9,6% и 15% пациентов – по типу головной боли напряжения и в 8% и 10% случаев цефалгия носила неклассифицируемый характер. Она нередко сочеталась с изменением поведенческой реакции в виде лабильности настроения, эксплозивных реакций, несдержанности, плаксивости (12,8% и 15%).

У 86,4% пациентов первой группы и у 92,5% пациентов второй группы наблюдался астенический синдром: общая слабость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость. Большинство пациентов жаловались на ухудшение памяти (60,8% и 82,5% соответственно в группах исследования), инициативы (70,4% и 55%), волевых функций (62,4% и 55%), внимания (62,4% и 80%), восприятия (48% и 65%). В то же время, они удовлетворительно воспроизводили последовательность событий из прошлой жизни.

Среди других субъективных симптомов не менее редким во всех возрастных категориях было извращение формулы сна, проявляющиеся сонливостью днём и бессонницей ночью, в возрасте 25-44 лет – в 19,2% случаев, в возрасте 45 лет и более – 27,5% наблюдений. Причём у последней категории пациентов появились периодические сновидения, которые отсутствовали до ЛЧМТ (17,5%), свидетельствующие о дисфункции правого полушария головного мозга.

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 ($p < 0,001$). При оценке индекса Кердо в I группе эйтонический тип вегетативной нервной системы (ВНС) составил 32,76%,

ваготонический тип – 18,04%, симпатикотонический тип – 49,2%; во II группе эйтонический тип – 25%, ваготонический тип – 12,5%, симпатикотонический тип – 62,5%; в контрольной группе эйтонический тип – 56,61%, ваготонический тип – 16,65%, симпатикотонический тип – 26,74%. Различия между обследуемыми с ПЭС и контрольной группой были статистически достоверными ($p < 0,001$).

У пациентов с ПЭС имели место жалобы на пароксизмы, субъективная картина которых была полиморфной. Среди них были приступы ощущения искр перед глазами (соответственно в 3,2% и 5% наблюдений), мышечной слабости (соответственно 4,8% и 5%), онемения в одной половине тела (3,2% и 2,5%) с последующей сонливостью, пароксизмы сердцебиений в сочетании с одышкой, общей потливостью (6,4% и 7,5%), что указывало на дисфункцию глазнично-островково-височной области мозга, что совпадает с данными литературы [52, 81].

Вызывает интерес наличие жалоб у пострадавших на преходящую болезненную утомляемость в одной из конечностей (19,2% и 22,5%), дрожание (16% и 45%), периодическую позную установку большого пальца кисти (14,4% и 20%), чаще слева, усиливающуюся после эмоциональной или физической нагрузок, возможно связанные с дисфункцией фронтально-подкорковых отделов мозга.

Среди объективных признаков заболевания, одно из ведущих мест занимали невротические проявления, объединённые в следующие синдромы: тревожные расстройства (соответственно в группах обследования 28,8% и 30% наблюдений), обсессивно-компульсивные (12,8% и 15%), конверсионные (11,2% и 12,5% случаев), соматоформные (14,4% и 17,5%). У пациентов II группы, кроме того, наблюдались изменения поведенческих реакций в виде немотивированной злобности (25%), снижения инициативы (52,5%), а также снижение памяти на текущие события (55%).

У пациентов обеих групп нередкими были симптомы зрительных расстройств, которые проявлялись снижением зрения и нечеткостью границ полей зрения (17,6% и 25%), что связано с дисфункцией коры затылочных долей. Ослабление акта конвергенции наблюдали в 17,6% и 32,5% наблюдений, недостаточность отводящих нервов у 16% и 20% пациентов. Регресс указанных расстройств,

наступал медленно, особенно у пациентов II группы ($p < 0,01$). Весьма частым оказалось и одностороннее снижение функции мимической мускулатуры нижней части лица (33,6% и 45,0% наблюдений, соответственно группам), также с более медленным восстановлением во II группе обследуемых ($p < 0,01$). Общим для пациентов обеих групп были изменения со стороны VIII пары краниальных нервов в виде системного головокружения, асимметричного нистагма (27,2% и 35%). Они сочетались с положительными координаторными пробами, такими как пальце-носовая (17,6% и 25%), колено-пяточная (9,6% и 15,0%), на адиадохокинез (8% и 12,5%), проба Ромберга (20,8% и 40%) с асимметрией по сторонам ($p < 0,01$). Большая выраженность нарушения вестибулярной функции у лиц II группы, возможно, связана со скрытыми возрастными изменениями в вестибулярном аппарате, которые усилились после ЛЧМТ.

На основании наблюдений за пострадавшими обеих групп выявлена закономерность появления клинических симптомов заболевания в зависимости от преимущественной локализации воздействия травмирующих факторов и возникающих гемодинамических расстройств (по данным дуплексного сканирования). На примере наших пациентов четко прослеживалась эта тенденция, и мы условно выделили две подгруппы обследуемых лиц в зависимости от преимущественной дисциркуляции в бассейнах магистральных сосудов головы.

Все пациенты были условно распределены в 2 подгруппы в соответствии с имеющейся неврологической симптоматикой и данными дуплексного сканирования сосудов головы и БЦА: I подгруппа – 40 пациентов - 39,6% (12 человек из I группы и 23 человека из II группы) с преимущественной симптоматикой, обусловленной 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 вертебро-базилярном бассейне.

Нами проанализированы особенности клинических симптомов в каждой подгруппе, которые обобщены и представлены на рисунках 3.1 и 3.2.

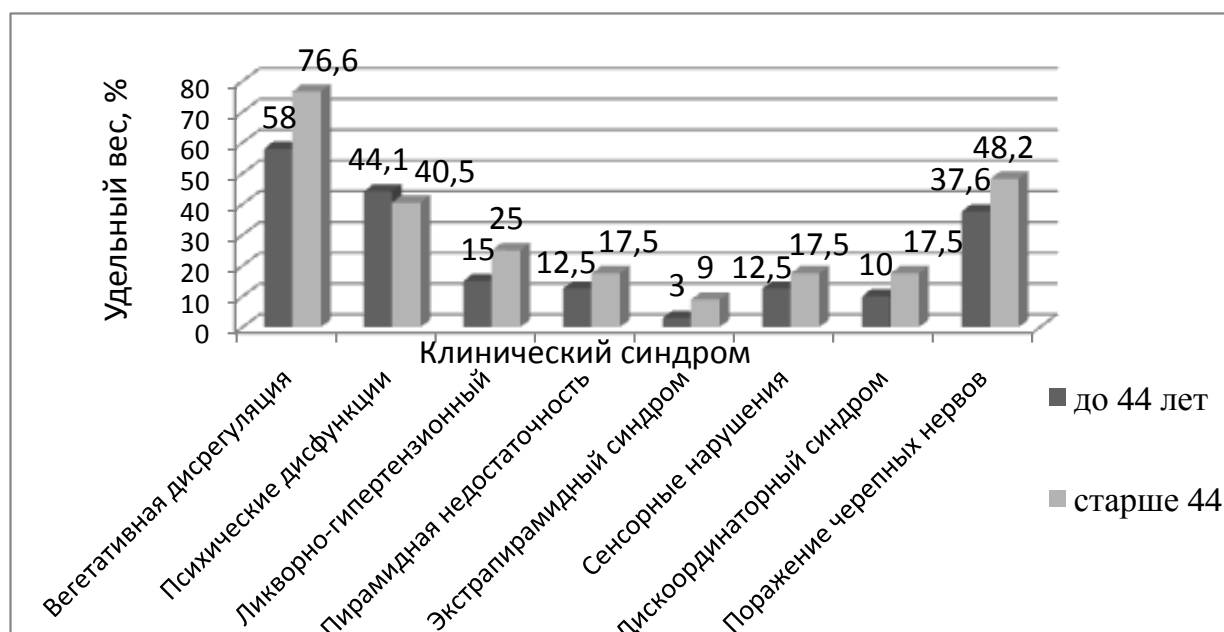


Рисунок 3.1 - Клиническая характеристика пациентов (n=40) с преимущественной дисциркуляцией в каротидном бассейне



Рисунок 3.2 - Клиническая характеристика пациентов (n=61) с преимущественной дисциркуляцией в вертебро-базиллярном бассейне

У пострадавших I подгруппы в отдалённом периоде имели место свои специфические клинические симптомы заболевания. К их числу могут быть отнесены лёгкие двигательные расстройства в виде положительных проб на скрытый парез,

анизорефлексии (12,5% и 17,5% наблюдений, соответственно возрастным группам наблюдения), экстрапирамидные симптомы (тремор, тики, дефект тонких движений пальцев – 3% и 9%); субкортикальные рефлексy выявлялись у 15% и 27,5% пациентов. Сенсорные расстройства, наряду с типичной топографически обусловленной картиной, характеризовались и атипичными проявлениями пятнисто-мозаичного типа, наблюдавшимися чаще в I подгруппе (7,5% и 12,5%).

Вегетативные расстройства наблюдались в 58% и 76,6% случаев и чаще носили перманентный характер (артериальная гипертензия – 20% и 40% наблюдений, кардиалгии – 17,5% и 35%, преходящие нарушения сердечного ритма – 5% и 20%, ангиодистония на глазном дне – 27,5% и 42,5%). Обращают на себя внимание и нейроэндокринные расстройства (сахарный диабет или снижение толерантности к глюкозе – 5% и 12,5% наблюдений; дистиреоз – 12,5% и 22,5%; ожирение – 15% и 27,5%; нарушения половых функций: снижение либидо, дисменорея – 7,5% и 12,5%), которые свидетельствовали о регуляторных изменениях в мозге, возникших в связи с перенесенной ЛЧМТ. Ликворно-гипертензионный синдром у пациентов I подгруппы наблюдался в 15% и 25% случаев, глазодвигательные нарушения в виде ослабления акта конвергенции, недостаточности отводящих нервов – 7,5% и 15%, вестибулярные нарушения встречались в 10% и 17,5% наблюдений и были более редкими, чем во второй подгруппе.

В клинической картине у пациентов II подгруппы более частыми были вегетативные расстройства – 76,2% и 88,5%. У 16,0% и 27,2% пациентов наблюдалась синусовая тахикардия или преходящая аритмия, в 28,8% и 40% случаев – нестабильность показателей артериального давления, чаще склонность к их повышению, разнообразные вегетативные пароксизмы (17,6% и 24%), нарушения вегетативной реактивности (14,4% и 22,4%). Наблюдались и нейроэндокринные нарушения, но реже, чем в I подгруппе: ожирение (11,2% и 25,6%), дистиреоз (11,2% и 19,2%), сахарный диабет или снижение толерантности к глюкозе (3,2% и 8%), нарушения половой функции (6,4% и 14,4%). Неврологическая симптоматика у пациентов II подгруппы также имела свои особенности. Глазодвигательные расстройства у пациентов II подгруппы наблюдались чаще. Они проявлялись нару-

шением акта конвергенции (28,8% и 36,8%), двухсторонним увеличением латентного периода фотореакции (17,6% и 22,4%), недостаточностью отводящих нервов (16% и 19,2%). Нарушение акта конвергенции проявлялось затруднением чтения мелкого шрифта из-за нечеткого изображения букв. Регресс восстановления акта конвергенции запаздывал, особенно у пациентов старше 44 лет ($p < 0,01$). Появление этого симптома, как проявления глазодвигательных расстройств, становится понятным, если учесть, что конвергенция является филогенетически наиболее молодым ассоциативным двигательным актом глазных яблок. Поэтому выявленное у пострадавших нарушение акта конвергенции является проявлением недостаточности связей системы заднего продольного пучка с корковым центром зрения после ЛЧМТ [99].

В отличие от пациентов I подгруппы, у обследованных с преимущественной дисциркуляцией в вертебробазилярном бассейне чаще отмечались фотопсии (19,2% и 24%) и кохлеарные нарушения (8% и 9,6% случаев). Имеющиеся изменения слуха сочетались с нарушением координации (38,4% и 60,8% наблюдений). Также отмечалось существенное запаздывание в постиктальном восстановлении кохлеовестибулярных расстройств у лиц старше 44 лет, вероятно связанное с сопутствующим шейным остеохондрозом и начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения.

Сенсорные расстройства у пациентов II подгруппы нередко проявлялись в виде гипестезии по альтернирующему типу (8% и 11,2%) с различной глубиной сенсорного дефекта. Пирамидная недостаточность выявлялась в 8% и 14,4% наблюдений. У 27,2 % и 38,4 % больных II подгруппы наблюдались субкортикальные рефлексy. У 11,2% и 19,2% пациентов присутствовал тремор, в 6,4% и 8% наблюдений – гипокинезия, что нами трактовалось как синдром экстрапирамидной недостаточности. Проявление экстрапирамидной недостаточности сопровождалось изменением двигательного поведения, наблюдаемое у пациентов в виде двигательного беспокойства в пределах помещения (4,8% и 14,4%), снижения мотивации к какой-либо деятельности (4,8% и 9,6%).

Обращает внимание, что во II подгруппе исследуемых более частыми были проявления ликворно-гипертензионного синдрома (соответственно возрастным группам обследования – 30,4% и 48% наблюдений). Можно предположить, что дисциркуляция в вертебробазилярном бассейне, которая имело место у наших пациентов, сопровождалась затруднением венозного оттока из полости черепа и способствовала формированию стойкого цефалгического синдрома. Полученные результаты совпадают с данными литературы [18].

Нами был проведен глубокий анализ эпилептического синдрома у пострадавших обеих подгрупп. При этом оценивали не только характер и частоту припадков, но и сроки их появления, влияние провоцирующих факторов. У 41,4% пациентов эпилептические припадки развились в течение 6 месяцев после ЛЧМТ, в течение 1 года после травмы - у 79,8%, у 21,2% пострадавших заболевание возникло в более позднем периоде (через $3,0 \pm 1,7$ года). Характеристика эпилептических припадков в I и II подгруппах представлена на рисунках 3.3 и 3.4.

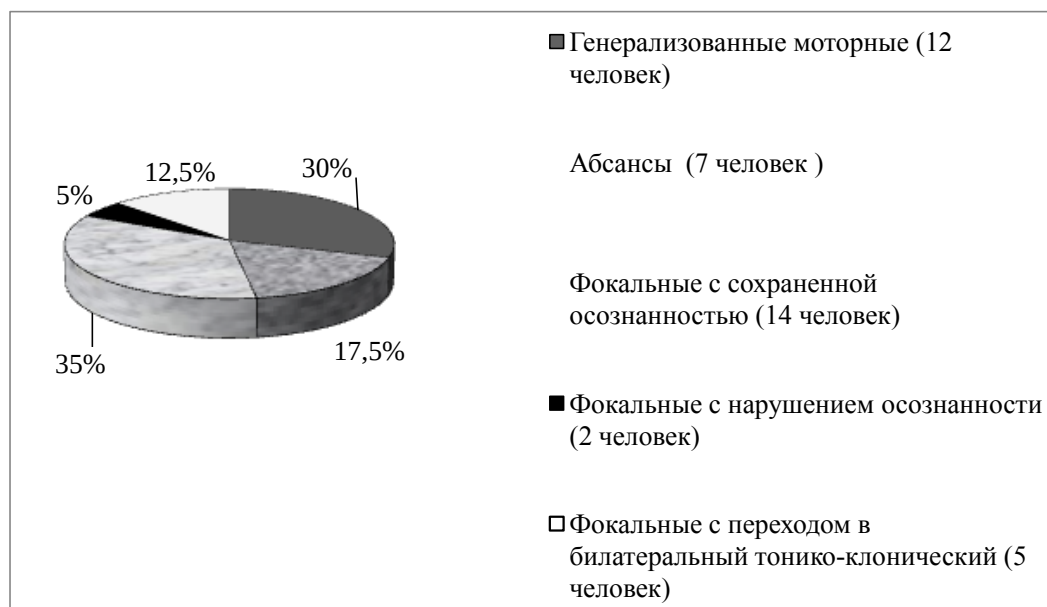


Рисунок 3.3 - Характеристика эпилептических припадков у пациентов I подгруппы (n=40)

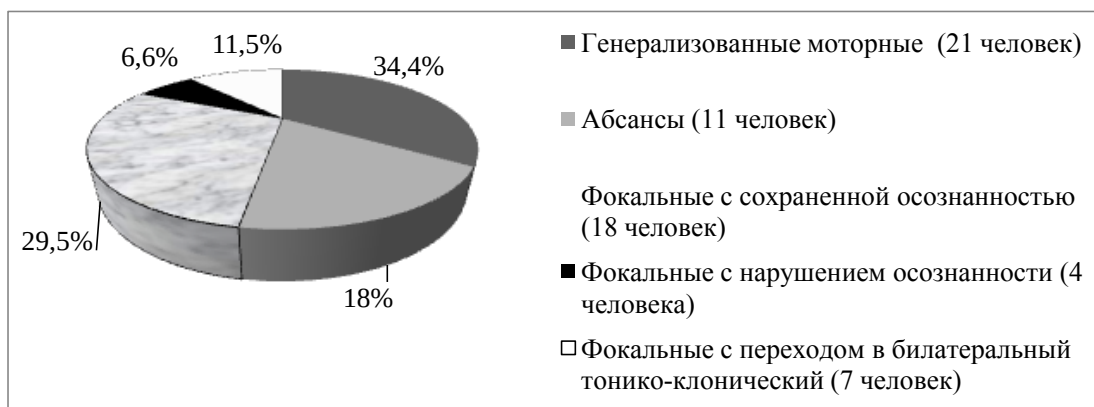


Рисунок 3.4 - Характеристика эпилептических припадков у пациентов II под группы (n=61)

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 превалировали тонико-клонические (15%) и атонические припадки (10%). На долю абсансов пришлось 17,5%.

В структуре эпилептического синдрома у пациентов II подгруппы превалировали также фокальные приступы – 47,6%. Однако увеличилась доля генерализованных моторных приступов, которые составили 34,4% и абсансов (18%).

В общей массе обследуемых, среди бессудорожных генерализованных пароксизмов (17,8%) мы различали типичные абсансы (6,9%), атипичные (9%) и миоклонические (1,9%). Генерализованные моторные приступы наблюдались у 33 человек (32,7%). Среди них тонико-клонические приступы были в 12,9% случаев, клонические – у 5,9% пациентов, тонические – у 4%, миоклонические – у 3%, атонические приступы – у 6,9% обследованных. Фокальные эпилептические припадки наблюдались у 50 пациентов (49,5%), из них в 11,9% случаях имел место переход в билатеральный тонико-клонический приступ, клонические приступы

были у 5% обследованных, эпилептические спазмы - у 4%, миоклонические приступы – у 3%, тонические – у 3%, гиперкинетические – у 0,9%. Вегетативные пароксизмы наблюдались у 9 (8,9%) пациентов в виде чувства жара или озноба, потемнения перед глазами, и 6 (5,9%) - неприятных ощущений, спазмов в грудной клетке, животе. Фокальные сенсорные приступы наблюдались у 7 пациентов (6,9%) в виде парестезий на одной половине лица или в конечностях по гемитипу. У 4 пациентов возникали психосенсорные ауры (обонятельные, зрительные, вкусовые, слуховые, вестибулярные). Психические ауры наблюдались у 16 (15,8%) пациентов в виде «уже виденного», «уже пережитого», чувства немотивированной тревоги, страха. У 2 пациентов отмечалось несколько аур, свидетельствующих о полифокальности эпилептического очага.

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. Среди обследуемых обеих групп, 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).

Нами было проанализировано состояние когнитивных функций у пациентов обеих групп на основании нейропсихологических тестов и шкал: Векслеровская шкала интеллекта для взрослых (WAIS), корректурная проба Бурдона, Висконсинский тест сортировки карт (WCST). У пациентов обеих групп имело место статистически значимое, по отношению к контрольной группе, ухудшение показателей нейродинамических функций, памяти, как смысловой, так и зрительной, показателей речевой активности, показателей, оценивающих абстрактное мышление, показателей устойчивости внимания, уровня концентрации и переключаемости внимания, также было выявлено более выраженное ухудшение данных показателей в более старшей возрастной группе (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Нейропсихологические показатели у пациентов с поздним эпилептическим синдромом ($M \pm m$)

Нейро-психологические тесты	Возрастные группы		Контроль (n=30)
	I (n=61), 18-44 лет	II (n=40), 45-59 лет	
Тест Векслера, баллы:			
Субтест «кодирование»	7,9 ± 2,0*	6,6 ± 1,9*	9,9 ± 1,7
Смысловая память	12,4±2,1	11,7±1,4	13,0±2,0
Зрительная память	7,4±1,4	6,8±1,1*	7,9±1,1
Речевая активность (ассоциации):			
свободные;	28,4±8,6*	27,8±8,4*	35,4±9,2
семантические;	18,4±8,2	16,9±5,4	19,1±4,1
фонетические;	12,5±4,5*	12,3±4,6*	14,0±6,8
Арифметический субтест	11,9±1,8	8,8±2,2*	13,1±2,3
Висконсинский тест			
Выполненные категории;	3,1±1,8	3,0±1,4	4,5±1,5
Персеверативные ошибки;	32,4±2,1*	34,1±7,8*	28,2±3,9
Общее число ошибок	30,4±1,3*	35,8±4,1*	25,1±6,8
Проба Бурдона, 10 мин.			
Количество просмотренных букв	1222,5±5*	1009,5±2*	1452,5±5
Количество ошибок	19±6,5*	26,5±7*	10,5±0,5
Примечание - различие с группой контроля достоверно при p<0,05			

Снижение показателей сенсомоторных функций было выявлено у пациентов обеих групп. Это, по-видимому, связано с изменением функционирования проводящих систем между лобной и теменной долями, их базальными отделами. Временные показатели были несколько хуже у пациентов II группы, что можно объяснить сопутствующими возрастными изменениями мозговой гемодинамики. Нами оценивалось время простых и сложных зрительно-моторных и аудиомоторных реакций (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Характеристика сенсомоторных функций у пациентов с поздним эпилептическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследуемых		
	I (n = 61), 18-44 лет	II (n = 40), 45-59 лет	Контроль (n=30)
Время простой зрительно-моторной реакции, сек.	$0,27 \pm 0,05^*$	$0,31 \pm 0,03^*$	$0,20 \pm 0,04$
Время сложной зрительно-моторной реакции, сек.	$0,60 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,16$	$0,48 \pm 0,02$
Время простой аудиомоторной реакции, сек.	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,40 \pm 0,15^*$	$0,26 \pm 0,03$
Время сложной аудиомоторной реакции, сек.	$0,45 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,3$	$0,30 \pm 0,5$
Число ошибок	$4,29 \pm 2,84^{**}$	$6,3 \pm 3,1^{**}$	$2,0 \pm 1,8$
Примечание - * - различие с группой контроля достоверно при $p < 0,05$, ** - различие с группой контроля достоверно при $p < 0,01$			

Нами было проведено исследование двигательной активности пациентов при помощи шкалы Тинетти, при этом оценивалось нарушение координации и нарушение процесса ходьбы. (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Нарушения двигательной активности у пациентов с поздним эпилептическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели шкалы Tinetti, баллы	I группа (n=61)	II группа (n=40)	Контроль (n=30)
Нарушение равновесия	$10,2 \pm 1,4^*$	$9,7 \pm 1,6^*$	$14,1 \pm 1,8$
Нарушение ходьбы	$9,8 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,7$	$10,1 \pm 1,7$
Общий балл	$20,1 \pm 3,2^*$	$19,7 \pm 3,5^*$	$25,1 \pm 2,2$
Примечание - * - различия с группой контроля достоверны при $p < 0,05$			

Нарушение двигательной активности у пациентов обеих групп проявилось, главным образом, высокой постуральной неустойчивостью. У пациентов наблюдалась неустойчивость при поворотах, ходьбе, затруднение инициации ходьбы, способности изменять скорость при ходьбе. Имеющиеся двигательные расстройства, по нашему мнению, связаны с изменениями функционирования проводящих корково-подкорковых путей.

В процессе наблюдения за пострадавшими обеих групп в объем клинического исследования входили обязательные рутинные методы диагностики, такие как краниография, офтальмоскопия. На краниограмме у пациентов II подгруппы чаще регистрировались признаки ликворной гипертензии (39,3%), в I подгруппе – 27,5%. Дисгемии на краниограмме в первой подгруппе были выявлены в 2,5% и 5% случаев, во второй подгруппе они были более частыми (8% и 9,6%). У 19 (18,8%) пациентов были диагностированы переломы костей черепа (Рисунок 3.5).

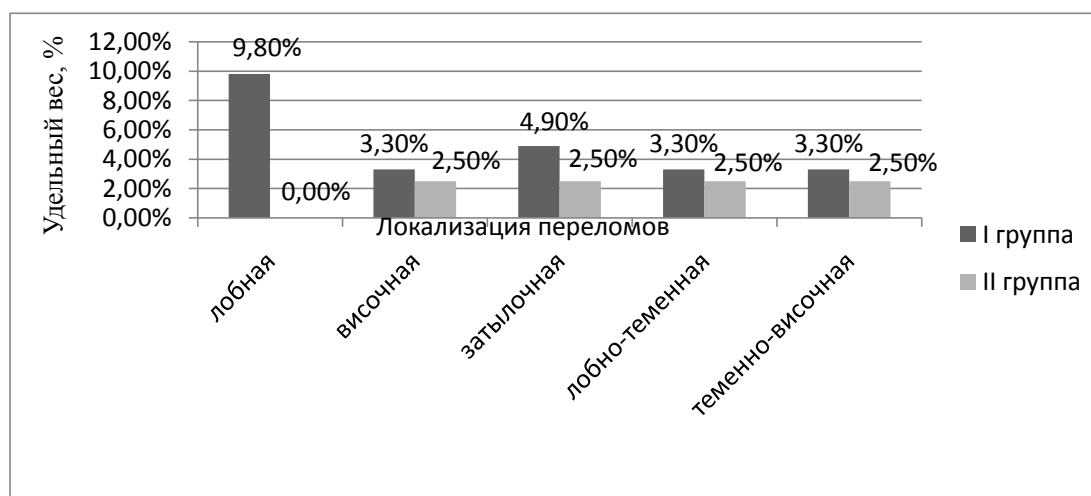


Рисунок 3.5 - Локализация переломов костей свода черепа у пациентов с поздним эпилептическим синдромом

В этой связи можно предположить, что высокий удельный вес в структуре эпилептического синдрома, наблюдаемого у наших пациентов, генерализованных

моторных пароксизмов, отчасти, связано с преимущественной травматизацией лобных отделов черепа.

Офтальмологическое исследование, несомненно, имеет важное значение в определении характера и степени тяжести последствий ЧМТ. При изучении картины глазного дна у пациентов и в промежуточном и в отдалённом периодах были обнаружены в 56 случаях (55,4%) следующие изменения (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Изменения на глазном дне у пациентов с поздним эпилептическим синдромом

Изменения на глазном дне	Промежуточный период, n=39		Отдалённый период, n=62	
	Количество пациентов			
	Абсолютное	%	Абсолютное	%
Спазм артерий	9	23,1	11	17,7
Расширение вен	-	-	12	19,4
Извитость сосудов сетчатки	2	5,1	4	6,5
Спазм артерий и расширение вен	5	12,8	6	9,7
Перипапиллярный отек	2	5,1	5	8,1
Всего	18	46,1	38	61,4

Более выраженные изменения на глазном дне наблюдались у пациентов обеих групп в отдалённом периоде ЛЧМТ. Патологические изменения на глазном дне наблюдались более, чем у половины пострадавших (56 случаев из 101) и преобладали они в венозной системе. Во II группе, в связи с наличием более выраженной коморбидной патологии и более длительным «стажем» болезни чаще встречалась ангиопатия сосудов сетчатки. Приведенные данные также свидетельствуют о стойкости внутримозговых гемодинамических нарушений на микроциркуляторном уровне у пациентов с последствиями ЛЧМТ и прогрессивностью посттравматических изменений в головном мозге.

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. Также представляет интерес динамика восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов II подгруппы. В более ранние сроки (через $3,0 \pm 1,2$ часа) у обследуемых восстанавливались двигательные, кохлеарные и зрительные нарушения. В более поздние сроки ($24,1 \pm 11,5$ часа) нивелировали вестибулярные, вегетативные и сенсорные нарушения.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что двигательные проводящие пути имеют большую устойчивость к гипоксии, чем сенсорные и вегетативные. Это предположение, несомненно, нуждается в более углубленном исследовании.

3.2. Нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика пациентов с поздним эпилептическим синдромом

Проведенные эхоэнцефалографические исследования несколько расширили представление о состоянии ликвородинамики у пациентов с последствиями ЛЧМТ в промежуточном и отдаленном периодах. У пациентов I группы обнаружено, в зависимости от числа дополнительных волн и величины III желудочка, несколько вариантов изменений:

I тип (визуально неизменный) в 75,5% наблюдений, при котором дополнительные волны не регистрировались и ширина III желудочка составляла $5 \pm 1,1$ мм;

II тип (полиритмичный) – в 12,9% исследований с числом 3-4 дополнительных экзосигналов, шириной основания М-ЭХО $80 \pm 2,6$ мм и шириной III желудочка $10 \pm 1,1$ мм; пульсацией стенок III желудочка - $50 \pm 4,5\%$ без смещения М-ЭХО;

III тип ЭХО-ЭГ (пилообразный) зарегистрирован у 10% пациентов, при котором ширина основания М-ЭХО составила $76,6 \pm 6,4$ мм, III желудочка - $8 \pm 1,1$ мм, пульсация стенок III желудочка – 90%, наличие одиночного пикообразного М-ЭХО зубца;

IV тип (смещённый) – 1,6% наблюдений, при котором смещение срединных структур мозга составило до 3 мм, ширина III желудочка $8 \pm 2,1$ мм, преобладал одиночный высокий пикообразный М-ЭХО зубец (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Характеристика ЭХО-ЭГ у пациентов I группы

Периоды ЛЧМТ	Типы ЭХО-ЭГ, %			
	I	II	III	IV
Промежуточный	16,5/20,0	2,2/3,1	1,6/3,2	0/0
Отдалённый	17,4/21,6	3,0/4,6	3,2/3,2	0/1,6
Примечание - в числителе – удельный вес пациентов с каротидной локализацией поражения, в знаменателе – удельный вес пациентов с вертебробазилярной локализацией поражения				

У пациентов I группы обнаружено увеличение всех патологических типов ЭХО-ЭГ в динамике заболевания, которое не зависело от преимущественного поражения сосудистого бассейна. Указанные изменения свидетельствуют о прогрессирующем нарушении ликворной циркуляции после ЛЧМТ.

У пациентов II группы ЭХО-ЭГ изменения в ликворной системе также были систематизированы в 4 типа: I тип ЭХО-ЭГ регистрировали в 47,5 % исследований; реже II тип – 15%; III тип - 30,0%; IV тип – 7,5% пациентов.

У большинства пациентов II группы нарушения ликвородинамики были более выражены в отдалённом периоде. Данные изменения были более значитель-

ными у пациентов с недостаточностью кровообращения в вертебро-базилярном бассейне (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Характеристика ЭХО-ЭГ у пациентов II группы

Периоды после ЛЧМТ	Типы ЭХО-ЭГ, %			
	I	II	III	IV
Промежуточный	12,5/7,5	2,5/2,5	5/10	0/0
Отдаленный	10/17,5	2,5/7,5	7,5/12,5	2,5/5
Примечание - в числителе – удельный вес пациентов с каротидной локализацией поражения, в знаменателе – удельный вес пациентов с вертебро-базилярной локализацией поражения				

При проведении ЭЭГ в межприступный период у 42,4% наших пациентов на фоновой ЭЭГ эпилептиформная активность не регистрировалась. В то же время, при применении функциональных нагрузок, пробы с депривацией сна эпилептиформная активность выявлялась у 81% пациентов. У больных с редкими, фокальными припадками изменения фоновой ЭЭГ имели незначительные отклонения от нормы, часто превалировала низкоамплитудная медленная активность, при наличии очага регистрировались редкие пароксизмы дельта- и тета-ритма. При прогрессирующем течении заболевания пароксизмы медленно-волновой активности учащались, увеличивалась амплитуда альфа-ритма с замедлением его частоты. У лиц с тяжёлыми генерализованными приступами мы наблюдали доминирование тета-ритма с частотой 5-6 колебаний в секунду, амплитудой 60-80 мкВ. На таком фоне наблюдались спайки, пики, медленные спайки, комплексы спайк-медленная волна или острая волна-медленная волна.

У части пациентов ($36 \pm 4,5\%$) с наличием чёткого патологического очага, наблюдалась редукция α -ритма, уменьшение частоты и амплитуды α -волн, их нерегулярность, наличие на этом фоне острых и медленных волн в виде одиночных или групповых паттернов 3-4 или 7-8 квант/с и амплитудой до 150 мкВ. У некоторых пациентов ($30,2 \pm 2,7\%$) было выявлено угнетение нормальной электриче-

ской активности мозга и превалирование диффузно распространённых ритмов, что свидетельствовало о распространении патологического возбуждения на прилегающие области. У $21 \pm 3,3\%$ больных патологические ритмы и эпилептиформные паттерны распространялись на оба полушария головного мозга и локализовать очаг патологического возбуждения было не возможно.

Анализ ЭЭГ у пациентов I группы позволил сгруппировать полученные изменения в основные типы следующим образом:

I тип, визуально не измененный, в промежуточном периоде встречался в 7,1% случаев и в отдаленном – 9,7% случаев;

II тип, плоский, наблюдался у 30,8% пациентов в промежуточном периоде и у 32,1% - в отдаленном;

III тип, полиритмичный регистрировался у 46,5% пациентов промежуточном и 43,2% - отдаленном периодах ЛЧМТ.

IV тип, билатерально-синхронная пароксизмальная активность выявлена у 15,6% пациентов в промежуточном и 15% - отдаленном периодах ЛЧМТ.

У лиц, перенесших ЛЧМТ, независимо от давности заболевания, в головном мозге удерживается выраженный диффузный мелкоочаговый процесс, который способствует формированию эпилептических локусов.

У пациентов II группы полученные изменения ЭЭГ распределились следующим образом:

I тип, регистрировался у 7,1% пациентов в промежуточном периоде и в 7,9% наблюдениях в отдаленном после ЛЧМТ;

II тип, плоский, соответственно в 34,6% и 30,7% случаях;

III тип, полиритмичный, - 45,4% и 47,3% исследований;

IV тип, билатерально-синхронной пароксизмальной активности, отмечался у 12,9% и 14,1% пациентов.

Таким образом, у большинства обследуемых обеих групп преобладали II и III типы ЭЭГ.

Анализ изменений в структурах мозговой ткани и ликворной системы у пациентов проводился по данным МСКТ и МРТ головного мозга. У лиц обеих воз-

растных групп были выявлены изменения плотности мозгового вещества (гипо- или гиперденсивные), кистозные и/или атрофические изменения вещества мозга и/или его оболочек, изменения ликворных путей (желудочковой системы и подпаутинных пространств). Но в обеих группах были выявлены свои особенности этих изменений и разная частота их встречаемости. При этом, во II группе удельный вес и степень выраженности этих изменений были более выраженными.

Характер и степень выраженности изменений в структурах ликворной системы и мозговой ткани у обследованных пациентов в промежуточный период ЛЧМТ по данным МСКТ и МРТ головного мозга представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Количественная характеристика ликворных путей и мозгового вещества при ПЭС в промежуточном периоде ЛЧМТ

Исследуемые объекты	Значения исследуемых параметров		
	I группа, n=15	II группа, n=24	Контроль, n=30
1	2	3	4
По данным МРТ головного мозга			
Межполушарная щель, мм	5,2±0,8*	5,8±0,7*	3,0±1,1
Конвекситальные субарахноидальные пространства, мм	20,0±1,1*	22,4±1,3*	18,1±1,4
Ширина БЖ на уровне передних рогов, мм	8,4±0,4	8,0±0,2	7,2±1,5
Наибольший поперечный размер заднего рога БЖ, мм	38,1±1,9	40,2±1,8*	37,8±1,4
Ширина III желудочка, мм	5,7±0,8*	6,4±0,5*	4,3±1,4
Дорсомедиальное ядро таламуса, мм	5,2±1,1*	5,1±1,2*	7,0±1,1
Расстояние между верхушками передних рогов БЖ, мм	31,1±1,3	31,6±1,1	28,5±1,1
Расстояние между конвекситальными поверхностями мозга на уровне передних рогов, мм	31,7±1,4*	31,1±1,3*	29,9±1,3
Расстояние между верхушками передних рогов БЖ на уровне поперечной цистерны, мм	29,9±1,1	32,5±1,6	30,0±1,2

1	2	3	4
Расстояние между конвекситальными поверхностями мозга на уровне поперечной цистерны, мм	95,1±1,9	99,4±1,8*	96±1,8
По данным МСКТ головного мозга			
Бифронтальный индекс	0,247±0,002	0,249±0,03	0,245±0,001
Бикаудальный индекс	0,108±0,002	0,109±0,001	0,109±0,001
ЦВИ передних рогов БЖ	10±0,1*	13±0,1*	8,2 ±0,1
Мозговой индекс БЖ	0,032±0,002	0,031±0,01	0,023±0,002
Индекс тел боковых желудочков	0,198±0,002	0,192±0,002	0,190±0,001
МИБГ	0,034±0,001	0,042±0,002	0,035±0,002
МИВМ	0,119±0,003	0,118±0,002	0,117±0,001
МИСМ	0,051±0,002	0,049±0,002	0,048±0,002
Плотность белого вещества, НУ	26,4±1,4	26,5±1,4	26,7±1,4
Плотность серого вещества, НУ	30,7±1,1	30,3±1,4*	31,1±1,4
Примечание - * - статистически достоверно по отношению к контролю при $p<0,005$			

У пациентов обеих групп в промежуточном периоде преобладало нерезкое увеличение объема ликворных пространств, преимущественно конвекситальных, имеющее диффузный или регионарный характер, уменьшение плотности мозговой ткани наблюдалось в основном в сером веществе и было незначительным, что характеризовало незавершенность процесса, как в ликворной системе, так и в мозговой ткани. Выявленные нейровизуализационные изменения были систематизированы в следующие группы:

I – в 13% исследований определялись очаги пониженной (гиподенсивной) плотности мозгового вещества, нередко в структурах ЛРК и прилежащих к боковым желудочкам отделах, в том числе дорсомедиальном ядре таламуса;

II – в 2,6% наблюдений обнаружены очаги повышенной (гиперденсивной) плотности мозгового вещества, также наиболее выраженные в структурах лимбико-ретикулярного комплекса;

III – в 2,6% исследований определялись смешанные очаги измененной плотности мозгового вещества;

IV – в 54,6% случаев обнаружена гидроцефалия (наружная-26%, смешанная – 10,4%, открытая внутренняя – 15,6%, окклюзионная гидроцефалия – 2,6%);

V – у 2,6% обследуемых - уменьшение размеров желудочковой системы;

VI – в 33,8% случаев - вариант нормы.

Таким образом, в промежуточном периоде ЛЧМТ преобладают морфоструктурные изменения в наружных ликворных путях в виде нарушения нормальной циркуляции ликвора. Вследствие скопления жидкости в конвекстальных ликворных пространствах, длительной компрессии мозговой ткани в ней возникают очаги хронической ишемии, которые могут быть источником патологических, эпилептических нейронов.

В отдалённом периоде ЛЧМТ также имели место изменения в ликворной системе и мозговой ткани, выявленные при нейровизуализации (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Количественная характеристика ликворных пространств и мозгового вещества при ПЭС в отдалённом периоде ЛЧМТ

Исследуемые объекты	Значения исследуемых параметров		
	I группа, n=46	II группа, n=16	Контроль, n=30
1	2	3	4
МРТ головного мозга			
Межполушарная щель, мм	6,2±1,1*	7,0±1,2*	3,0±1,1
Конвекситальные субарахноидальные пространства, мм	24±1,2*	26±1,3*	18,1±1,4
Ширина БЖ на уровне передних рогов, мм	9,4±0,3*	11,0±0,2*	7,2±1,5
Наибольший поперечный размер заднего рога БЖ, мм	41,1±1,5	42,2±1,2*	37,8±1,4
Ширина III желудочка, мм	8,2±0,8*	9,4±0,5*	4,3±1,4
Дорсомедиальное ядро таламуса, мм	4,2±0,8*	4,1±0,3*	7±1,1
Расстояние между вершинами передних рогов БЖ, мм	32,1±1,2*	32,8±1,3*	28,5±1,1

1	2	3	4
Расстояние между конвекситальными поверхностями мозга на уровне передних рогов, мм	32,4±1,3*	33,1±1,1*	29,9±1,3
Расстояние между верхушками передних рогов БЖ на уровне поперечной цистерны, мм	28,0±1,4	34,4±1,4*	30,0±1,2
Расстояние между конвекситальными поверхностями на уровне поперечной цистерны, мм	94,1±1,8	104±1,7*	96±1,8
МСКТ головного мозга			
Бифронтальный индекс	0,256±0,001	0,260±0,02	0,245±0,001
Бикаудальный индекс	0,114±0,002	0,116±0,001*	0,109±0,001
ЦВИ передних рогов БЖ	11,1±0,1*	13,5±0,1*	8,2 ±0,1
Мозговой индекс БЖ	0,041±0,003*	0,053±0,001*	0,023±0,002
Индекс тел боковых желудочков	0,203±0,003*	0,215±0,002*	0,190±0,001
МИБГ	0,032±0,002	0,048±0,002*	0,035±0,002
МИВМ	0,119±0,003	0,118±0,002	0,117±0,001
МИСМ	0,053±0,002	0,059±0,001*	0,048±0,002
Плотность белого вещества, НУ	26,4±1,4	26,2±1,3	26,7±1,4
Плотность серого вещества, НУ	30,6±1,1	30,2±1,4	31,1±1,4
Примечание - *- статистически достоверно по отношению к контролю при p<0,005			

У пациентов обеих групп размеры ликворных пространств, по сравнению с пациентами промежуточного периода, были более увеличенными, за исключение уменьшения размеров дорсомедиальных ядер зрительных бугров, что характеризует прогрессивность посттравматического процесса, связанного, по-видимому, с рубцово-атрофическими изменениями в мозговых структурах, затруднением ре-зорбции ликвора, нарушением коллоидно-осмотического равновесия и активного тургора мозга. Данный процесс можно также рассматривать как компенсаторная реакция на уменьшение плотности мозгового вещества, как серого, так и белого, что свидетельствует о дегенеративно-дистрофических процессах в головном мозге, более выраженными эти изменения были у пациентов II группы.

На основании полученных результатов, выделены следующие типы морфологических изменений в отдалённом периоде ЛЧМТ:

I – у 11,4% пациентов присутствовали очаги пониженной (гиподенсивные) плотности мозгового вещества регионарно.

II – у 5,7% обследуемых определялись очаги повышенной (гиперденсивные) плотности мозгового вещества.

III – в 1,9% наблюдений определялись очаги смешанной плотности мозгового вещества.

IV – у 74,1% пациентов регистрировалась гидроцефалия, причем, в 29,6% случаев - наружная, в 21,7% - внутренняя открытая, у 19% - смешанная; у 3,8% - ок-клюзионная;

V – у 7,9% обследуемых выявлено уменьшение размеров желудочковой системы с атрофически-рубцовыми изменениями со склонностью к кистообразованию;

VI – у 18% - вариант нормы.

Таким образом, у пациентов в отдалённом периоде ЛЧМТ, в отличие пациентов в промежуточном периоде, преобладали рубцово-атрофические и пролиферативные изменения со склонностью к кистообразованию в мозговой ткани и/или ликворной системе, увеличилась доля пациентов с внутренней гидроцефалией. Подобные изменения указывают на сосуществование деструктивных и репаративных процессов в мозговой ткани и ликворной системе после ЛЧМТ, которые могут способствовать формированию эпилептических очагов.

Подводя итоги данной главы, можно сказать, что характер и течение последствий ЛЧМТ определяются не только формой и тяжестью повреждения головного мозга, но и преимущественной локализацией посттравматического процесса, условиями травмирования и возрастом пострадавших. У пациентов с ПЭС, преобладал рецидивирующий тип течения заболевания, что характеризовало стойкий патологический процесс, несмотря на легкую степень перенесенной ЧМТ, который под воздействием провоцирующих факторов проявлялся рецидивами или прогрессивностью заболевания. Синдромологически у пациентов после ЛЧМТ определялся эпилептический синдром, который сочетался с общемозговыми симптомами, вегетативной дисфункцией, психоорганическим синдромом,

когнитивной дисфункцией и неврологическим дефицитом. Многообразие клинических вариантов эпилептических припадков, от фокальных полиморфных приступов до генерализованных судорожных и бессудорожных форм, свидетельствует о сложности их патогенетических механизмов. В структуре эпилептического синдрома, наблюдаемого у наших пациентов преобладали различные фокальные приступы (49,5%) и генерализованные моторные приступы (32,7%). ПЭС возникал у обследуемых пациентов чаще в сроке 6 – 12 месяцев после перенесенной ЛЧМТ. Среди провоцирующих факторов, способствующих появлению эпилептических припадков значительное место занимала семейная предрасположенность к данному заболеванию, образ жизни (хроническая алкогольная интоксикация, стрессы), переломы костей черепа и повторные ЧМТ.

Установлены особенности восстановления нарушенных функций ЦНС в постиктальном периоде. Самыми чувствительными к гипоксии оказались проводники чувствительности и вегетативные образования. Неврологическая симптоматика у пациентов с ПЭС сочеталась со стойкими ликвородинамическими расстройствами, выявленными при ЭХО-ЭГ, МСКТ и МРТ головного мозга, которые варьировали от легких до умеренных и оказались более выраженными у лиц старшей возрастной группы. Изменения биоэлектрической активности у обследованных пациентов отражали общее снижение биоэлектрической активности головного мозга, появление патологической активности, характеризующее присутствие диффузного мелкоочагового процесса в головном мозге.

По данным нейровизуализации головного мозга, обнаружен своеобразный морфо-структурный паттерн ПЭС в виде гидроцефалии легкой или средней степени тяжести (наружной, внутренней или смешанной), мелкоочагового поражения корково-подкорковых отделов головного мозга, преимущественно передних, а также рубцово-атрофических изменений в желудочковой системе и веществе мозга. Можно сделать заключение, что, несмотря на легкую степень тяжести ЧМТ, в головном мозге присутствуют стойкие морфологические, ликвородинамические, нейрорегуляторные изменения, которые инициируют прогрессивное течение заболевания, в частности, в виде ПЭС.

ГЛАВА 4

ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ПОЗДНИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЛЧМТ

Состояние мозговой гемодинамики после перенесенной черепно-мозговой травмы является одним из факторов, влияющих на метаболизм мозговой ткани, поскольку ее изменения во многом определяют оксигенацию и энергообеспечение последней [63, 132]. Вполне понятно, что малейшие изменения гемодинамики вызывают метаболические, гипоксические, а соответственно, и ишемические расстройства в головном мозге.

Для оценки состояния внутримозговой гемодинамики, как было изложено выше, мы пользовались ТКДС и ДС БЦА. При этом, оценивалось состояние кровотока как в артериальной, так и венозной системах головного мозга в динамике заболевания. При этом учитывалась не только давность перенесенной ЛЧМТ, но и возраст пострадавших, связь с клиническими симптомами, особенно с пароксизмальными состояниями.

4.1. Состояние внутримозговой гемодинамики у пациентов с поздним эпилептическим синдромом

При исследовании линейной скорости кровотока по магистральным артериям головы у лиц с редкими эпилептическими приступами не было получено достоверных изменений, в сравнении с контрольной группой. Однако, у лиц с ча-

стыми эпилептическими припадками, которые рассматривались как состояние декомпенсации неврологических посттравматических расстройств, средние значения ЛСК оказывались повышенными, особенно у больных в возрасте старше 44 лет (Таблица 4.1.).

Таблица 4.1 - Показатели линейной скорости кровотока у больных с поздним эпилептическим синдромом, см/сек. ($M \pm m$)

Артерии	Группы обследованных		
	Декомпенсация, n=59	Компенсация, n=42	Контроль, n=30
Внутренняя сонная артерия	39,5±9,1/39,8±12,3 p<0,05/p ₁ <0,05	37,9±5,4/38,1±6,3 p>0,05/p ₁ <0,05	37,8±6,4
Передняя мозговая артерия	49,4±12,1/50,2±12,5 p<0,05/ p ₁ <0,05	46,1±10,8/45,9±11,9 p>0,05/p ₁ <0,05	46,7±13,1
Средняя мозговая артерия	58,9±7,6/59,9±8,9 p>0,05/ p ₁ <0,05	57,4±3,8/58,9±7,4 p>0,05/ p ₁ >0,05	58,5±8,6
Задняя мозговая артерия	36,1±15,2/36,9±16,3 p<0,05/ p ₁ <0,05	34,8±3,1/35,4±6,5 p>0,05/ p ₁ <0,05	34,6±7,8
Позвоночная артерия	36,6±9,6/37,9±10,7 p<0,05/ p ₁ <0,05	34,9±6,1/35,2±7,5 p>0,05/ p ₁ <0,05	34,6±7,7
Основная артерия	37,4±8,8/37,8±9,8 p<0,05/ p ₁ <0,05	35,9±5,4/36,6±6,0 p>0,05/ p ₁ <0,05	36,4±6,4
Примечание - в числителе - показатели ЛСК у пациентов 18-44 лет, в знаменателе – показатели ЛСК у пациентов старше 44 лет, p - достоверность по отношению к контролю, p ₁ - достоверность между группами при компенсации и декомпенсации.			

Средние значения ЛСК при компенсации ПЭС достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Кроме того, было установлено, что при компенсированном состоянии ПЭС у пациентов обеих групп асимметрия ЛСК по различным артериям мозга встречалась редко и составила те же значения, что и в контрольной группе (10,0-15,0 %). При клинической декомпенсации ПЭС у 49 больных (83,1% от всех декомпенсированных пациентов) имела место асиммет-

рия ЛСК в магистральных интракраниальных сосудах более 20%. Так, в бассейне средней мозговой артерии она была зарегистрирована у 17 пострадавших (28,8%), в задней мозговой артерии, соответственно у 19 человек (32,2%), передней мозговой артерии - у 3 пациентов (5,1%) и в позвоночной артерии - в 10 случаях (16,9%). ЛСК в СМА и ПМА значительно превышают аналогичный показатель в других артериях головного мозга, что говорит о неоднородности гемодинамики в пределах одного полушария. Тенденция к вазоспазму, в СМА отмечена у 18 (17,8%) больных, в ПА - 10 больных (9,9%). Выраженная вазоспастическая реакция наблюдалась у пациентов после большого судорожного припадков либо серии парциальных моторных припадков. У лиц с бессудорожными формами ПЭС вазоспастические реакции были менее выражены. Асимметрия ЛСК по аналогичным контрлатеральным сосудам уменьшалась при компенсации заболевания, однако сохранялась у 27,0% больных. При продолжительной компенсации заболевания процент асимметрии ЛСК регистрировался реже. Указанная тенденция внутримозговых гемодинамических нарушений превалировала у лиц в возрасте 45 лет и более. Можно предположить, что учащение эпилептических припадков способствует развитию локальной, реже диффузной вазоспастической реакции, которая при неоднократном повторении пароксизмов приводит к стойкой асимметрии мозгового кровотока в различных сосудистых бассейнах головного мозга. В подобных условиях явление церебрального ангиоспазма нивелируются значительно медленнее и для выравнивания асимметрии ЛСК требуется более продолжительное время, что способствует появлению очагов стойкой ишемии в мозговой ткани. В ряде случаев, ускорение ЛСК происходило именно в том сосудистом бассейне, который осуществляет васкуляризацию зоны мозга, обладающей при ЭЭГ-исследовании эпилептической активностью. Вместе с тем, четкой взаимосвязи увеличения ЛСК с топографией предполагаемого эпилептического очага, установить не удалось. При исследовании индекса пульсации (ИП), у больных с последствиями ЛЧМТ было зарегистрировано его значительное увеличение во всех сосудистых бассейнах. Более выраженное изменение указанного показателя наблю-

далось при декомпенсированном течении ПЭ и у обследуемых старшей возрастной группы (Таблица 4.2)

Таблица 4.2 - Показатели индекса пульсации у больных с поздним эпилептическим синдромом ($M \pm m$)

Артерии	Группы обследованных		
	Декомпенсация, n=59	Компенсация, n=42	Контроль, n=30
Внутренняя сонная артерия	$1,0 \pm 0,12 / 1,12 \pm 0,2$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,91 \pm 0,15 / 0,92 \pm 0,18$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,85 \pm 0,18$
Передняя мозговая артерия	$1,24 \pm 0,12 / 1,44 \pm 0,19$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,82 \pm 0,16 / 0,88 \pm 0,12$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,86 \pm 0,20$
Средняя мозговая артерия	$1,25 \pm 0,16 / 1,29 \pm 0,19$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,87 \pm 0,11 / 0,9 \pm 0,14$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,84 \pm 0,22$
Задняя мозговая артерия	$1,19 \pm 0,21 / 1,26 \pm 0,22$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,89 \pm 0,19 / 0,81 \pm 0,2$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,80 \pm 0,23$
Позвоночная артерия	$1,16 \pm 0,16 / 1,19 \pm 0,19$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,8 \pm 0,21 / 0,85 \pm 0,26$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,84 \pm 0,24$
Основная артерия	$1,19 \pm 0,2 / 1,22 \pm 0,22$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,89 \pm 0,21 / 0,87 \pm 0,22$ $p > 0,05 / p_1 < 0,05$	$0,84 \pm 0,22$
Примечание - в числителе - показатели пульсационного индекса у пациентов 18-44 лет, в знаменателе – показатели пульсационного индекса у пациентов старше 44 лет; p - достоверность различий с контрольной группой, p_1 - достоверность различий между группами при компенсации и декомпенсации.			

Наиболее достоверно индекс пульсации был повышенным в ПМА, СМА и ЗМА, в меньшей степени - во ВСА и ПА. Кроме того, было установлено, что наиболее выраженные изменения ИП регистрировались у пациентов с внутренней гидроцефалией по данным МСКТ или МРТ головного мозга.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что в отдаленном периоде ЛЧМТ сохраняются выраженные изменения артериальной мозговой гемодинамики, которые превалируют у лиц старших возрастных групп.

Кроме того, можно предположить, что увеличение пульсационного индекса у больных с декомпенсацией ПЭС, характеризует наличие выраженных морфологических изменений непосредственно в самой сосудистой стенке, приводящих к возможному изменению метаболизма мозговой ткани, окружающей сосуд. Данное предположение нашло подтверждение при изучении венозного церебрального кровотока. Установлено, что практически у всех обследованных с последствиями ЛЧМТ обнаружено увеличение ЛСК в базальной вене Розенталя и в прямом синусе (Таблица 4.3.)

Таблица 4.3 - Показатели линейной скорости венозного кровотока у больных с поздним эпилептическим синдромом, см/сек. ($M \pm m$)

Венозный сосуд	Группы обследованных		
	Декомпенсация, n=59	Компенсация, n=42	Контроль, n=30
Базальная вена Розенталя	$24,8 \pm 3,1 / 24,8 \pm 2,9$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$19,8 \pm 2,6 / 19,8 \pm 2,4$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$18,7 \pm 3,4$
Прямой синус	$26,6 \pm 2,4 / 27,4 \pm 3,8$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$20,9 \pm 2,9 / 21,4 \pm 2,8$ $p < 0,05 / p_1 < 0,05$	$20,4 \pm 2,9$
Примечание - в числителе - исследуемые показатели больных 18-44 лет, в знаменателе – аналогичные показатели у больных старше 44 лет; p-достоверность различий с контрольной группой, p_1 - достоверность различий между группами при компенсации и декомпенсации			

У пациентов с ПЭС возрастает линейная скорость венозного кровотока, особенно при декомпенсации процесса, и более выражено в старшей возрастной группе. Так, ЛСК по базальной вене Розенталя увеличивается у больных в состоянии компенсации на 5,88% при декомпенсации - на 32,6%; ЛСК в прямом синусе возрастает, соответственно, на 30,39% в I возрастной группе и на 34,31% во II группе. В глазничных венах у 32,0% пациентов наблюдался ретроградный низко-амплитудный кровоток, в то время как в контрольной группе, данный феномен отсутствовал. Кроме того, было проведено исследование венозного кровотока в позвоночном венозном сплетении с ортостатической нагрузкой. В контрольной

группе выявить кровоток в позвоночном сплетении удалось только в вертикальном положении. У пострадавших с компенсацией ПЭС указанный феномен зарегистрирован в 6,0% наблюдений в горизонтальном положении. У пациентов с декомпенсацией ПЭС, венозный кровоток в позвоночном сплетении обнаружен в 24, 0 % случаях в горизонтальном и вертикальном положениях. Указанные изменения отражают включение компенсаторных механизмов венозного оттока из полости черепа, который оказался затрудненным при декомпенсации ПЭС. Следует отметить тот факт, что более выраженные нарушения венозного кровотока у обследуемых сопровождались признаками ликворной дисциркуляции, по данным нейровизуализации. Можно предположить, что указанные изменения в ликворной системе приводят к манжеточному сдавлению мостиковых вен в субарахноидальном пространстве и тем самым, способствуют повышению венозного оттока из полости черепа. В свою очередь, нарушение венозного оттока делает невозможным нормальную циркуляцию ликвора, что опять-таки, способствует повышению ликворного давления. Следовательно, при декомпенсации ПЭС создаются благоприятные условия для развития ликворно-венозной дисциркуляции, что играет определенную роль в патогенезе посттравматической эпилепсии.

4.2. Показатели окислительного фосфорилирования у лиц с поздним эпилептическим синдромом

Для оценки состояния окислительного фосфорилирования проводилось определение содержания АТФ, АДФ и соотношение их концентраций в плазме крови. Указанные показатели позволили охарактеризовать состояние энергетического обмена у больных в зависимости от состояния компенсации ПЭС и возраста пациентов (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Показатели окислительного фосфорилирования у пациентов с поздним эпилептическим синдромом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы обследованных		
	Декомпенсация, n=59	Компенсация, n=42	Контроль, n=30
Содержание АДФ, мкS/см	89,9 $\pm$ 8,4/89,1 $\pm$ 8,1 p<0,05/ p ₁ <0,05	118,8 $\pm$ 7,1/116,8 $\pm$ 6,4 p<0,05/ p ₁ <0,05	110,1 $\pm$ 7,4
Содержание АТФ, мкS/см	391,1 $\pm$ 11,4/381,1 $\pm$ 11,1 p<0,01/ p ₁ <0,01	535,1 $\pm$ 12,1/530,1 $\pm$ 11,9 p<0,05/ p ₁ <0,05	625,1 $\pm$ 10,1
Индекс АДФ/АТФ	0,23/0,24 p<0,05/ p ₁ <0,05	0,21/0,22 p<0,05/ p ₁ <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, p ₁ - достоверность различий между группами компенсации и декомпенсации			

Содержание АДФ в сыворотке крови у пострадавших с декомпенсацией заболевания оказалось достоверно ниже, в сравнении с показателями у обследуемых с более благоприятным течением последствий ЛЧМТ и контрольной группы. Уровень АДФ в сыворотке крови при компенсации заболевания несколько превосходил исследуемый показатель контрольной группы. Хотя это различие статистически недостоверно, тем не менее, оно имеет вид статистической тенденции.

Динамика показателей концентрации в сыворотке крови АТФ оказалась статистически достоверной во всех обследуемых группах. Следует отметить, что при компенсации заболевания наблюдается снижение содержания уровня АТФ и некоторое увеличение концентрации в сыворотке крови АДФ. Указанные изменения можно объяснить интенсификацией утилизации АТФ и высвобождением энергии, необходимой для поддержания компенсированного состояния ЦНС. При декомпенсации заболевания определяется значительное угнетение окислительного фосфорилирования, которое проявляется снижением содержания АДФ и АТФ в сыворотке крови, что свидетельствует об истощении энергетических ресурсов ор-

ганизма. Индекс АДФ/АТФ наиболее высок также у пациентов с прогрессирующим последствием ЛЧМТ, что также отображает депрессию показателей энергетического обмена. При компенсированном состоянии ПЭС указанный показатель снижается. Кроме того, отмечена неоднородность изменения показателей окислительного фосфорилирования в зависимости от возраста пострадавших и локализации пораженного сосудистого бассейна (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Показатели окислительного фосфорилирования у больных с поздним эпилептическим синдромом в зависимости от преимущественной локализации пораженного сосудистого бассейна ($M \pm m$)

Сосудистый бассейн	Группы обследования					
	Декомпенсация, n=59			Компенсация, n=42		
	АДФ, мкS/см	АТФ, мкS/см	Индекс АДФ/АТФ	АДФ, мкS/см	АТФ, мкS/см	Индекс АДФ/АТФ
ВББ	$89,2 \pm 6,4^*$ $84,4 \pm 3,1^*$	$520,1 \pm 6,2^*$ $490,4 \pm 4,4^*$	0,21*/0,23	$130,5 \pm 3,8^*$ $125,1 \pm 4,1^*$	$510,1 \pm 6,1^*$ $508,1 \pm 7,5^*$	0,19/0,24*
Каротидный	$98,1 \pm 7,6^*$ $92,2 \pm 4,1^*$	$590,4 \pm 9,4^*$ $580,6 \pm 2,8^*$	0,20*/0,21*	$116,2 \pm 5,1^*$ $112,1 \pm 3,1^*$	$530,0 \pm 11,1^*$ $510,0 \pm 8,9^*$	0,18/0,19*
Контроль	$109,8 \pm 7,8$	$625 \pm 10,9$	0,16	$109,8 \pm 8,1$	$625 \pm 10,9$	0,16
Примечание - в числителе – показатели у пациентов 18-44 лет, в знаменателе – показатели у лиц старше 44 лет; *- статистически достоверно по отношению к контролю при $p < 0,05$						

При компенсированном состоянии последствий ЛЧМТ, на фоне недостаточности кровообращения в каротидном бассейне регистрируются повышение концентрации АДФ и снижение уровня АТФ в сыворотке крови, достигая уровней статистической тенденции. При этом, уровень АДФ/АТФ оказывается повышенным. При декомпенсации заболевания тенденция оказывается более выраженной, снижается концентрация и АДФ, и АТФ, изменение показателей является статистически достоверным.

Содержание концентрации АДФ и АТФ в сыворотке крови у пациентов с недостаточностью гемодинамики в вертебро-базилярном бассейне достоверно от-

личается от показателей предыдущей группы и также находится в прямой зависимости от состояния компенсации позднего эпилептического синдрома.

Приведенные выше результаты исследования свидетельствуют о том, что при ПЭС значительно изменяется окислительное фосфорилирование энергетических белков. При клинической ремиссии заболевания и особенно у обследуемых в возрасте 18-44 лет, эти изменения менее выражены, что, по-видимому, отражает компенсаторную реакцию организма, ЦНС на имеющуюся внутримозговую патологию, связанную с ЛЧМТ и могут быть проявлением поддержки противоэпилептической системы. При декомпенсации заболевания, исследуемые показатели энергетического обмена достоверно отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. Учитывая тот факт, что степень нарушения мозговой гемодинамики коррелировала с состоянием компенсации течения заболевания и динамикой показателей энергетического обмена, можно предположить существенное влияние угнетения окислительного фосфорилирования на прогрессирование ПЭС. В подобной ситуации, по-видимому, нарушается энергообеспечение мембран клеток мозговой ткани, в результате чего усиливается деполяризация их мембран и создаются предпосылки для формирования эпилептических нейронов.

Данное предположение подтверждают результаты корреляционного анализа. Выявлена обратная корреляционная зависимость между величиной пульсационного индекса мозговых артерий и концентрацией АТФ, АДФ в плазме крови.

При компенсации ПЭС коэффициент корреляции Спирмена между содержанием АТФ и пульсационным индексом, соответственно группам пациентов, составил $r=-0,408$, $r=-0,435$; $p<0,05$. При декомпенсации снижение содержания АТФ в плазме крови и повышение величин пульсационных индексов коррелируют друг с другом, соответственно группам обследуемых, в виде следующих коэффициентов корреляции: $r=-0,630$; $r=-0,650$; $p<0,05$; а снижение содержания АДФ и повышение величины пульсационного индекса, соответственно, $r=-0,635$; $r=-0,640$; $p<0,05$. Приведенный корреляционный анализ свидетельствует о тесной взаимосвязи процессов энергетического обмена с состоянием мозговой гемодинамики при ПЭС, особенно при декомпенсации заболевания.

Содержание АТФ и АДФ в плазме крови при декомпенсации ПЭС оказалось значительно пониженным. Уменьшение АТФ было на 39,0% в сравнении с контрольной группой, а содержание АДФ падало на 20,0%. Выявленные изменения энергетического метаболизма свидетельствует о том, что декомпенсация заболевания приводит к значительному снижению мозговой гемодинамики, а следом за ней существенно изменяются механизмы энергетического обеспечения организма в целом, а поскольку мозговая ткань является основным потребителем энергии [133], то метаболические нарушения возникают в ней мгновенно и способствуют прогрессированию внутримозговой церебральной недостаточности.

4.3. Состояние перекисного окисления липидов у пациентов с поздним эпилептическим синдромом

Одним из механизмов, приводящих к активной деятельности нейронов, является физиологический мозговой кровоток и окисление части резервных липидов по свободнорадикальному механизму [48]. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствует образованию и накоплению продуктов перекисидации в мозговой ткани, которое усугубляет нарушение внутримозговой гемодинамики после ЧМТ. Состояние ПОЛ является одним из важных показателей мембранного потенциала, определяющего устойчивость или готовность к судорожному разряду в головном мозге [72]. Биохемилюминисценция (БХЛ) сопровождает ПОЛ и несет качественную и количественную информацию об этом процессе. В этой связи, регистрация БХЛ биологических субстратов может служить мерой изменения мозговой гемодинамики, в частности, на уровне микроциркуляторного русла. БХЛ крови позволяет оценить уровень ПОЛ, отражающий ишемический внутримозговой процесс, тяжесть и активность патологического процесса в го-

ловном мозге при ПЭС. Состояние БХЛ плазмы крови, по результатам наших исследований, зависело от степени компенсации ПЭС (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Показатели БХЛ плазмы крови у пациентов с поздним эпилептическим синдромом, перенесших ЛЧМТ ($M \pm m$)

Группы обследуемых	Степень компенсации	Исследуемые показатели, квант/с		
		Собственное свечение плазмы крови (БХЛ)	БХЛ, индуцированная	
			Максимум вспышки	Сумма за 3 минуты
I (n=59)	Декомпенсация	$3,7 \pm 0,2$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$195,2 \pm 9,4$ $p < 0,01; p_1 < 0,05$	$18974,0 \pm 1016$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
II (n=42)	Компенсация	$3,0 \pm 0,1$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$160,4 \pm 8,9$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$13864,1 \pm 1011,0$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
Контроль, (n=30)	-	$2,2 \pm 0,2$	$121,4 \pm 14,1$	$8994,4 \pm 980,3$
Примечание - p - достоверность различий с контрольной группой, p ₁ - достоверность различий между группами больных				

Собственное свечение плазмы крови при компенсации ПЭС достоверно выше, чем в контрольной группе. Повышение собственного свечения при декомпенсации заболевания намного превышает исследуемый показатель в сравнении с показателями пациентов в состоянии компенсации ПЭС.

Кроме того, отмечена зависимость динамики БХЛ от типа эпилептических припадков и возраста пациентов. У пациентов с ПЭС наблюдалось увеличение свечения плазмы крови как собственное, так и индуцированное, которое оказалось максимально выраженным при абсансах и фокальных моторных эпилептических припадках у пациентов старшей возрастной группы (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Зависимость БХЛ плазмы крови у пациентов с поздним эпилептическим синдромом от типов эпилептических припадков, квант/с ($M \pm m$)

Тип припадка	Компенсация, n=42			Декомпенсация, n=59		
	Соб- ственное свечение	Индукированное свече- ние		Соб- ственное свечение	Индукированное Свечение	
		Максимум вспышки	Сумма за 3 мин.		Максимум вспышки	Сумма за 3 мин.
Генерализо- ванные мо- торные	$\frac{2,4 \pm 1,2}{3,2 \pm 1,0^*}$	$\frac{168,2 \pm 4,8^*}{170,4 \pm 3,2^*}$	$\frac{13850 \pm 5,1^*}{13882 \pm 5,1}$	$\frac{3,2 \pm 1,4}{3,9 \pm 2,1^*}$	$\frac{203 \pm 5,4^*}{200,1 \pm 4,8^*}$	$\frac{18940 \pm 951^*}{19941,4 \pm 921^*}$
Абсансы	$\frac{3,4 \pm 1,6^*}{4,8 \pm 1,9^*}$	$\frac{165,4 \pm 4,1^*}{175,4 \pm 2^*}$	$\frac{13820 \pm 5,8^*}{13860 \pm 6,8^*}$	$\frac{3,8 \pm 1,9}{5,4 \pm 1,8^*}$	$\frac{201 \pm 4,5^*}{194,5 \pm 4,1}$	$\frac{18941,1 \pm 950^*}{18941,1 \pm 950^*}$
Фокальные с переходом в билатераль- ные	$\frac{2,8 \pm 1,9}{5,2 \pm 1,6^*}$	$\frac{155,2 \pm 5,3^*}{160,2 \pm 5,8^*}$	$\frac{13510 \pm 5,8^*}{13521 \pm 6,1^*}$	$\frac{3,1 \pm 1,8}{4,4 \pm 2,4^*}$	$\frac{196,4 \pm 5,1^*}{200,8 \pm 7,1^*}$	$\frac{18601,2 \pm 1003^*}{19012,4 \pm 1008^*}$
Фокальные моторные	$\frac{3,1 \pm 2,1}{4,1 \pm 2,2^*}$	$\frac{168,4 \pm 2,4^*}{170,4 \pm 4,0^*}$	$\frac{13530 \pm 6,4^*}{13610 \pm 4,1^*}$	$\frac{4,5 \pm 2,1^*}{5,8 \pm 2,4^*}$	$\frac{196,4 \pm 5,1}{200,8 \pm 7,1^*}$	$\frac{19017,4 \pm 1008^*}{18607,4 \pm 991,3^*}$
Фокальные без двига- тельных симптомов	$\frac{2,9 \pm 2,1}{3,1 \pm 3,1}$	$\frac{166,4 \pm 5,4^*}{174,1 \pm 5,1^*}$	$\frac{13610 \pm 4,1^*}{13680 \pm 4,8^*}$	$\frac{4,5 \pm 2,1^*}{5,8 \pm 2,1^*}$	$\frac{194,4 \pm 5,1^*}{200,8 \pm 7,1^*}$	$\frac{18842,4 \pm 994,1^*}{19124,4 \pm 998,1^*}$
Контроль	$2,1 \pm 0,1$	$124 \pm 4,1$	$8990,1 \pm 4,5$	$2,1 \pm 0,1$	$124 \pm 4,1$	$8990,1 \pm 4,5$
Примечание - в числителе – показатели пациентов 18-44 лет, в знаменателе – показатели об- следуемых старше 44 лет, *- статистически достоверно по отношению к контролю при $p < 0,05$						

Был проведен также анализ зависимости БХЛ плазмы крови от локализации преимущественно пораженного сосудистого бассейна (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 - Зависимость БХЛ плазмы крови у пациентов с ПЭС от локализации пораженного сосудистого бассейна ($M \pm m$)

Сосудистый бассейн	Собственное свечение, квант/с		БХЛ индуцированное, квант/с			
			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	$\frac{2,4 \pm 0,2}{2,8 \pm 0,2}$	$\frac{2,6 \pm 0,2}{3,0 \pm 0,2}$	$\frac{124,1 \pm 10,0}{128,1 \pm 1,4}$	$\frac{127,4 \pm 13,1}{134,4 \pm 14,5}$	$\frac{12704 \pm 1112,8^*}{12318 \pm 1130,1^*}$	$\frac{16839 \pm 1004^*}{17995 \pm 1019^*}$
ВББ	$\frac{3,03 \pm 0,3^*}{3,8 \pm 0,3^*}$	$\frac{3,9 \pm 0,3^*}{4,1 \pm 0,4^*}$	$\frac{160,1 \pm 5,5^*}{170,7 \pm 8,5^*}$	$\frac{190,6 \pm 10,1^*}{199,9 \pm 12,4^*}$	$\frac{13554 \pm 1334^*}{14150 \pm 1558^*}$	$\frac{18401 \pm 1006^*}{18599 \pm 1015^*}$
Контроль	$2,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$120,4 \pm 14,1$	$120,4 \pm 14,1$	$8990 \pm 989,3$	$8990 \pm 989,3$
Примечание - в числителе - показатели в промежуточном периоде ЛЧМТ, в знаменателе – показатели в отдалённом периоде ЛЧМТ; * - статистически достоверно по отношению к контролю при $p < 0,05$						

Согласно полученным результатам, интенсивность БХЛ плазмы крови у пострадавших с последствиями ЛЧМТ оказалась намного выше при локализации процесса в вертебробазилярном бассейне в сравнении с контрольной и наблюдается в 35,6% случаях при декомпенсации ПЭС и соответственно в 28,8% случаях – при его компенсации. Интенсивность БХЛ у пациентов с преимущественной дисциркуляцией в каротидном бассейне также оказалась повышенной в сравнении с показателями контрольной группы. При декомпенсации ПЭС наблюдается тенденция к значительному увеличению БХЛ плазмы крови в обоих сосудистых бассейнах, что отражает сосудистые нарушения после ЛЧМТ, которые могут способствовать развитию вазоконстрикции с последующей очаговой ишемией мозговой ткани с одной стороны, а с другой стороны - быть ответом организма на ухудшение утилизации кислорода на фоне повышения активности ферментов, катализирующих реакции энергетического обмена при церебральном вазоспазме.

При прогрессировании церебральных гемодинамических нарушений, активность БХЛ, а также процессов ПОЛ будет возрастать и способствовать накоп-

лению токсических промежуточных и конечных продуктов неферментативного окисления, стимулирующих процесс церебро-васкулярной недостаточности и торможение энергетического обмена в мозговой ткани.

При проведении корреляционного анализа между интенсивностью БХЛ плазмы крови и индексом пульсации артерий головного мозга, выявлена положительная корреляционная зависимость между интенсивностью спонтанной БХЛ и величиной пульсационного индекса (соответственно группам обследуемых, $r=0,690$; $r=0,681$, $p<0,05$) при декомпенсации заболевания. При компенсации ПЭС данная связь была менее значимой, коэффициент корреляции Спирмена составил $r=0,378$; $r=0,402$, $p<0,05$.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при ПЭС происходит выраженное усиление интенсивности БХЛ, отражающей активность ПОЛ, что приводит к существенным нарушениям внутримозговой гемодинамики, структурным изменениям клеточных мембран, основой которых являются липиды.

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 $r=-0,525$; $r=-0,567$, $p<0,01$ (соответственно группам обследуемых). При декомпенсации данная 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 окислительного фосфорилирования и активацией ПОЛ у пациентов с ПЭС, которая усиливается при прогрессировании патологического процесса.

Выявленные изменения биохимических процессов у пациентов с ПЭС отражают снижение функциональной активности мозговой ткани, в том числе, ее электрофизиологических параметров. Можно предположить, что интенсификация ПОЛ способствует прогрессированию церебрального вазоспазма, ухудшению оксигенации мозговой ткани. Высокие коэффициенты корреляции между изменением пульсационного индекса и активацией ПОЛ указывают на существование этой взаимосвязи. При таких условиях, прогрессируют явления гипоксии и формиру-

ются биохимические основы для развития отека мозговой ткани и прогрессирования эпилептических припадков, а также ослабления активности противоэпилептических систем.

При компенсации ПЭС степень нарушения мозговой гемодинамики и активности ПОЛ выражены умеренно, что свидетельствует о более адекватном кровоснабжении головного мозга и антиоксидантной активности организма, об отсутствии предпосылок для прогрессирования очагов пароксизмальной активности в головном мозге.

При декомпенсации ПЭС, степень активности патологических процессов связана с вазоконстрикцией церебральных сосудов, активацией ПОЛ, что сопровождается снижением функционирования антиоксидантной системы, угнетением ферментативных систем организма, регулирующих патохимические процессы в мозговой ткани, прогрессированием гипоксически-ишемических изменений в ней, угнетением активности противоэпилептических систем головного мозга.

Приведенные результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что характер и варианты клинического течения последствий ЛЧМТ, осложненных ПЭС, определялись такими факторами как преимущественная локализация посттравматического очага, пораженного сосудистого бассейна, возрастом пострадавших, состоянием показателей энергетического и липидного метаболизма в организме.

При благоприятном клиническом течении посттравматического периода у пострадавших наблюдается не столь выраженные изменения внутримозгового артериального и венозного кровообращения. При декомпенсации заболевания, в виде учащения эпилептических припадков, возникают четко обозначенные нарушения мозгового кровотока: асимметрия ЛСК по основным магистральным артериям головы, вазоспазм, изменение величины индекса пульсации, нарушение упруго-эластических свойств сосудистой стенки артерий и вен мозга, затруднение венозного оттока из полости черепа с включением компенсаторных механизмов, появлением ретроградного кровотока через глазничную вену, повышение экстравазальной сопротивляемости кровотоку.

Можно предположить участие указанных патогенных механизмов в формировании цефалгического и ликворно-гипертензионного синдромов у пострадавших после эпилептических припадков, а также в развитии прогрессивного течения заболевания.

Возникающие церебральные гемодинамические нарушения при последствиях ЛЧМТ влияют на развитие гипоксически-ишемических изменений в мозговой ткани, отклоняют метаболизм головного мозга на путь анаэробного гликолиза с нарушением всех видов обмена. Дефицит энергетического обмена при этом оказывает токсическое воздействие на нервную ткань с формированием соответствующих патохимических процессов в ней.

Нарушение метаболизма АТФ и других фосфатов на фоне локальной тканевой гипоксии в нейронах связано с влиянием оксидативного стресса на формирование различных внутримозговых осложнений и, в частности, эпилептогенного фокуса.

У обследованных больных установлены достоверные корреляционные связи между изменениями показателей церебральной гемодинамики, окислительного фосфорилирования и свободнорадикального окисления липидов. Выявленные биохимические изменения свидетельствуют о том, что прогрессирование посттравматической эпилепсии является следствием церебральных метаболических расстройств, запущенных гемодинамическим фактором, оксидативным стрессом, энергодефицитом нейрональной ткани, которые играют существенную роль в формировании и поддержании активности эпилептической системы.

ГЛАВА 5

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Несмотря на значительную обратимость неврологических симптомов после ЛЧМТ, в ряде случаев в головном мозге возникают очаги патологической возбудимости нейронов, которые продуцируют усиленный, неконтролируемый поток импульсов, затрагивая неповрежденные структуры больших полушарий. При таких условиях формируется новая патологическая система, манифестирующая определенным клиническим симптомом, в частности, эпилептическим [13].

На основании проведенных исследований нами высказано предположение о том, что в возникновении посттравматической эпилепсии имеет значение локальный церебральный вазоспазм с последующими метаболическими нарушениями на клеточном и молекулярном уровнях, сдвигами функционирования нейромедиаторных систем. Указанные биохимические изменения практически не проявляются клинически, формируя латентную фазу своего развития или «предболезнь». Тем не менее, уже на этой стадии наблюдаются, как следует из наших исследований, такие объективные нарушения как снижение когнитивных функций (объема оперативной, кратковременной памяти, концентрации внимания), преходящие головные боли, вегетативная дисфункция. В дальнейшем, чаще при отсутствии адекватного лечения, описанные изменения трансформируются в конкретные клинические синдромы. Своевременная коррекция нейрометаболических нарушений на этапе «предболезни» является важнейшим фактором профилактики посттравматических осложнений, к числу которых может быть отнесен и ПЭС.

Наиболее важными направлениями патогенетической терапии указанного контингента больных являются следующие:

- коррекция внутримозговой гемодинамики и ангиопротекция;
- нормализация нейрометаболизма;

- коррекция корково-подкорковых и межполушарных взаимосвязей.

Указанные подходы к лечению посттравматических осложнений требуют поиска препаратов, обладающих комплексным воздействием на все звенья их развития – вазомоторным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, нейромедиаторным. Также специфической особенностью лечения эпилептического синдрома после ЛЧМТ является то, что прием противоэпилептических препаратов является многолетним, часто пожизненным и имеет в большинстве случаев побочные, отрицательные эффекты. К тому же, длительный прием нередко приводит к поведенческим девиациям, снижению когнитивных функций, соматическим осложнениям и не всегда является достаточно эффективным.

Препарат кортексин – полипептидное средство со сбалансированным составом полипептидов и нейромедиаторов, оказывает тканеспецифичное воздействие на кору головного мозга. Данный препарат уменьшает токсические действия нейротропных субстанций, повышает когнитивные способности (ноотропное действие), активизирует репаративные процессы в центральной нервной системе, оказывает так же противосудорожное и церебропротекторное действие. Кортексин способствует быстрому восстановлению функций центральной нервной системы после стрессорных влияний, нормализует соотношение возбуждающих и тормозящих аминокислот в головном мозге, регулирует содержание дофамина и серотонина. Другими механизмами действия являются восстановление биоэлектрической активности клеток головного мозга, влияние на окислительный стресс (антиоксидантный эффект) и ГАМК-ергическое действие [5, 27, 53, 106]. Также необходимо отметить, что кортексин приводит к активации эндогенных ферментов, выполняющих функцию ловушки для свободных радикалов, что приводит к улучшению энергетического метаболизма в нервной ткани [127].

Учитывая прогрессиентность течения заболевания у большинства из наших больных, возникает необходимость усиления активности саногенетических механизмов, в частности, антиэпилептической системы. В подобных случаях возникает необходимость поиска препарата, который, наряду со способностью стимулировать ГАМК-рецепторы, будет способен активировать и антиоксидантную си-

стему, восстановление нормальной возбудимости эпилептической зоны головного мозга, блокируя избыток глутамата и других возбуждающих нейротрансмитеров.

Мультимодальным действием обладает и антиэпилептический препарат топамакс (топирамат). Препарат воздействует на все механизмы эпилептогенеза, независимо от характера эпилептических приступов, блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона, потенцирует активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов, увеличивает ГАМК-индуцированный поток ионов хлора внутрь нейрона, потенцирует тормозную ГАМКергическую передачу, препятствует активации глутаматных рецепторов и угнетает возбуждающую глутаматергическую нейротрансмиссию, уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы [54, 100, 110, 114, 137, 173, 243].

Таким образом, применение указанных лекарственных препаратов в комплексном лечении ПЭС у пациентов, перенесших ЛЧМТ является патогенетически обоснованным. Указанное лечение, с включением кортексина и топамакса было проведено 71 пациенту основной группы, наряду с традиционной терапией (противоэпилептические, седативные, общеукрепляющие лекарственные средства).

Контрольную группу составляли 30 пациентов с последствиями ЛЧМТ в виде ПЭС, которые принимали только традиционную (в том числе, и нейрометаболическую) терапию в сочетании с другими антиконвульсантами (вальпроаты, ламотриджин, карбомазепин, кеппра). Об эффективности терапии судили по динамике частоты эпилептических приступов, выраженности когнитивных нарушений, данных электроэнцефалографии, ТКДС и ДС БЦА. Для оценки субъективных ощущений пациентов на фоне лечения пользовались опросником EuroQol-5D-3L и шкалой общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI).

При назначении впервые, топамакс применяли начиная с 25-50 мг на ночь в течение недели, с последующим постепенным повышением дозы до 200 мг в сутки, разделённую на два приёма. В случае, когда пациенты уже принимали топамакс ранее, его суточная доза была 200-400 мг, в зависимости от частоты пароксизмов. Кортексин назначали внутримышечно в дозе 10 мг ежедневно в течение

10 дней. Результаты проведенного лечения на основании данных нейропсихологического обследования представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика нейропсихологических показателей у пациентов с поздним эпилептическим синдромом на фоне терапии ($M \pm m$)

Нейро- психологические тесты	Группы больных, баллы					
	Основная (n = 71)			Контроль (n = 30)		
	До ле- чения	Через 10 дней	Через 40 дней	До ле- чения	Через 10 дней	Через 40 дней
Тест Векслера, баллы:						
субтест Кодирование	7,8 ± 2,1	9,1 ± 1,9*	9,8 ± 1,8*↑	7,6 ± 1,8	8,1 ± 3,2	8,0 ± 1,8
смысловая память	12,0 ± 2,1	12,4 ± 7,1	12,2 ± 2,1	11,9 ± 1,4	11,8 ± 1,8	11,5 ± 1,5
зрительная память	7,1 ± 1,4	8,9 ± 1,3*	8,8 ± 1,1*↑	7,1 ± 1,1	8,8 ± 1,1	7,9 ± 1,6
-ассоциации:						
свободные;	28,4 ± 8,9	34,8 ± 10,1	34,6 ± 9,1*↑	28,1 ± 8,7	30,1 ± 9,1	28,4 ± 8,8
семантические;	18,1 ± 8,4	17,1 ± 5,8	18,4 ± 4,3	18,4 ± 6,4	17,9 ± 6,1	17,8 ± 6,5
фонетические;	12,1 ± 4,8	13,4 ± 2,7*↑	14,1 ± 7,1*↑	12,9 ± 4,4	12,8 ± 2,1	12,8 ± 1,4
арифметический тест	11,9 ± 1,4	12,9 ± 2,4	12,8 ± 2,1	11,8 ± 1,2	11,1 ± 1,4	11,9 ± 1,2
Висконсинский тест						
верные категории	3,1 ± 1,8	4,0 ± 1,2	4,01 ± 1,6*	3,1 ± 1,6	3,71 ± 1,4	3,14 ± 2,1
персеверативные ошибки	35,4 ± 1,1	28,5 ± 8,9*↑	28,1 ± 9,8*↑	35,1 ± 8,9	33,7 ± 8,4	35,1 ± 8,4
общее число ошибок	32,4 ± 1,1	24,0 ± 9,4	27,8 ± 5,1*↑	32,1 ± 8,8	31,8 ± 8,7	32,1 ± 4,1
Примечание - * - различие с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$; ↑ - различие с контролем достоверно, $p < 0,05$						

При анализе состояния когнитивных функций на фоне лечения кортексином с топамаксом, отмечен их регресс в 85% случаев. На фоне лечения выявлено достоверное улучшение (в сравнении с контролем, $p < 0,05$) показателей выполнения нейропсихологических тестов, отражающих нейродинамические функции, кото-

рые, как известно, связаны с деятельностью лобно-подкорковых систем. У пациентов основной группы отмечается статически значимое уменьшение числа perseverативных ответов в Висконсинском тесте сортировки карточек ($19,49 \pm 7,6\%$), улучшение нейродинамики при выполнении субтеста «кодирование» ($25,64 \pm 1,7\%$), увеличение речевой активности в субтестах на свободные и фонетические ассоциации ($21,83 \pm 6,2\%$). Среди оцениваемых мнестических функций отмечено некоторое улучшение в субтесте на зрительную память ($25,35 \pm 1,4\%$). Проведенное лечение практически не оказало влияния на выполнение тестов, оценивающих абстрактное мышление (арифметический субтест) и семантические ассоциации при исследовании речевой активности. Отмечено также увеличение спонтанной активности, стабилизация эмоционального состояния, исчезновение эпизодов ночной спутанности у пациентов основной группы.

Динамика сенсомоторных функций в процессе комплексного лечения пациентов с ПЭС представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Динамика сенсомоторных функций у пациентов с поздним эпилептическим синдромом на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатели	Значение показателя, сек.		
	До лечения	Через 10 суток	Через 40 суток
1	2	3	4
Время простой зрительно-моторной реакции			
основная группа	$0,28 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,06^* \uparrow$	$0,30 \pm 0,04$
контроль	$0,28 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,11$	$0,29 \pm 0,07$
Время сложной зрительно-моторной реакции			
основная группа	$0,64 \pm 0,10$	$0,61 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,079$
контроль	$0,63 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,09$
Время простой аудиомоторной реакции			
основная группа	$0,30 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,05^*$	$0,28 \pm 0,05^* \uparrow$
контроль	$0,30 \pm 0,09$	$0,29 \pm 0,11$	$0,32 \pm 0,09$
Время сложной аудиомоторной реакции			

1	2	3	4
основная группа	0,46±0,09	0,46±0,11	0,48±0,10
контроль	0,46±0,13	0,47±0,12	0,47±0,1 5
Число ошибок			
основная группа	5,4±3,21	2,85±2,17*↑	2,01±1,1*↑
контроль	5,5±3,11	4,07±3,14	3,8±2,2
Примечание - * - различие с исходным уровнем статистически достоверно, $p<0,05$; ↑ - различие с группой контроля статистически достоверно, $p<0,05$			

Обращает на себя внимание улучшение показателей простой зрительно-моторной реакции ($17,8\pm0,8\%$, $p<0,05$). Это, по-видимому, связано с улучшением взаимодействия лобной и затылочной коры, связь между которыми в значительной степени, опосредована подкорковыми структурами. В меньшей степени улучшилось время простой аудио-моторной реакции ($10\pm0,6\%$, $p<0,05$).

Существенное восстановление функции внимания, преимущественно у обследуемых основной группы, во многом предопределяло изменения показателей теста «кодирование» и определение времени простых и сложных сенсомоторных реакций. Уменьшение позитивных показателей нейропсихологических тестов со временем у больных контрольной группы показало, что благоприятное влияние рекомендованного лечения на нейропсихологический статус нельзя объяснить лишь эффектом обучения обследуемых при повторении тестов.

Полученные нами данные свидетельствуют, что именно от состояния нейродинамических и сенсомоторных функций в решающей степени зависит повседневная активность больных с ПЭС, которые в свою очередь, определяют качество их жизни. Проведенный анализ динамики показателей когнитивных функций показал, что чем раньше от момента заболевания начато лечение с использованием рекомендованных нами терапевтических лекарственных схем, тем эффективнее его действие.

Изменение показателей утомляемости, концентрации и устойчивости внимания под влиянием предложенного лечения представлено в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Динамика устойчивости внимания у пациентов с поздним эпилептическим синдромом на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных			
	Основная (n=71)		Контроль (n=30)	
	До лечения	Через 40 дней	До лечения	Через 40 дней
Корректурная проба Бурдона, 10 мин.				
Количество просмотренных букв	904 $\pm$ 6	1422 $\pm$ 5* $\uparrow$	903 $\pm$ 7	1002 $\pm$ 5
Количество ошибок	19,5 $\pm$ 0,2	10 $\pm$ 0,5*	19,1 $\pm$ 0,5	12,4 $\pm$ 2*
Примечание - *- статистически достоверно по отношению к исходному уровню, $p < 0,05$; $\uparrow$ - статистически достоверно по отношению к контролю, $p < 0,05$				

Изначальный уровень работоспособности пациентов вырос в обеих группах, однако более значимым этот рост был в основной группе. Соответственно, у пациентов основной группы более значимо улучшились показатели устойчивости и концентрации внимания. Таким образом, раннее применение топамакса с кортексином является эффективным направлением в лечении когнитивной дисфункции у пациентов с ПЭС.

Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалось значительное улучшение вегетативных функций сразу после окончания курса лечения. В контрольной группе регистрировалось незначительное улучшение данных неврологических функций. Сумма баллов по опроснику Вейна для выявления признаков вегетативных изменений после лечения в основной группе составила 28,43 $\pm$ 5,24 балла (улучшение на 39,41 $\pm$ 2,9%, $p < 0,001$), в контрольной группе 42,25 $\pm$ 6,7 баллов (улучшение на 9,95 $\pm$ 1,7%, $p < 0,05$).

На фоне рекомендованной терапии наблюдалась положительная динамика двигательных функций, которая проявилась, главным образом, улучшением постурального баланса (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Динамика двигательной активности у пациентов с поздним эпилептическим синдромом на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатели шкалы Tinetti, баллы	До лечения	Через 10 дней	Через 40 дней
Нарушение равновесия:			
основная группа	8,9±1,5	12,4±1,7*	12,4±1,3*↑
контроль	8,6±1,8	12,0±1,5	9,4±1,4
Нарушение ходьбы:			
основная группа	8,2±1,7	10,1±1,8*	9,9±1,1*
контроль	8,1±1,8	9,1±1,7	9,3±1,9
Общий балл:			
основная группа	17,1±3,2	22,5±3,5*	22,3±2,4*↑
контроль	16,7±3,6	21,1±3,2*	18,7±3,3
Примечание - * - различия с исходным уровнем статистически достоверны, $p < 0,05$, ↑ - различия с группой контроля статистически достоверны, $p < 0,05$			

У пациентов основной группы появилась устойчивость при поворотах, ходьбе, улучшилась инициация ходьбы, увеличилась способность изменять скорость при ходьбе. Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии препаратов на постуральную неустойчивость, которая, как и когнитивные функции, в значительной степени, связана с транзиторными нарушениями функционирования взаимосвязей между фронтальной корой и подкорковыми структурами.

Было проанализировано влияние рекомендованного лечения на биоэлектрическую активность головного мозга. По окончании лечения регистрировалось уменьшение выраженности очаговых и диффузных пароксизмальных изменений в 4,7 раза в основной группе и в 2,1 раза в контрольной группе. Приведенные выше данные свидетельствуют о благоприятном влиянии проводимой терапии на показатели электрогенеза головного мозга, способности нормализовать частотно-амплитудные характеристики основных ритмов, нивелировать их патологические

формы. Изменение амплитуды основных ритмов на фоне проводимого лечения представлено в таблице 5.5.

Таблица 5.5 - Динамика амплитудных характеристик ЭЭГ у пациентов с поздним эпилептическим синдромом фоне терапии ($M \pm m$)

Ритмы	Группы больных. Амплитуда, мкВ							
	Основная группа, n=71				Контроль, n =30			
	До лечения	После лечения	Сдвиг	p	До лечения	После лечения	Сдвиг	P
Поражение левого полушария								
α -ритм	24,6 $\pm$ 3,9	27,4 $\pm$ 2,9	+2,5 $\pm$ 0,2	<0,05	24,4 $\pm$ 3,9	26,1 $\pm$ 2,8	+2,4 $\pm$ 1,0	<0,05
β -ритм	21,7 $\pm$ 3,8	24,1 $\pm$ 3,5	+3,5 $\pm$ 1,2	<0,01	21,8 $\pm$ 3,1	23,8 $\pm$ 4,1	+2,0 $\pm$ 0,9	<0,01
θ -ритм	50,7 $\pm$ 6,4	43,2 $\pm$ 3,3	-7,4 $\pm$ 1,7	<0,01	52,5 $\pm$ 2,6	49,8 $\pm$ 3,2	-2,9 $\pm$ 1,7	<0,01
δ -ритм	19,6 $\pm$ 2,6	17,3 $\pm$ 2,9	-2,5 $\pm$ 1,1	<0,05	18,7 $\pm$ 3,0	18,7 $\pm$ 2,9	-0,1 $\pm$ 0,9	<0,1
Поражение правого полушария								
α -ритм	22,5 $\pm$ 3,2	23,1 $\pm$ 2,8	+0,6 $\pm$ 1,1	<0,05	22,6 $\pm$ 3,4	23,6 $\pm$ 3,2	+1,1 $\pm$ 1,0	<0,05
β -ритм	21,1 $\pm$ 3,1	21,9 $\pm$ 1,8	+0,8 $\pm$ 1,5	<0,1	22,1 $\pm$ 2,1	22,0 $\pm$ 2,1	+0,1 $\pm$ 1,6	<0,1
θ -ритм	47,8 $\pm$ 2,8	46,5 $\pm$ 1,5	-0,7 $\pm$ 0,8	<0,1	49,3 $\pm$ 2,1	50,0 $\pm$ 3,2	+0,6 $\pm$ 1,2	<0,1
δ -ритм	23,6 $\pm$ 1,9	22,9 $\pm$ 2,1	-0,6 $\pm$ 0,6	<0,1	22,5 $\pm$ 2,0	19,1 $\pm$ 2,6	-3,1 $\pm$ 1,4	<0,1

Увеличение амплитуды α – и β - ритмов и уменьшение амплитуды θ - и δ - ритмов наблюдалось в обеих группах пациентов, однако более значимое изменение амплитудных характеристик наблюдалось в группе пациентов, принимавших комбинацию препаратов кортексин с топамаксом. Наиболее отчётливая положительная динамика в сложной перестройке амплитуды ритмов на ЭЭГ регистрировалась в левом полушарии. Она не зависела от дозы вводимых препаратов. В тоже время, только высокие (максимальные) дозы указанных лекарственных средств способны корректировать активность пораженного правого полушария. Указанные выше данные свидетельствуют о том, что при выборе терапии необходимо исходить из принципа преимущественной локализации патологического процесса.

Нами было исследовано влияние терапии на изменение частотных характеристик основных ритмов головного мозга (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Изменение частот основных ритмов ЭЭГ у пациентов с поздним эпилептическим синдромом на фоне терапии ($M \pm m$)

Ритмы.	Группы больных. Частота, Гц							
	Основная группа, n=71				Контроль, n=30			
	До лечения	После лечения	Сдвиг	P	До лечения	После лечения	Сдвиг	P
Поражение левого полушария								
α -ритм	9,4 $\pm$ 1,2	9,1 $\pm$ 1,1	-0,2 $\pm$ 0,2	<0,1	9,5 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 1,2	-0,31 $\pm$ 0,2	<0,1
β -ритм	19,1 $\pm$ 1,5	18,1 $\pm$ 1,3	-0,5 $\pm$ 0,3	<0,1	19,3 $\pm$ 1,4	17,9 $\pm$ 1,4	-1,4 $\pm$ 0,5	<0,1
θ -ритм	5,2 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 0,3	-0,1 $\pm$ 0,4	<0,1	4,9 $\pm$ 1,3	5,1 $\pm$ 0,9	+0,4 $\pm$ 0,7	<0,1
δ -ритм	1,89 $\pm$ 0,6	1,97 $\pm$ 0,5	+0,1 $\pm$ 0,3	<0,1	1,5 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3	+0,3 $\pm$ 0,2	<0,1
Поражение правого полушария								
α -ритм	12,4 $\pm$ 1,3	11,4 $\pm$ 1,3	-2,0 $\pm$ 1,4	<0,1	10,9 $\pm$ 1,5	11,4 $\pm$ 1,3	+0,11 $\pm$ 0,2	<0,1
β -ритм	17,9 $\pm$ 1,2	16,1 $\pm$ 1,4	-0,7 $\pm$ 0,3	<0,1	18,9 $\pm$ 1,3	18,1 $\pm$ 1,2	-0,7 $\pm$ 0,5	<0,1
θ -ритм	5,8 $\pm$ 0,1	5,9 $\pm$ 1,5	+0,2 $\pm$ 1,3	<0,1	5,6 $\pm$ 1,4	5,4 $\pm$ 0,9	-0,2 $\pm$ 1,1	<0,1
δ -ритм	1,66 $\pm$ 0,3	2,26 $\pm$ 0,2	+0,6 $\pm$ 0,3	<0,1	1,21 $\pm$ 0,3	1,51 $\pm$ 0,3	+0,9 $\pm$ 0,2	<0,1

При анализе динамики частоты основных ритмов головного мозга, как в левой, так и в правой гемисферах, статистически значимой разницы не было зарегистрировано.

Клиническая эффективность рекомендованного лечения была максимальной (прекращение или редуцирование припадков на протяжении 3-х месяцев и более) достигнута у пострадавших при давности ПЭС до 12 месяцев.

На фоне рекомендованной терапии в 4 раза сократилась частота генерализованных приступов и в 5 раз - частота фокальных приступов. Проводимая патогенетическая терапия способствовала существенному улучшению самочувствия па-

циентов – уменьшению цефалгического синдрома (на 75%), невротических нарушений (в 2 раза).

У пациентов обеих групп отмечалось повышение качества жизни на основании данных русскоязычной версии опросника EuroQol-5D-3L. Установлено, что у 88,4% больных основной группы общий тестовый показатель качества жизни улучшился через 1 месяц после лечения с $7 \pm 0,16$ до $5 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$). Аналогичные показатели у пациентов контрольной группы в динамике исследования 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 значительное улучшение состояния; умеренное улучшение, соответственно группам, у $41,4 \pm 3,1\%$ и $14,2 \pm 3,1\%$ пациентов ($p < 0,05$) и минимальное улучшение – в $17,2 \pm 2,1\%$ и $25,5 \pm 4,1\%$ наблюдений ($p < 0,05$). Общее состояние не изменилось после проведения лечения, соответственно группам обследования, у $10,1 \pm 2,4\%$ и $32,2 \pm 3,8\%$ больных ($p < 0,05$). Ухудшение состояния отмечено в $7,1 \pm 1,4\%$ и $21,4 \pm 3,1\%$ случаев ($p < 0,05$). Кроме того, не была установлена зависимость между эффективностью рекомендованной терапии и возрастом пострадавших, а также исходной тяжестью клинических проявлений заболевания.

Следует отметить также, что после проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение не только в основной группе обследуемых, но и в контрольной группе больных с ПЭС, хотя было менее выраженным.

Результаты ТКДС и ДС БЦА подтверждают также позитивное влияние разработанной схемы лечения ПЭС после ЛЧМТ на состояние внутримозговой гемодинамики. Так, 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. В контрольной группе после проведенного лечения показатели внутримозговой гемодинамики имели тенденцию к восстановлению, однако были статистически недостоверными.

Кроме того, приём топамакса в сочетании с кортексином улучшал показатели энергетического обмена и ПОЛ по сравнению с традиционной терапией. Так, у пациентов основной группы увеличивалась концентрация АТФ в сыворотке крови на $27 \pm 3,2\%$, снижалась БХЛ собственная на $43 \pm 4,7\%$, индуцированная на $41,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$).

Указанные механизмы действия препаратов являются основой для положительного влияния рекомендованного нами лечения на клиническую картину заболевания, ЭЭГ-показатели и состояние мозговой гемодинамики. Представляется, что выявленный у пациентов с последствиями ЛЧМТ дисбаланс мозгового кровоснабжения с асимметрией ЛСК во внутримозговых сосудах и в системе микроциркуляции с очаговой ишемией и гипоксией мозговой ткани, является одним из ведущих факторов хронизации заболевания.

Рекомендуемый полипептидный, ноотропный препарат кортексин в сочетании с топамаксом эффективно справляются с гемо-ликвородинамическими нарушениями. Кроме того, уменьшение выраженности общемозгового синдрома и изменение венозного кровотока по данным ТКДС и ДС БЦА после проведенного курса лечения, указывает на способность препаратов в комплексной терапии ПЭС оптимизировать венозный церебральный кровоток.

В процессе рекомендованного лечения наиболее часто прослеживалось уменьшение выраженности психопатологических проявлений (соответственно группам лечения – $50,0\%$ и $21,0\%$). Так, гипоспонтанность наблюдалась у больных, с преимущественно парциальным височными эпилепсиями, она сменялась активацией корковых процессов, которые вначале носили не координированный и хаотический характер, а уже к 10-му дню терапии, установлено её адекватное снижение, составив соответственно $45,0\%$ и $19,0\%$ больных. У пациентов с астеническими проявлениями, положительные сдвиги после лечения отмечены в $85,0\%$ случаев в основной группе и соответственно – $52,0\%$ в контрольной группе.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в целом, что включение в комплексное лечение пациентов с ПЭС комбинации топамакса с кортексином, способствует статистически значимой стабилизации патологическо-

го процесса. Проведенные исследования подтверждают возможность комбинированного использования кортексина с топамаксом на основании способности стимулировать когнитивную деятельность, осуществлять коррекцию психопатологического процесса, улучшение двигательной активности с уменьшением постуральной неустойчивости, восстанавливать мозговую гемодинамику до состояния компенсации, стабилизировать электрогенез головного мозга.

В связи с этим, для лечения ПЭС у пациентов с последствиями ЛЧМТ представляется целесообразным использование препаратов, которые улучшают мозговую гемодинамику и энергетический обмен, а также прием антиконвульсантов, в меньшей степени угнетающих процессы энергообразования и когнитивные функции. Нам представляется, что приоритетными направлениями лечения ПЭС является усиление медикаментозной коррекции нарушений мозговой гемодинамики и энергетического обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение черепно-мозговых повреждений, неуклонный рост травматизма в мире определяют высокий интерес исследователей к проблеме ЧМТ и особенно лёгкой степени тяжести [80, 99, 147, 151, 242]. Достигнутые нейротравматологией за последние десятилетия успехи позволили существенно улучшить диагностику и результаты лечения ЧМТ. В последнее время все чаще в центре внимания находится ЛЧМТ, являющаяся преобладающей формой черепно-мозговых повреждений. Это обусловлено пересмотром традиционных представлений о ней, как функциональном состоянии с быстропроходящими изменениями. В литературе происходит накопление большого количества данных, свидетельствующих о том, что более чем у половины больных через несколько лет после ЛЧМТ, отмечаются разнообразные, в том числе, инвалидизирующие последствия [81, 112, 122, 140, 144].

Из-за скудности симптоматики клинических форм ЛЧМТ, диагноз нередко приходится основывать на анамнестических данных и жалобах больного, что значительно затрудняет её диагностику, особенно в отдалённом периоде. В связи с этим возникает необходимость разработки дифференциально-диагностических критериев прогнозирования исходов отдаленного периода ЛЧМТ.

Представляют практический интерес вопросы, касающиеся сроков возможного формирования ПЭС и факторов, ускоряющих этот процесс. В многочисленных литературных источниках генез пароксизмальных посттравматических состояний связывают с изменениями нейротрансмиттерной медиации (глутамат, ацетилхолин, серотонин), электролитным дисбалансом, процессами нейросенсibilизации, апоптозом [8, 13, 32, 40, 50, 84, 199, 215], а роль изменений энергетического обмена и ПОЛ недостаточно глубоко освещена и требует уточнения.

Методы нейровизуализации указывают на ведущее значение морфо-структурных посттравматических изменений в гиппокампе и других отделах ви-

сочной доли в возникновении эпилептического локуса после ЧМТ [75, 115, 131, 213, 218]. Вместе с тем, роль гидроцефалии в поддержании хронической ишемии, гипоксии кортикально-субкортикальных отделов мозга, как посредника в активации эпилептической системы также следует определить более конкретно. Кроме того, предпосылками к проведению настоящего исследования явился тот факт, что не все стороны патогенеза сосудистых расстройств в формировании такого осложнения ЛЧМТ, как ПЭС, достаточно изучены. Между тем, патогенетическая терапия должна проводиться, прежде всего, с учётом указанных факторов.

В этой связи выяснение роли формирования ликворо-гемодинамических расстройств в развитии посттравматических осложнений также послужило основанием для настоящего исследования.

В первую очередь мы стремились объективно оценить структуру и клинические особенности изучаемого нами эпилептического синдрома у пострадавших с последствиями ЛЧМТ, их зависимость от характера травмы, локализации травматического воздействия, возраста, преморбидного и коморбидного фонов, особенности энергетического и липидного метаболизма, состояние гемодинамики и структурные изменения головного мозга у пациентов с ПЭ, а также определить эффективность терапии в комплексе с топамаксом и кортексином.

Было проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 101 пациента после ЛЧМТ с ПЭ. Преобладали пациенты молодого возраста, от 25 до 44 лет (60,4 % случаев). Среди обследуемых 64 человек перенесли сотрясение головного мозга, 37 пациентов – ушиб головного мозга I степени. Комплексное обследование включило в себя динамическое психоневрологическое и общесоматическое наблюдение, осмотр офтальмолога, лабораторные (определение АТФ и АДФ, биохемилюминисценция), нейрофизиологические (ЭЭГ), ультрасонографические (ТКДС, ДС БЦА), нейровизуализационные (МСКТ и МРТ), статистические методы исследования.

Нами установлено, что в структуре неврологических расстройств, наблюдаемых у пациентов с ПЭС после ЛЧМТ, ведущими были синдром вегетативной дисрегуляции, цефалгический синдром, дискоординаторный синдром, когнитивные

расстройства, синдромы психических дисфункций, менее выраженным был синдром неврологического дефицита. Выделено 2 стадии клинических проявлений ПЭ после ЛЧМТ: компенсация и декомпенсация. Кроме того, на основе анализа преморбидных факторов риска выделен ряд клинических признаков, наиболее связанных по критерию χ^2 , с последующим развитием ПЭС. К ним мы отнесли следующие признаки: наличие частых вегето-сосудистых пароксизмов в анамнезе; наличие кранио-базальных и гипоталамических неврологических симптомов; неадекватный объём лечения в остром периоде ЛЧМТ; высокий интоксикационный индекс в анамнезе (употребление алкоголя, наркотиков, курение), а также повторные ЛЧМТ и переломы костей черепа.

Изучение клинических проявлений травмы позволило заключить, что ЛЧМТ приводит к дезинтеграции функций головного мозга, преимущественно на корково-подкорковом уровне, нормализация которых зависит от включения адекватных компенсаторных реакций.

В обеих группах обследованных пациентов в структуре посттравматических осложнений, наряду с ПЭС, доминировали астенический синдром (86,4% в I группе и 92,5% во II группе) и вегетативные расстройства (60,8% и 82,5%), которые проявлялись одним или комбинацией нескольких признаков: изменением артериального давления, сердечного ритма, вегетативно-трофическими нарушениями, нейроэндокринными расстройствами. При исследовании вегетативного тонуса у 49,2% больных I группы и 62,5% больных II группы преобладала симпатикотоническая направленность вегетативных расстройств в сердечно-сосудистой системе по фоновым показателям, а также внутрисистемный дисбаланс, проявляющийся высоким положительным индексом Кердо. Причём нарушения вегетативного обеспечения у пострадавших II группы оказались более выражены, чем в I группе, что соответствовало клиническим данным и объясняло жалобы больных.

Клиническими симптомами вегетативных сердечно-сосудистых нарушений были сердцебиения, кардиалгии (17,6% и 35%), которые возникали после физических и функциональных нагрузок и сочетались с дискомфортом в области сердца,

«нехваткой» воздуха, затруднением вдоха (24% и 50%), «зябкостью» или ознобом (28,8% и 35%), онемением в кистях и стопах (11,2% и 37,5%).

Часть больных отмечала кратковременное «замирание» сердца (1,6% и 7,5%). Как правило, эти симптомы сочетались с другими вегетативными расстройствами, свидетельствующими об их симпатической направленности. Среди прочих неврологических нарушений у пациентов обеих групп наблюдали головные боли (88% и 95%), шум голове (25,6% и 57,5%), головокружение (24,2% и 39,15%); снижение памяти (60,8% и 82,5%); снижение объёма восприятия (48% и 65%); боли в области сердца, грудной клетке, животе (28,8% и 65%); сноговорение (4,8% и 22,5%). Можно предположить, что в развитии ПЭ сыграли роль как антенатальные, так и постнатальные факторы и связанные с ними дефекты регуляторных вегетативных механизмов, снижение приспособительных возможностей и ограничение адаптационных механизмов организма, что составило основу для последующего развития полиморфных регуляторных расстройств.

Среди неврологических нарушений у пациентов обеих групп наблюдали признаки нарушения деятельности заднего продольного пучка, дисфункция которого проявлялась наиболее чувствительным признаком – слабостью конвергенции (38,4% и 60%), а также нарушением функции других черепных нервов в виде спонтанного горизонтального нистагма (33,6% и 45%), лёгкого одностороннего центрального пареза мимических мышц лица (33,6% и 45%), недостаточности отводящих нервов (16% и 20%). Кроме того, у части пациентов обеих групп регистрировали пирамидную недостаточность (10,25% и 15,95%), координаторные расстройства (24,2% и 39,15%).

В структуре эпилептических приступов среди бессудорожных генерализованных пароксизмов (17,8%) мы различали типичные абсансы (6,9%), атипичные (9%) и миоклонические (1,9%). Генерализованные моторные приступы наблюдались у 33 человек (32,7%). Среди них тонико-клонические приступы были в 12,9% случаев, клонические – у 5,9% пациентов, тонические – у 4%, миоклонические – у 3%, атонические приступы – у 6,9% обследованных. Фокальные эпилептические припадки наблюдались у 50 пациентов (49,5%), из них в 11,9% случаях имел место

переход в билатеральный тонико-клонический приступ, фокальные моторные приступы наблюдались у 15,9%, фокальные без двигательных симптомов -21,7% наблюдений.

Как правило, эпилептический синдром у наших больных сопровождался увеличением прессорных функций артериальной системы мозга, сочетался с нарушением кровоснабжения, ишемией мозга и появлением мозговой микро-симптоматики, обусловленной дисциркуляцией в каротидной или вертебробазилярной сосудистых системах мозга. У большинства пациентов обеих групп в межприступный период выявлены стойкие мозговые, сосудистые и ликворно-дисциркуляторные нарушения, которые определяли наличие соответствующих неврологических синдромов, их стойкость, а также инициировали декомпенсацию ПЭС.

Известно, что сосудистая ауторегуляция мозга опосредована изменениями калибра малых артерий, которые при повышении трансмурального давления суживаются, а при снижении – расширяются [63]. Однако механизм повышения трансмуральной саморегуляции ещё и в настоящее время недостаточно изучен. Вместе с тем, существует предел артериального давления, ниже которого вазодилатация становится неадекватной для поддержания артериального кровотока. Поэтому, вероятно, что в условиях возрастной физиологической вегетативной лабильности, на фоне эпилептического припадков развивается вазомоторная недостаточность, которая прогрессирует по мере повторения припадков.

Диагностика двигательных нарушений при последствиях ЛЧМТ у большинства пациентов была, как правило, трудно уловимой. В этой связи нами отмечена диагностическая информативность проб на скрытый парез (пробы Баре, Вендеровича, Мингацини и др.). У 9,9% больных I группы и 17,8% лиц II группы указанные пробы оказались положительными, что свидетельствовало о дисфункции пирамидного тракта у лиц с последствиями ЛЧМТ. У большинства наших пациентов выявлялись рефлекс орального автоматизма (соответственно группам обследования, в 72,9% и 85,4% наблюдений), особенно Маринеску-Радовичи, а также патологический защитный рефлекс Бехтерева-Фуа. Выявленные симптомы в 42% и

45% случаев, соответственно группам наблюдения, регистрировали гетеролатерально очагу контузии и в 30,9% и 40,4% случаях были с обеих сторон. У части пациентов они оказались стойкими в процессе наблюдения, даже после выписки из стационара (12,1% и 28%). Появление в отдалённом периоде у пациентов субкортикальных рефлексов становится понятным, если учитывать существование субординационных влияний, нарастающих в каудальном направлении. После ЛЧМТ на фоне факторов риска возникает нарушение функции всех уровней головного мозга, в том числе корково-подкорковых взаимоотношений, поэтому исчезновение субкортикальных рефлексов на фоне проведенного лечения является прогностически благоприятным признаком.

При проведении ЭЭГ в межприступный период у 42,4% наших пациентов на фоновой ЭЭГ типичная эпилептиформная активность не регистрировалась. Такой, относительно невысокий, процент выявления ЭЭГ-изменений, по нашему мнению, можно объяснить тем, что ЛЧМТ являются преимущественно диффузным или корковым поражением с отсутствием перифокальной реакции, что не находит патологического локального отражения на электроэнцефалограмме. В то же время, при применении функциональных нагрузок, эпилептиформная активность выявлялась у 81% пациентов. У пациентов с редкими, фокальными припадками изменения фоновой ЭЭГ имели незначительные отклонения от нормы, часто превалировала низкоамплитудная медленная активность, при наличии очага регистрировались редкие пароксизмы дельта- и тета-ритма. При прогрессирующем течении заболевания пароксизмы медленно-волновой активности учащались, увеличивалась амплитуда альфа-ритма с замедлением его частоты. У лиц с тяжёлыми генерализованными приступами мы наблюдали доминирование тета-ритма с частотой 5-6 колебаний в секунду, амплитудой 60-80 мкВ. На таком фоне наблюдались спайки, пики, медленные спайки, комплексы спайк-медленная волна или острая волна-медленная волна. Выявленные изменения биоэлектрической активности головного мозга у обследованных были систематизированы в 4 группы: I – визуально неизмененный (8,9%); II – плоский (31,7%); III – полиритмичный

(45,5%) и IV – с билатерально-синхронной пароксизмальной активностью (13,9%). У пациентов обеих групп преобладали II и III типы ЭЭГ.

Нами систематизированы 2 группы ЭЭГ признаков, отражающих состояние компенсации и декомпенсации ПЭС, которые можно использовать при вынесении экспертных заключений соответствующему контингенту пострадавших. Выделены следующие критерии компенсации в течении ПЭС: ЭЭГ-картина преимущественно ирритативного характера с умеренными общемозговыми изменениями, десинхронизацией и угнетением α -ритма, преобладанием быстрых колебаний, появлением отдельных медленных волн. При декомпенсации наблюдались более выраженные изменения ЭЭГ в виде десинхронизации и угнетения α -ритма, его отсутствия; преобладания полиморфной медленной диффузной активности, нередко высокочастотного β -ритма, появление типичных эпилептических паттернов; измененная активность доминировала в одном полушарии, чаще на стороне поражения ($p < 0,05$).

При проведении МСКТ и МРТ головного мозга в 28% наблюдений выявлено увеличение размеров базальных цистерн мозга, в латеральной и межполушарной щели, локальное расширение конвекситальных субарахноидальных пространств. Указанные признаки гидроцефалии совпадают с результатами проведенной ЭХО-ЭГ, где косвенные признаки внутричерепной гипертензии были диагностированы у 25% больных обеих групп. При нейровизуализации обнаружили очаги органического поражения головного мозга у пострадавших с последствиями ЛЧМТ и систематизировать их в следующие группы: I – очаги пониженной плотности мозгового вещества, соответственно, в 13% и 11,4% ($p < 0,05$); II – очаги повышенной плотности, соответственно, в 2,6% и 5,7% наблюдений; III – смешанные очаги измененной плотности мозгового вещества в 2,6% и 1,9% наблюдений; IV – гидроцефалия, чаще нормотензивная, по локализации: наружная, чаще регионарная, реже – диффузная (26% и 29,6% наблюдений) с асимметрией по сторонам ($p < 0,05$); открытая внутренняя (15,6% и 19%) с асимметрией по сторонам ($p < 0,05$); закрытая окклюзионная (2,6% и 3,8%) ($p < 0,05$). V – уменьшение

размеров желудочковой системы (2,6% и 3,8% случаев) с асимметрией по сторонам ($p < 0,05$).

Согласно полученным нами результатам, почти у каждого третьего пострадавшего обнаружено увеличение желудочковой системы головного мозга с перивентрикулярной тканевой реакцией вещества мозга, которая нередко протекала бессимптомно. При таких условиях, мы полагаем, усугубляется регионарное спастическое состояние сосудов, нарушение мозгового кровотока, что способствует прогрессированию очаговой ишемии мозговой ткани. У большинства обследуемых плотность мозгового вещества оказалась несколько уменьшенной вследствие атрофических процессов, увеличения ликворных пространств, венозного полнокровия мозга. Установленные морфоструктурные изменения мозговой ткани свидетельствуют о прогрессивном течении заболевания. Более выраженными морфоструктурные изменения были у больных в возрасте старше 45 лет, что вероятно, также связано с возрастными внутримозговыми изменениями.

Представляют интерес данные дуплексного сканирования экстракраниальных и внутримозговых сосудов. При ультразвуковом исследовании магистральных сосудов у больных наблюдали склеротические изменения в сосудах шеи (12,2% и 19,7%) в виде бляшек, диффузных уплотнений стенки, асимметрии пульсации или её снижения. Информативными показателями внутримозговой гемодинамики были ЛСК внутримозговых сосудов и БЦА, коэффициент межполушарной асимметрии ЛСК, индекс пульсации.

При клинической декомпенсации ПЭС у 49 больных (83,1% от всех декомпенсированных пациентов) имела место асимметрия ЛСК в магистральных интракраниальных сосудах более 20%. асимметричное повышение индекса пульсации, что отражает не только асимметричное повышение упруго-эластических свойств артерий, но и косвенно указывает на внутричерепную гипертензию, взаимосвязь мозгового кровотока и внутримозгового давления. При этом отмечали постепенное нарастание асимметрии ЛСК при прогрессивности заболевания. Данный показатель является, с одной стороны, по-видимому, проявлением асимметричного вазоспазма и локальных ишемических изменений коры головного мозга, а с дру-

гой – повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Можно предположить, что в результате описанных изменений, возникает нарушение венозного оттока и изменение тканевого обмена, что приводит к очаговой мозговой гипоксии, повреждению клеточных мембран и гибели нейронов. Создаются условия для формирования очага судорожной активности. Кроме того, у пациентов при дуплексном сканировании выявлены признаки стенозирования внутримозговых сосудов: ОА (8,1% и 12,5%), в области сифона ВСА (11,2% и 30%).

Выявленный дисбаланс мозгового кровоснабжения в виде асимметрии ЛСК во внутримозговых артериях и БЦА, в системе микроциркуляции с очаговой ишемией ткани, изменением тормозных и возбуждающих механизмов биоэлектрической активности мозга и структуры ликворной системы, является, по нашему мнению, одним из ведущих факторов хронизации посттравматического заболевания головного мозга с пароксизмальным типом очаговой дезадаптации и ликворной дисциркуляции.

При проведении биохимического исследования были выявлены угнетение окислительного фосфорилирования (у 40% и 67,5% больных, соответственно, I и II групп), а также активация ПОЛ (43,4% и 75,4% случаев), что свидетельствовало о снижении интенсивности патохимических процессов у пострадавших в отдалённые сроки ЛЧМТ и явилось одной из составляющих прогрессивного течения заболевания. Активация ПОЛ приводит к накоплению недоокисленных токсических продуктов, вследствие чего на фоне нарушенного мозгового кровотока запасы АТФ и АДФ истощаются, что вызывает нарушение функционирования натрий-калиевого насоса. В результате создаются условия для нарушения гемоваскулярного гомеостаза, морфологических изменений в стенке сосудов, особенно в микроциркуляторном русле, и гипоксии мозговой ткани, лежащих в основе формирования очага эпилептической активности. При декомпенсации посттравматических процессов в головном мозге нарушения мозговой гемодинамики, вегетативной обеспеченности организма, истощение запасов АТФ, активация ПОЛ выражены в значительно большей степени, чем при компенсированном ее состоянии. При по-

добных условиях создаются более благоприятные условия для прогрессивного течения ПЭС.

Установлено, что у пациентов с генерализованными моторными формами, особенно при частых припадках, более выражено снижение уровней АТФ и АДФ в сравнении с аналогичными показателями у больных с абсансами и фокальными эпилептическими припадками.

Исследования БХЛ в плазме крови выявили у 43,4% больных I группы и 75,4% пациентов II группы выявили значительную интенсификацию ПОЛ, особенно при декомпенсации ПЭС. Это отражает ухудшение утилизации кислорода вследствие вазоспазма, угнетение активности мозговой ткани и антиэпилептической системы мозга.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между величиной пульсационного индекса мозговых артерий и концентрацией АТФ, АДФ в плазме крови. При компенсации ПЭС коэффициент корреляции Спирмена между содержанием АТФ и пульсационным индексом, соответственно группам пациентов, составил $r=-0,408$, $r=-0,435$; $p<0,05$. При декомпенсации снижение содержания АТФ в плазме крови и повышение величин пульсационных индексов коррелируют друг с другом, соответственно группам обследуемых, в виде следующих коэффициентов корреляции: $r=-0,630$; $r=-0,650$; $p<0,05$; а снижение содержания АДФ и повышение величины пульсационного индекса, соответственно, $r=-0,635$; $r=-0,640$; $p<0,05$. Приведенный корреляционный анализ свидетельствует о тесной взаимосвязи процессов энергетического обмена с состоянием мозговой гемодинамики при ПЭС, особенно при декомпенсации заболевания.

При проведении корреляционного анализа между интенсивностью БХЛ (активностью ПОЛ) плазмы крови и индексом пульсации артерий головного мозга, выявлена положительная корреляционная зависимость между интенсивностью спонтанной БХЛ и величиной пульсационного индекса (соответственно группам обследуемых, $r=0,690$; $r=0,681$, $p<0,05$) при декомпенсации заболевания. При компенсации ПЭС данная связь была менее значимой, коэффициент корреляции Спирмена составил $r=0,378$; $r=0,402$, $p<0,05$.

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 $r=-0,525$; $r=-0,567$, $p<0,01$ (соответственно группам обследуемых). При декомпенсации данная 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 окислительного фосфорилирования и активацией ПОЛ у пациентов с ПЭС, которая усиливается при прогрессировании патологического процесса.

Значительная часть наших исследований заключалась в оценке действия двух терапевтических подходов лечения ПЭС после ЛЧМТ: традиционного (противосудорожная, противоотёчная, седативная, вазоактивная, метаболическая, симптоматическая) и комплексная терапия в сочетании с кортексином и топамаксом. Для решения этой задачи было пролечено 101 пациент с ПЭС после ЛЧМТ. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (71 человек) получала традиционную терапию в сочетании с кортексином и топамаксом и контрольная (30 пациентов) – только традиционную терапию.

На фоне лечения выявлено достоверное улучшение показателей выполнения нейропсихологических тестов, отражающих нейродинамические, регуляторные, когнитивные функции. Обращает на себя внимание и улучшение зрительно-пространственных функций. У пациентов основной группы более значимо (относительно контроля, $p<0,01$) улучшились показатели зрительной памяти ($25,35\pm1,4\%$), устойчивости внимания ($57,29\pm4,7\%$), уровень концентрации внимания и показатели переключаемости внимания ($62,03\pm3,8\%$), речевая активность ($21,83\pm6,2\%$), показатели нейродинамики ($25,64\pm1,7\%$). На фоне комбинированной терапии с включением кортексина и топамакса выявлено улучшение простых зрительно-моторных ($17,8\pm0,8\%$, $p<0,05$) и аудио-моторных реакций ($10\pm0,6\%$, $p<0,05$), у пациентов контрольной группы статистически достоверного изменения данных показателей не было. Также у пациентов основной группы отмечен регресс психопатологических нарушений в 81% случаев, характерно увеличение

спонтанной активности, стабилизация эмоционального состояния, исчезновение эпизодов ночной спутанности у пациентов основной группы. Таким образом, раннее применение топамакса с кортексином является эффективным направлением в лечении когнитивной дисфункции у пациентов с ПЭС.

Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалось более значимое (относительно контроля, $p < 0,05$) улучшение двигательных расстройств (на 23,17%) и улучшение постурального баланса (на 31,91%).

Констатировано положительное влияние проводимой терапии на субъективные симптомы заболевания: уменьшение головной боли (75%), головокружения (63%), общей слабости (55%), зрительных расстройств (25%). Продолжительность полученного в результате лечения положительного эффекта оказалась длительной и составила в основной группе $17 \pm 10,8$ недели и в контрольной группе – 7 ± 2 недели.

Кроме того, приём топамакса в сочетании с кортексином улучшал показатели энергетического обмена и ПОЛ по сравнению с традиционной терапией. Так, у пациентов основной группы увеличивалась концентрация АТФ в сыворотке крови на $27 \pm 3,2\%$, снижалась БХЛ собственная на $43 \pm 4,7\%$, индуцированная на $41,7 \pm 3,6\%$.

Результаты ТКДС и ДС БЦА подтверждают также позитивное влияние разработанной схемы лечения ПЭС после ЛЧМТ на состояние внутримозговой гемодинамики. Так, 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. В контрольной группе после проведенного лечения показатели внутримозговой гемодинамики имели тенденцию к восстановлению, однако были статистически недостоверными.

Кроме того, разработанная схема лечения позитивно воздействовала на коррекцию вегетативной регуляции организма (улучшение на $39,41 \pm 2,9\%$, $p < 0,01$), в контрольной группе регистрировалось незначительное улучшение вегетативного баланса (улучшение на $9,95 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$).

Полученные данные убедительно показывают целесообразность включения данных лекарственных препаратов в комплексную программу лечения ПЭС.

На основании углублённого анализа риска возникновения ПЭС, особенностей неврологического статуса пациентов, результатов биохимического и инструментального исследований разработан алгоритм диагностики и лечения ПЭС. Также предложено прогнозирование прогрессивного течения ПЭС, как стойкой клинической формы. Нами установлены следующие критерии неблагоприятного исхода ПЭС: возраст старше 44 лет, артериальная гипертензия, хроническая алкогольная интоксикация, отягощённая наследственность по эпилепсии, перинатальная патология головного мозга, асимметрия ЛСК в контрлатеральных сосудах головного мозга более 20%, концентрация АТФ в плазме крови $< 500 \pm 22,7$ у. е., содержание АДФ $< 110 \pm 11,3$ у. е., индекс АДФ/АТФ $> 0,22$, собственная БХЛ $> 3,0 \pm 0,1$ квант/с, индуцированная БХЛ $> 160,4 \pm 8,8$ квант/с; длительность восстановления постиктальных неврологических расстройств – 10 ± 2 часа и более. Эти показатели отражают стойкие и выраженные внутримозговые изменения, оцениваются как состояние декомпенсации и являются предикторами трансформации ПЭС в очаги лакунарных инфарктов, связанных с прогрессивностью посттравматических изменений головного мозга.

Полученные данные, на наш взгляд, расширили представление о патогенезе ПЭС на фоне последствий ЛЧМТ. Снижение энергетических ресурсов крови и активация ПОЛ с одной стороны, а с другой – затруднение венозного оттока, повышение ЛСК в артериях головного мозга на фоне морфоструктурных изменений мозговой ткани и ликворной системы, способствуют вторичным изменениям стенки сосудов малого калибра, вызывает изменения физиологических свойств мозговых сосудов в виде их стенозирования и нарушает, как мы полагаем, механизмы ауторегуляции мозгового кровотока. Вследствие указанных изменений возникают повторные эпизоды нарушения мозгового кровотока, хроническая цереброваскулярная недостаточность, которая, в первую очередь, поражает глубокие мозговые отделы с образованием фокальной тканевой гипоксии. Установлено, что ЛЧМТ является самостоятельным фактором риска нейродегенеративного

процесса, который присоединяется к хронической сосудистой мозговой недостаточности и проявляется не только сосудистыми расстройствами, но и нарушением энергетического обмена и активацией ПОЛ, способствуя формированию эпилептогенных зон в мозговой ткани. Исходя из наличия сосудистой мозговой недостаточности и дефицита энергетического обмена у пациентов, перенесших ЛЧМТ с отдалёнными последствиями в виде ПЭС, патогенетически обоснованно включать в комплексную терапию препараты, оптимизирующие церебральный кровоток (вазоактивные препараты), нейрональный метаболизм (нейрометаболиты) и угнетающих судорожную активность (антиконвульсанты).

Среди медикаментозных средств патогенетической терапии ПЭС используются препараты, обладающие мультимодальным действием – одновременно корригирующие мозговой кровоток и метаболизм, энергетический обмен, когнитивные дисфункции, состояние ПОЛ. Этим качествам отвечает перспективный нейромедиаторный полипептид кортексин, который был использован в настоящем клинко-неврологическом исследовании. При подборе антиконвульсанта необходимо учитывать также его способность сочетать в себе качества противосудорожного и нейрометаболического препарата, минимально влиять на повседневную активность и когнитивные функции и максимально угнетать активность эпилептической системы мозга. Как показали наши исследования, всеми указанными свойствами обладает топамакс. Применение кортексина при ПЭС, по нашему мнению, также целесообразно проводить как периодическое курсовое с целью профилактики прогрессирования эпилептических пароксизмов и когнитивных нарушений. Указанный алгоритм лечения ПЭС может быть рекомендован к использованию в практическом здравоохранении.

В настоящей диссертации приведено теоретическое обоснование и новое решение проблемы разработки клинко-диагностических критериев развития позднего эпилептического синдрома у пациентов, перенесших ЛЧМТ.

ВЫВОДЫ

В диссертации 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, ультрасонографических 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 оказания медицинской помощи в остром периоде ЛЧМТ. В развитии ПЭС важную роль оказывают следующие факторы риска: наличие отягощенного преморбидного фона (27,7%), экзогенные интоксикации (14,9%), отягощенная наследственность по эпилепсии (19,8%), повторные ЛЧМТ (31,7%), переломы костей черепа (18,8%). На прогрессивность заболевания оказывает влияние 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 бассейнах (60,4%), менее выраженным при бессудорожных приступах, повышением индекса пульсации 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 головного 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 перенесенной ЛЧМТ.

3. При декомпенсации ПЭС и учащении приступов, 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 ликворной системе и мозговом веществе в виде открытой наружной, внутренней или смешанной гидроцефалии (63,37%), реже – окклюзионной гидроцефалии (2,97%), множественных или единичных разной интенсивности мелких очагов (38,6%), чаще асимметричных, корково-подкорковой локализации, рубцово-атрофических изменений (4,95%).

5. Комплексное лечение пациентов с ПЭС должно включать в себя, наряду с вазо-активной, дегидратационной и симптоматической терапией, кортексин в сочетании с топамаксом. Рекомендованная схема лечения 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%). Данная комбинация препаратов способствует нормализации энергетического и липидного метаболизма. 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 $27,3 \pm 5,4\%$, биоэлектрической активности головного мозга (50%), ремиссия эпилептических припадков составила $17,0 \pm 10,8$ недель.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное обследование пациентов, перенесших ЛЧМТ, в промежуточном и отдаленном периодах заболевания предусматривает проведение клинических, нейровизуализационных, биохимических и нейрофизиологических обследований, характеризующих состояние ликворной системы, электрогенеза головного мозга, церебральной гемодинамики, окислительного фосфорилирования и перекисного окисления липидов. Рекомендованный оптимальный объем исследований позволяет более дифференцированно оценивать стадию заболевания, 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 динамическое наблюдение выявленных пациентов с проведением МРТ/МСКТ головного мозга, ЭЭГ, ТКДС и ДС БЦА, исследованием показателей окислительного фосфорилирования (АТФ, АДФ, индекс АДФ/АТФ) и активности ПОЛ (БХЛ), а также 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 противоэпилептических средств, в частности, целесообразна комбинация препаратов топамакса и кортексина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении последующих исследований, направленных на поиск маркеров, позволяющих судить о прогрессивном характере течения последствий ЧМТ и возможном развитии ПЭС, прогнозировать риск его возникновения.

Представляет интерес изучение связи между резидуальными явлениями перинатального поражения ЦНС и риском возникновения посттравматической эпилепсии.

Представляется интересным более детальное исследование паттерна нарушений энергетического обмена, мозговой гемодинамики и структурных изменений головного мозга в промежуточном периоде ЧМТ с целью более четкой оценки и прогнозирования характера течения последствий ЧМТ.

Интересным также является изучение связи нарушений гемодинамики в вертебро-базилярном бассейне и активности эпилептической и антиэпилептической систем.

Представляет научный интерес дальнейшее углубленное изучение лекарственных препаратов с антиоксидантным, метаболическим, нейропротекторным и вазоактивным действием с целью применения их на этапе профилактики развития посттравматических осложнений после перенесенных ЧМТ.

Интересным является также дальнейшее изучение возможностей препарата кортексина с целью применения его для профилактики трансформации постиктальных изменений головного мозга в лакунарные инфаркты, профилактики повторных эпилептических приступов, профилактики когнитивных нарушений у пациентов с перенесенными ЧМТ.

Актуальна также адаптация использованных в работе методов диагностики, лечения и выявленных факторов риска в реабилитационные программы пациентов с перенесенными ЧМТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	- аденозиндифосфат
АКТ	- аксиальная компьютерная томография
АТФ	- аденозинтрифосфат
БЖ	- боковые желудочки
БХЛ	- биохемилюминисценция
ВББ	- вертебро-базилярный бассейн
ВНС	- вегетативная нервная система
ДС БЦА	- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ЗМА	- задняя мозговая артерия
ИП	- индекс пульсации
КТ	- компьютерная томография
ЛРК	- лимбико-рекулярный комплекс
ЛЧМТ	- лёгкая черепно-мозговая травма
МВТ	- минно-взрывные травмы
МИБГ	- мозговой индекс базальных ганглиев
МИВМ	- мозговой индекс Варолиева моста
МИСМ	- мозговой индекс среднего мозга
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МСКТ	- многослойная компьютерная томография
ОА	- основная артерия
ОВД	- органы внутренних дел
ОСА	- общая сонная артерия
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
УЗДГ	- ультразвуковая доплерография
ХПТГБ	- хроническая посттравматическая головная боль
ЦВИ	- церебро-вентрикулярный индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. А. Реабилитация больных с последствиями черепно-мозговых травм / В. А. Абрамов. – К.: Здоровье, 1992. – 191 с.
2. Алексеенко, Ю. В. Проблемы исходов и последствий легких черепно-мозговых повреждений / Ю.В. Алексеенко, А.Н. Жучок // Сборник: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета. – УО “Витебский государственный медицинский университет”, 2015. – С. 282 - 283.
3. Алексеенко, Ю. В. Последствия легких черепно-мозговых повреждений: клиническая интерпретация, лечение и профилактика / Ю. В. Алексеенко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. № 1. – С. 66-75.
4. Амирджанова, В. Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) / В. Н. Амирджанова, Ш. Ф. Эрдес // Практическая ревматология. – 2007. – №3. – С.69-76.
5. Аниол, В. А. Оценка противозепептических эффектов кортексина на модели судорожной активности. / В. А. Аниол, Ю. Новицкая, Т. Н. Бородина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. № 12. – С. 68-73.
6. Ассанович, М. А. Разработка шкал специфических расстройств личности на основе ММРІ. / М. А. Ассанович, Е. В. Дерман // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1 (45). – С.77-81.
7. Бальберт, А. А. Клинические, нейровизуализационные и патогенетические аспекты отдаленных последствий современной боевой легкой черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11: защищена 19.10.10 / Бальберт Александр Анатольевич; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2010. – 22 с.

8. Баранич, А. И. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор) / А. И. Баранич, А. А. Сычѳв, И. А. Савин [и др.] // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14. № 5. – С. 85-95.
9. Бейн, Б. Н. Мозолистое тело. Эпилептогенез. Каллезотомия / Б. Н. Бейн. – Киров: Маури, 2010. – 400 с.
10. Белова, Ю. А. Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога / Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. № 2. – С. 142-144.
11. Белоусова, Е. Д. Новая международная классификация эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / Е. Д. Белоусова, Н. Н. Заваденко, А. А. Холин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – № 7. – С.99-106.
12. Бельская, Г. Н. Новые возможности фармакотерапии эпилепсии у взрослых / Г. Н. Бельская, И. В. Пономарѳва // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. № 10. – С. 59-62.
13. Берснев, В. П. Последствия ЧМТ – нейрофизиологические закономерности эпилептогенеза у больных с посттравматической височной эпилепсией / В. П. Берснев, Т. С. Степанова, С. В. Кравцова, В. Р. Касумов // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2017. – Т. 9. № 8. – С. 29.
14. Боговазова, Л. Р. Состояние неспецифических систем мозга при последствиях легкой церебральной контузии / Л. Р. Боговазова, Р. В. Синягин, Ю. Ф. Кузнецов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7. № 3. – С. 63-64.
15. Борисенко, О. А. Вариабельность вегетативных расстройств у участников боевых действий в промежуточном, отдаленном и резидуальном периодах перенесенной черепно-мозговой травмы / О. А. Борисенко, А. Н. Стоянов // Український вісник психоневрології. – 2018. . – Т. 26. № 1 (94). – С. 24-27.
16. Вакуленко, И. П. Компьютерно-томографическая семиотика эпилепсии посттравматического генеза / И. П. Вакуленко, О. В. Губенко, А. В. Гюлямерьянц // Український нейрохірургічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 112-114.

17. Василенко, А. В. Комплексная клинико-инструментальная и психологическая диагностика посттравматической эпилепсии / А. В. Василенко, С. А. Корovina, О. Н. Якунина, С. А. Громов // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. 7. № 8. – С. 202.

18. Васильев, И. А. Патогенетические аспекты нарушения венозного кровообращения головного мозга / И. А. Васильев, В. В. Ступак, В. А. Черных [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9 (3). – С. 23-26.

19. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга / А. М. Вейн. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 112 с.

20. Воскресенская, О. Легкая черепно-мозговая травма / О. Воскресенская, И. Димулин // Врач. – 2014. – № 8. – С. 51-53.

21. Газарян, Л. М. Сравнительный анализ когнитивных нарушений посттравматической эпилепсии и последствий черепно-мозговой травмы / Л. М. Газарян // Актуальные вопросы неврологии. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции неврологов и нейрохирургов. – Киров, 2018. – С. 12-14.

22. Гарифуллин, Р. Ф. Реактивность церебральных сосудов у пациентов с сотрясением головного мозга и возможности фармакологической коррекции ее нарушений. / Р. Ф. Гарифуллин, В. И. Данилов, Р. Х. Каримов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. № 5. – С. 25-30.

23. Гусев, Е. И. Неврология. Национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт [и др.] – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. – С. 823-910.

24. Гехт, А. Б. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации / А. Б. Гехт, В. А. Хаузер, Л. Е. Мильчакова, Е. И. Гусев // Материалы X съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – 277 с.

25. Гнездицкий, В. В. Руководство по ультразвуковой компьютерной эхоэнцефалографии / В. В. Гнездицкий. – М.: НИИ неврологии РАМН, 2002. – 17 с.

26. Говорова, Н. В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме. Неотложная медицинская помощь / Н. В. Говорова // Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2013. – № 2. – С. 36-40.

27. Головкин, В. И. Кортексин в лечении эпилепсии / В. И. Головкин. – СПб.: Наука, 2005. – С. 107-113.

28. Гребенюк, О. В. Когерентные отношения ритмов ЭЭГ при смене функциональных состояний у взрослых с локально обусловленной эпилепсией / О. В. Гребенюк, В. М. Алифирова, М. В. Светлик // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5 (80). – С. 71-77.

29. Григорова, И. А. Аспекты применения противосудорожных препаратов в терапии больных с черепно-мозговой травмой / И. А. Григорова, Н. С. Куфтерина // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 1 (63). – С. 134-138.

30. Гриндель, О. М. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / О. М. Гриндель, Н. В. Романова, В. Г. Зайцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 47-51.

31. Гузева, В. И. Характеристика эпилептических приступов у взрослых больных с посттравматической эпилепсией / В. И. Гузева, О. В. Гузева, В. В. Гузева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 3. – С. 198.

32. Гузева, В. И. Результаты нейровизуализационных исследований больных с посттравматической эпилепсией / В. И. Гузева, О. В. Гузева, В. В. Гузева [и др.] // XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов. – 2019. – С. 72-73.

33. Деменко, В. Д. Клинико-параклинические взаимоотношения в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы / В. Д. Деменко, Н. Т. Базарный, В. В. Борисенко [и др.] // Украинский вестник психоневрологии. – 2001 – Т.9, вып.1 (25). – С.24-25.

34. Джунко, Н. Генетика эпилепсий / Н. Джунко // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 30-32.

35. Дзяк, Л. А. Эпилепсия / Л. А. Дзяк, П. Р. Зенков, А. Г. Кириченко. – К.: Книга Плюс, 2001. – 168 с.
36. Дубенко, А. Е. Первый эпилептический припадок, постановка диагноза эпилепсии и начало лечения у взрослых / А. Е. Дубенко // Международный неврологический журнал. – 2012. – 6 (52). – С. 148-155.
37. Евтушенко, С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей / С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 6 (52). – С. 15-26.
38. Евтушенко, С. К. Клиническая электроэнцефалография у детей: руководство для врачей / С. К.Евтушенко. – Д.: Донецчина, 2005. – 859 с.
39. Желамбеков, И. В. Количественный анализ рутинной ЭЭГ при первично-генерализованной эпилепсии / И. В. Желамбеков, М. Н. Пузин, В. Ж. Дарбинян // Клиническая неврология. – 2017. – № 2. – С. 26-28.
40. Живолупов, С. А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. № 10. – С. 42-46.
41. Живолупов, С. А. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. Н. Бардаков. – М.: МЕД-пресс, 2014. – 176 с.
42. Жирмунская, Е. А. Клиническая электроэнцефалография / Е. А. Жирмунская. – М.:МЭЙБИ, 1991. – 118 с.
43. Жусупова, А. Т. Клинико-диагностическая характеристика больных с посттравматической эпилепсией / А. Т. Жусупова, Б. Д. Турузбекова // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 3. – С. 35-37.
44. Задорожная, Б. В. Травматическая болезнь головного мозга (патофизиологические и клинические аспекты) / Б. В. Задорожная // Сборник научных работ сотрудников КМАПО им. Б.Л. Шупика. – Киев, 2010. – вып. 19 Кн. I. – С. 140-143.

45. Запольская, Ю. А. Влияние антиконвульсантов на ишемические, гипоксические и мнестические расстройства при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 : защищена 14.04.11 / Запольская Юлия Анатольевна; Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения РАН. – Улан-Удэ, 2011 – 143 с.

46. Захаров, А. В. Клинические и инструментальные факторы риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму / А. В. Захаров, И. Е. Повереннова, М. В. Куров, Е. В. Хивенцева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12. № 3. – С. 366-370.

47. Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л. Р. Зенков // Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 360 с.

48. Зозуля, Ю. А. Перекисное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Боровой, Д. А. Сутковой. – М.: Знание-М, 2000. – 344 с.

49. Зокиров, М. М. Нейропсихологическое исследование пациентов с длительной посттравматической эпилепсией / М. М. Зокиров, С. А. Касимова, И. К. Рустамова // Молодой ученый. — 2019. — № 4. — С. 116-118.

50. Илиев, Р. Т. Посттравматическая эпилепсия / Р. Т. Илиев, Б. С. Достоева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 385-386.

51. Каймовский, И. Л. Факторы риска посттравматической эпилепсии у взрослых / И. Л. Каймовский, А. В. Лебедева, Р. Ш. Мутаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. № 4-2. – С. 25-28.

52. Казимирко, Н. К. Черепно-мозговая травма. Острый и отдаленный периоды (клинико-диагностические и терапевтические алгоритмы): учебное пособие / Н. К. Казимирко, Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова. – Луганск: ЛГМУ, 2010. – 118 с.

53. Калинин, В. В. Когнитивные и психотропные эффекты препарата Кортексин при лечении больных эпилепсией / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, Л. В. Соколова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – №11 (3). – С.50-54.

54. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин / В. А. Карлов. – М.: Медицина; 2010. – 720 с.

55. Карлов, В. А. Оценка эффективности топирамата при длительной терапии эпилепсии / В. А. Карлов, Н. В. Фрейдкова, И. А. Жидкова [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 90-94.

56. Киличев, И. А. Гемодинамические особенности посттравматической эпилепсии по данным транскраниальной доплерографии / И. А. Киличев, Г. У. Оллаберганова // Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях: материалы III Всероссийского конгресса с международным участием. – СПб.: НИИ хирургии детского возраста им. Н.И. Пирогова, 2018. – С. 123-125.

57. Кильдюшов, Е. М. Диагностические возможности компьютерной томографии при судебно-медицинской экспертизе черепно-мозговой травмы / Е. М. Кильдюшов, Е. В. Егорова, А. Н. Кузин, А. А. Жулидов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – №4. – С. 19-23.

58. Киссин, М. Я. Клиническая эпилептология: руководство / М. Я. Киссин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 256 с.

59. Клименко, В. Е. Морфофункциональная характеристика капилляров головного мозга при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20: защищена 03.06.11 / Клименко Виктория Евгеньевна; ГОУВПО "Владивостокский государственный медицинский университет". – Владивосток, 2011. – 24 с.

60. Колесник, Е. А. Эффективность и безопасность Эпилептала у больных с посттравматической эпилепсией. / Е. А. Колесник, А. А. Беляев, Т. Н. Муратова, А. С. Сон // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – № 2 (48). – С. 90.

61. Кондаков, Е. Н. Черепно-мозговая травма: рук. для врачей / Е. . Кондаков, В. В. Кривицкий. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 270 с.

62. Коновалов, А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – М.: Антидор, 2002. – 626 с.

63. Коршняк, В. А. Сравнительная оценка состояния гемодинамики у больных с черепно-мозговой травмой и атеросклерозом с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения / В. А. Коршняк, Б. А. Насибуллин, Т. В. Коршняк // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2012. – № 2 (70). – С. 20-22.

64. Котов, А. С. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика / А. С. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – 110 (3). – С. 48-51.

65. Котов, А. С. Посттравматическая эпилепсия: основные сведения / А. С. Котов // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. № 1-2. – С. 37-41.

66. Кравцова, С. В. Нейрофизиологические механизмы и инициальные биомаркеры эпилептогенеза у больных с последствиями ЧМТ / С. В. Кравцова, Т. С. Степанова, В. П. Берснев // Давиденковские чтения: сборник тезисов конгресса с международным участием. – СПб., 2017. – С. 176-177.

67. Кузнецов, С. В. Компьютерная томография при диагностики черепно-мозговой травмы / С.В. Кузнецов. – М.: Медицина, 1983. – 287 с.

68. Криштафор, Д. А. Сравнительная характеристика политравмы мирного времени и боевой травмы в стационаре III уровня / Д. А. Криштафор, Е. Н. Клигуненко, А. А. Криштафор // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 3. – С. 127-133.

69. Куров, М. В. Клиника, диагностика и факторы риска посттравматической эпилепсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11: защищена 17.06.15 / Куров Максим Владимирович; Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. – Саратов, 2015. – 26 с.

70. Куров, М. В. Клинико-статистический анализ факторов риска посттравматической эпилепсии / М.В. Куров // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 1-2. – С. 53-56.

71. Киличев, И. А. Когнитивные дисфункции при посттравматической эпилепсии / И. А. Киличев, Б. Б. Сафарбоев // Медицинская помощь при травмах и неотложных состояниях в мирное и военное время. новое в организации и технологиях: материалы IV Всерос. конгр. с межд. уч. – СПб., 2019. – С. 115-116

72. Лавин, Е. А. Состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы при челюстно-лицевой травме и стрессорных воздействиях при сниженной устойчивости к гипоксии: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.21: защищена 11.06.09 / Лавин Евгений Анатольевич; Челябинская ГМАР. – Тюмень, 2009. – 23 с.

73. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубанко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 320 с.

74. Левин, О. С., Слизкова Ю. Б. Терапия посткоммоционного синдрома / О. С. Левин, Ю. Б. Слизкова // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 87.

75. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 322 с.

76. Литвиненко, И. В. Посттравматическая эпилепсия после сотрясения головного мозга / И. В. Литвиненко, С. Н. Базилевич, М. Ю. Прокудин [и др.] // 3-й Азиатско-Тихоокеанский конгресс по военной медицине: матер. конгр. –СПб, 2016. – С. 136-137.

77. Литвиненко, И. В. Новые возможности нейровизуализации при черепно-мозговой травме / И. В. Литвиненко, А. А. Юрин, А. Ю. Ефимцев [и др.] / Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 35. № 2. – С. 24-28.

78. Лихтерман, Л. Б. Клиника и хирургия последствий черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов, А. Д. Кравчук [и др.] / Consilium medicum. – 2013. – № 1. – С. 42–50.

79. Лихтерман, Л. Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть III. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения / Л. Б. Лихтерман // Судебная медицина. – 2015. – Т. 1 № 4. – С.34-40.

80. Лихтерман, Л. Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман // Нейрохирургия. – 2015. – № 1. – С. 9-22.
81. Лихтерман, Л. Б. Последствия черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов, В.А. Клевко [и др.] // Судебная медицина. – 2016. – № 2 (4). – С.4–20.
82. Лихтерман, Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А., Могила В. В., Лихтерман Б. Л. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман, А. Д. Кравчук, В. А. Охлопков [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 56-60.
83. Лобзин, С. В., Василенко А. В. Посттравматическая эпилепсия: особенности клиники и диагностики / С. В. Лобзин, А. В. Василенко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6. № 3. – С. 70-72.
84. Магомедгаджиев, Р. М. Легкая травма головного мозга / Р. М. Магомедгаджиев, К. А. Магомедов, Ф. В. Малиновский // Международный журнал прикладных наук и технологий Integral. – 2019. – № 3. – С. 17.
85. Малев, А. Л. Выраженность когнитивных расстройств при эпилепсии и симптоматических эпилептических синдромах / А. Л. Малев, А. Н. Захарова, В. Б. Калиберденко, Э. С. Кузнецов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 5 (47). – С. 166-169.
86. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). 10 пересмотр. – Женева: Всемирная организация Здравоохранения, 2003. – 697 с.
87. Минцер, О. П. Методы обработки медицинской информации / О. Т. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
88. Мироненко, Т. В. Патопфизиология головной боли у пациентов в восстановительном и отдаленном периодах легкой черепно-мозговой травмы / Т. В. Мироненко, В. В. Борисенко // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 5 (43). – С.20–24.

89. Мироненко, Т. В. Механизмы развития пароксизмальных состояний после лёгкой черепно - мозговой травмы / Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т. 6. № 1. – С. 112-114.

90. Михайленко, А. А. Легкая черепно-мозговая травма: актуальные и дискуссионные вопросы / А. А. Михайленко, М. М. Одинак, С.В. Литвинцев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – №1 (49). – С. 199-203.

91. Михайловичева, А. И. Оценка когнитивных расстройств у больных с посттравматической эпилепсией / А. И. Михайловичева, П. С. Янушко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. № 2. – С. 267-268.

92. Муратов, Ф. Х. Клинико-нейропсихологический анализ состояния когнитивной сферы больных посттравматической эпилепсией / Ф. Х. Муратов, Н. М. Мухамеджанова, Г. С. Рахимбаева // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5. № 2. – С. 25-30.

93. Мякотных, В. С. Клинико-морфологические сопоставления у больных с отдаленными последствиями современной боевой закрытой черепно мозговой травмы / В. С. Мякотных, А. А. Бальберт, В. Н. Самойлова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2 (30). – С. 52-56.

94. Наследов, А. Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Д. Наследов. – СПб.: Питер, 2006. – 416 с.

95. Немкова, С. А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы / С. А. Немкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. № 10. – С. 94-102.

96. Никитин, Ю. М. Ультразвуковые методы диагностики цереброваскулярных заболеваний в повседневной практике невролога / Ю. М. Никитин // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12. № 3. – С. 4-7.

97. Новиков, В. Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. № 2. – С. 1500-1509.

98. Обухова, А. В. Лёгкая черепно-мозговая травма и ее последствия / А. В. Обухова, Д. Р. Штульман // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 41-44.

99. Одинак, М. М. Посттравматическая эпилепсия: современные аспекты диагностики и лечения / М. М. Одинак, М. М. Мансур, С. Н. Базилевич // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – 302 с.

100. Оруджев, Н. Я. Применение топирамата (топамакс) в лечении эпилепсии / Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. № 1 (49). – С. 35-37.

101. Педаченко, Е. Г. Хроническая травматическая энцефалопатия: природа, механизмы и стадии развития / Е. Г. Педаченко, Н. И. Лисяный // Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2019. – Т. 25. № 3. – С. 5-11.

102. Помников, В. Г. Особенности посттравматической эпилепсии и ее влияние на состояние жизнедеятельности пострадавших / В. Г. Помников, Н. Г. Магомедова, Л. А. Крицкая // Эпилептология в системе нейронаук: сборник материалов конференции. – СПб, 2015. – С. 156-157.

103. Последствия и осложнения черепно-мозговой травмы, стандарты и рекомендации, нейрореабилитация, экспертиза: клиническое руководство по черепно-мозговой травме в 3-х томах / Б. Аараби, И. А. Александрова, В. Г. Амчеславский [и др.] – М.: Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, 2002. – Т. 3 – 632 с.

104. Посттравматические приступы: проспективное когортное исследование / В. В. Крылов, А. М. Теплышова, Р. Ш. Мутаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. № 10 (2). – С. 3-8.

105. Потапов, А. А. Лёгкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации / А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман, А. Д. Кравчук [и др.] – М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2016. — 23 с.

106. Прокаева, Т. А. Кортиксин в профилактике синдрома внутричерепной гипертензии при последствиях закрытой черепно-мозговой травмы / Т. А. Прока-

ева, Е. Б. Очирова, Э. Б. Борисов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 33-35.

107. Прокопенко, С. В. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму / С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, Е. М. Зубрицкая [и др.] // Consilium medicum. – 2017. – №19 (2.1). – С.64–69.

108. Психопатологические расстройства при эпилепсии и их связь со структурно-метаболическими нарушениями мозга. / Кистень, О. В., Липатова Л. В., Евстигнеев В. В., Сакович Р. А. // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – № 4 (44). – С. 19-24.

109. Пурас, Ю. В. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть 2. Принципы коррекции факторов вторичного повреждения мозга. Неотложная медицинская помощь / Ю. В. Пурас, А. Э. Талыпов, С. С.Петриков, В. В. Крылов // Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2012. – № 2. – С. 59-65.

110. Резолюция совета экспертов о применении топамакса в лечении эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т. 3. № 2. – С. 6-8.

111. Рогачева, Т. А. Динамика электроэнцефалографических показателей у больных эпилепсией под влиянием ноотропной терапии / Т. А. Рогачёва, Т. С. Мельникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 25 (2). – С.50–54.

112. Ромоданов, А. П. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга / А. П. Ромоданов, О. В. Копьев, Е. Г. Педаченко и др. // Вопросы нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 10-13.

113. Ромоданов, А. П. Черепно-мозговая травма и общесоматическая патология / А. П. Ромоданов. – К.: Здоровье, 1992. – 152 с.

114. Рудакова, И. Г. Фармакотерапия эпилепсии: применение топирамата в стартовой и дополнительной терапии / И. Г. Рудакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. № 6-2. – С. 58-64.

115. Руденко, В. А. Информативность транскраниального дуплексного сканирования артерий Виллизиева круга у пациентов различных возрастных групп в

сочетании с дуплексным сканированием магистральных артерий головы / В. А. Руденко // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5. № 1 (16). – С. 20-22.

116. Савельева, Н. Н. Когнитивные нарушения у больных посттравматической эпилепсией / Н. Н. Савельева, М. В. Куров // Двигательные нарушения и болезнь Паркинсона в неврологической практике: материалы областной конференции неврологов и нейрохирургов Самарской области «95 лет кафедре неврологии и нейрохирургии СамГМУ. – Самара, 2015. – С. 184-188.

117. Савенков, А. А. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии / А. А. Савенков, О. Л. Бадалян, Г. Н. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. № 6. – С. 26-34.

118. Садовник, О. В. Енергетичний профіль у щурів на фоні травматичної хвороби головного мозку і фармакологічної корекції корвітином / О. В. Садовник // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 6-10.

119. Самарцев, И. Н. Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование) / И. Н. Самарцев, С. А. Живолупов, Е. В. Яковлев [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. № 2. – С. 69-77.

120. Селянина, Н. В. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе острой черепно-мозговой травмы / Н. В. Селянина, Ю. В. Каракулова, О. А. Ерошина // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77. № 6. – С. 22-27.

121. Скоромец, А. А. Избранные лекции по общей и детской неврологии / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко. – М.: МИА, 2021. – 840 с.

122. Соколова, И. В. Травматическая эпилепсия при черепно-мозговой травме / И. В. Соколова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №1. – С. 44-45.

123. Соколовский, А. Е. Хроматографические методы анализа. Методические указания / А. Е. Соколовский, Н. А. Коваленко, Г. Н. Супиченко, Е.В. Радион – Минск: БГТУ, 2002. – 35 с.

124. Соловьева, А. П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях / А. П. Соловьёва, Д. В. Горячев, В. В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т.8. № 4. – С. 218-230.

125. Солонович, А. С. Нейропсихологическая и нейрофизиологическая характеристика пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в промежуточном и отдаленном периодах / А. С. Солонович // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. № 2. – С. 260-266.

126. Соломатин, Ю. В. Опыт применения топамакса в монотерапии посттравматической эпилепсии / Ю. В. Соломатин, И. С. Выговская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2013. – Т.113. № 5. – С. 69-72.

127. Сутковой, Д. А. Исследование активности свободнорадикальных перекисно-окислительных реакций в остром и отдалённом периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Д. А. Сутковой, Е. Г. Педаченко, О. Б. Малышев // Лікарська справа. – 1999. – № 2. – С. 57-59.

128. Ткаченко, О. В. Клініко-нейровізуальні особливості у хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми / О. В. Ткаченко, О. С. Корольова // Український неврологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 35-38.

129. Труфанов, Г. Э. МРТ-диагностика черепно-мозговой травмы / Г.Э. Труфанов, В.А. Фокин. – СПб: Фолиант, 2007. – С. 132-143.

130. Успешный опыт применения новых форм вальпроевой кислоты у больных фокальной симптоматической эпилепсией: сборник трудов X Всероссийского съезда неврологов с иностранным участием / Г. Г. Авакян, О. М. Олейникова, Ю. В. Лагутин [и др.] – Нижний Новгород, 2012. – 747 с.

131. Фанарджян, Р. В. Клинико-физиологическое исследование коллатерального кровообращения головного мозга по данным транскраниальной доплерографии / Р. В. Фанарджян, А. В. Мухоморов, А. В. Мухоморова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. № 5. – С. 73-76.

рографии. / Р. В. Фанарджян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9. № 2 (34). – С. 33-35.

132. Флоринян, В. А. Основные интракраниальные гемодинамические нарушения у больных с церебральной венозной патологией в отдалённом периоде закрытой черепно-мозговой травмы / В. А. Флоринян // Врачебная практика. – 2005. – № 6. – С. 82-84.

133. Фокин, В. Ф. Энергетическая физиология мозга / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарёва. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.

134. Хаузер, В. А. Черепно-мозговая травма и посттравматическая эпилепсия: эпидемиологические аспекты / В. А. Хаузер // Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению: матер. конф. – М., 2018. – С. 319-339.

135. Хачатрян, В. А. Современные подходы в определении, классификации и к патогенезу легкой черепно-мозговой травмы, принятые в Северной Америке и Западной Европе. Часть первая: вопросы патогенеза / В.А. Хачатрян, Д.А. Симонян // Российский нейрохирургический журнал им. Профессора А.Л. Поленова. – 2010. – Т. 2. № 2. – С. 62-69.

136. Хватова, Е. М. Нуклеотиды мозга / Е. М. Хватова, А. Н. Сидоркина, Г. В. Миронова. – М.: Медицина, 1987. – 130 с.

137. Холин, А. А. Взаимосвязи между эффективностью и безопасностью топирамата, возрастом пациентов и видами эпилепсии / А. А.Холин, Н. Н. Заваденко, В. С. Халилов // Нейронаука и поведенческая физиология. – 2014. – Т. 44. № 7. – С. 765-771.

138. Цыганков, В. А. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам / В. А. Цыганков, С. Л. Жаркова // Омский научный вестник. – 2009. – № 4 (79). – С. 67-70.

139. Шагинян, Г.Г. Черепно-мозговая травма / Г.Г Шагинян, О.Н. Древаль, О.С. Зайцев. – М.: ГОЭТАР Медиа, 2010. – 288 с.

140. Шишманиди, А. К. Травма головного мозга как фактор эпилептогенеза / А. К. Шишманиди, С. М. Карпов, И. А. Вышлова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. – №10. – С. 90-92.

141. Шумилина, М. В. Ангиологические основы комплексной ультразвуковой диагностики патологии сосудов / М. В. Шумилина // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – Т. 13. № 1. – С. 5-36.

142. Чепурнов, С. А. Перспектива современных подходов к анализу ЭЭГ при эпилепсии с целью поиска предикторов приступов / С. А. Чепурнов, А. В. Аристов, Р. К. Бердиев [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41. № 4. – С. 27-44.

143. Черевашенко, Л. А. Дифференцированный подход к восстановительному лечению последствий лёгких черепно-мозговых травм / Л. А. Черевашенко, О. В. Молявчикова, В. Н. Айвазов [и др.] // Курортная медицина. – 2011. – № 1. – С. 44-47.

144. Черченко, А. П. Черепно-мозговая травма как фактор риска височной эпилепсии / А. П. Черченко // Клиническая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 31-33.

145. Эралиева, Э. К. Посттравматическая эпилепсия. Эпидемиология, клиническое течение, диагностика, лечение, когнитивная реабилитация (обзор литературы) / Э. К. Эралиева // Вестник Ошского государственного университета. – 2018 – С. 192-200.

146. Якубенко, Ю. В. Влияние нейрометаболической терапии на качество жизни пациентов с последствиями легких черепно-мозговых травм / Ю. В. Якубенко // Sciencerise. – 2015. – Т. 5. № 4 (10). – С. 47-52.

147. Ярмухаметова, М.Р. Посттравматическая эпилепсия: этиология, патогенез, диагностика и лечение / М.Р. Ярмухаметова // Наука и инновации - современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – М. –2019 . – С. 86-94.

148. Ярош, В. А. Структурно-гемодинамические нарушения при отдалённых последствиях черепно-мозговой травмы / В. А. Ярош // Вісник психоневрології. – 2001. – № 2. – С. 49-51.

149. Ясная, Н. В. Последствия черепно-мозговых травм и методы их коррекции / Н. В. Ясная // Ростовский научный журнал. – 2017. № 5. – С. 312-320.

150. Added value of microscale raman chemical analysis in mild traumatic brain injury (tbi): a comparison with macroscale MRI / D. Khalenkow, S. Donche, K. Braeckman [et al.] // ACS omega. – 2018. – Vol. 3. № 12. P. 16806-16811.

151. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multi-center investigation /J. Englander, T. Bushnik, T. T. Duong [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2003. – Vol. 84. P. 365–373.

152. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy / B. D. Semple, A. Zamani, S. R. Shultz [et al.] // Neurobiology of Disease. – 2019. – Vol. 123. P. 27-41.

153. Andriessen, T. M. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury / T. M.Andriessen, B. Jacobs, P.E. Vos // Journal of Cellular and Molecular Medicine. –2010. – Vol. 14. № 10. P. 2381-2392.

154. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data / S. J. Nevitt, M. Sudell, C. Tudur-Smith [et al.] // Cochrane database of systematic reviews (online: update software). – 2017. – № 12.

155. Antiepileptics for post-traumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury / A. G.Chartrain, K. Yaeger, R. Feng [et al.] // Current Pharmaceutical Design. – 2017. – T. 23. № 42. – P. 6428-6441.

156. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury / P. L. Ferguson, G. M. Smith, B. B. Wannamaker [et al.] // Epilepsia. – 2010. – № 51. P. 891–898.

157. Arndt, D. H. Post-traumatic seizures and epilepsy / D. H. Arndt, C. C. Giza // Pediatric Epilepsy Case Studies: From Infancy and Childhood Through Adolescence. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2008. – 283 p.

158. Arndt, D. H. Early posttraumatic seizures in the pediatric population / D. H. Arndt, H. P. Goodkin, C. C. Giza // J Child Neurol. – 2016. – № 31. – P. 46-56.

159. Beaumont, A. Traumatic brain injury and seizures in the ICU / A. Beaumont, G. Sinson // Current Clinical Neurology. – 2010. – № 3. – P. 119-136.

160. Big data sharing and analysis to advance research in post-traumatic epilepsy / D. Duncan, A. Braimah, A. W. Toga [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2019. – Vol. 123. – P. 127-136.
161. Biswas, C. Alterations in mesoscopic oscillations affecting episodic memory following developmental traumatic brain injury / C. Biswas, D. Marković, C. C. Giza // *Experimental neurology*. – 2018. – Vol. 300. – P. 259-273.
162. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy / O. Tomkins, I. Shelef, I. Kaizerman [et al.] // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2008. – № 79. – P. 774-779.
163. Bushni, R. T. Etiology of traumatic brain injury: characterization of differential outcomes up to 1 year post injury / R. T. Bushni, R. A. Hanks, J. Kreutzer // *Archives of Medical Rehabilitation*. – 2003. – Vol. 84. – P. 255-262.
164. Chenut, R. M. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe injury / R. M. Chenut, L. F. Marshall, M. R. Klauber // *Journal of Trauma*. – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 216-222.
165. Christensen, J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy / J. Christensen // *Semin Neurol*. – 2015. – № 35. – P. 218-222.
166. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: A meta-analysis / A. Meshkini, M. Ghojzadeh, A. Golbahar-Haghighi [et al.] // *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. – 2015. – № 3 (2). – P. 118-125.
167. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury / V. Raymont, A. M. Salazar, R. Lipsky [et al.] // *Neurology*. – 2010. – № 75. – P. 224–229.
168. Cottera, D. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review / D. Cottera, A. Kelsoa, A. Neligana // *Seizure*. – 2017. – № 46. – P. 53-58.
169. Davis, L. Mitochondrial Damage in Traumatic CNS Injury / L. Davis, P. Sullivan // *Acute Neuronal Injury*. – 2009. – P. 157-168.

170. Dichter, M. A. Posttraumatic epilepsy: the challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure / M. A. Dichter // *Epilepsia*. – 2009. – № 50 (2). – P. 41-45.

171. Differential diagnostic and therapeutic approaches in case of the mild brain trauma acute period / T. V. Myronenko, S. A. Fedorkovsky, A. L. Pobedyonny A.L. [et al.] // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – Vol. 4. № 3. – P. 51-62.

172. Ding, K. Epilepsy after Traumatic Brain Injury / K. Ding, P. K. Gupta, R. Diaz-Arrastia // *Translational Research in Traumatic Brain Injury. Frontiers in Neuroscience*. – 2016 – № 14. – P. 299-314.

173. Discovery of topiramate's new functions based on medicinal property combinations and study on its mechanism / G. J. Li, H. Gu, W. J. Guo [et.al.] // *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. – 2014. – Vol. 39. № 13. – P. 2396-2399.

174. Electrophysiological biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury / P. Perucca, G. Smith, C. Santana-Gomez [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2019. – Vol. 123. – P. 69-74.

175. Emswiler, M. P. Second generation anticonvulsants: gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, and topiramate / M. P. Emswiler, K. L. Cumpston // *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. – Springer International Publishing AG, 2017. — 2988 p.

176. Epilepsia partialis continua: aetiology, semiology and prognosis in a spanish adult cohort / H. Bejr-kasem, J. Sala-Padró, M. Toledo [et al.] // *Epileptic Disorders*. – 2016. – Vol. 18. № 4. – P. 391-398.

177. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, B. W. Van Emde, W. Blume [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – № 46. – P. 470–472.

178. Epileptiform activity detection and classification algorithms of rats with post-traumatic epilepsy / K. Obukhov, I. Kersher, I. Komoltsev, Y. Obukhov // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. – 2018. – Vol. 28. № 2. – P. 346-353.

179. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy / J. A. Kim, E. J. Boyle, A. C. Wu [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2018. – № 83 (3). – P. 858-862.

180. Finsterer, J. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival / J. Finsterer, F. A. Scorza // *Epilepsy Research*. – 2017. – Vol. 136. P. 5-11.

181. Friedman, D. Continuous Electroencephalogram Monitoring in the Intensive Care Unit / D. Friedman, J. Claassen, L. J. Hirsch // *Anesth Analg*. – 2009 – № 109 (2). – P. 506-23.

182. From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options / A. Pitkanen, R. J. Immonen, O. H. Gröhn, I Kharatishvili // *Epilepsia*. – 2009. – № 50 (2). – P. 21–29.

183. Garner, R. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis / R. Garner, M. La Rocca, P. Vespa // *Epilepsia*. – 2019. – № 60 (11). – P. 2151-2162.

184. Graph analysis of functional brain networks in patients with mild traumatic brain injury plos / H. J. Van Der Horn, M. E. De Koning, J. D. Van Naalt [et al.] // *Plos ONE*. – 2017. – Vol. 12. № 1. P. – 117-128.

185. Hamilton, K. Epileptic and Nonepileptic Seizures after Traumatic Brain Injury / K. J. Hamilton, K. L. Parko // *Traumatic Brain Injury*. – 2019 – P. 181-196.

186. Harmonization of the pipeline for seizure detection to phenotype post-traumatic epilepsy in a preclinical multicenter study on post-traumatic epileptogenesis / P. M. Casillas-Espinosa, P. Andrade, C. Santana-Gomez [et al.] // *Epilepsy Res*. – 2019. – № 156. – P.106-131.

187. Huang, T. Posttraumatic consequences / T. Huang, R. Boado, J. Chopra // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 121, № 3. – P. 498-503.

188. Hung, C. H. Treatment of Post-Traumatic Epilepsy / C. H. Hung, J. W. Chen // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2012. – № 14 (4). P. 293-306.

189. Inaba, K. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis / K. Inaba, J. Menaker, B. C. Branco [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2013. – № 74 (3). – P. 766-773.

190. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A Traumatic Brain Injury Model Systems Study / A. C. Ritter, A. K. Wagner, A. Fabio [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – № 57 (12). – P. 1968-1977.

191. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury / K. M. Webster, M. Sun, T. J. O'Brien [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2017. – T. 14. № 1. – P. 10-16.

192. Jackson, E.K. Purines: forgotten mediators in traumatic brain injury / E.K. Jackson, D. Boison, M. A. Schwarzschild, P. M. Kochanek // *Journal of Neurochemistry*. – 2016. – Vol. 137. № 2. – P. 142-153.

193. Kharatishvili, I. Posttraumatic epilepsy / I. Kharatishvili, A. Pitkanen // *Current Opinion in Neurology*. – 2010. – № 23 (2). – P. 183-188.

194. Koenig, J.B. Dysregulated glucose metabolism as a therapeutic target to reduce post-traumatic epilepsy / J. B. Koenig, C. G. Dulla // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2018. – № 12. – P. 350-376.

195. Kraknu, K. Posttraumatic hydrocephaly / K. Kraknu // *Brain Injury*. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P.345-367.

196. Lazar, M.F. Cranial trauma / M. F Lazar, S. Menoldino // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 2011. – № 10. – P. 55-63.

197. Livingston D.M. Emergency department discharge of patient with a negative cranial computer tomography scan after minimal heard injury / D. M. Livingston, R. F. Lavery, M. R. Passannantre, J. H. Skurnick // *Annals of Surgery*. – 2000. – № 1. – P. 126-132.

198. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study / J. Christensen, M. G. Pedersen, C. B. Pedersen [et al.] // *Lancet*. – 2009. – № 373 (9669). – P. 1105-1110.

199. Low Choy, N. Measurement of functional ability following traumatic brain injury using the clinical Outcomes Variable Scale: A reliability study / N. Low Choy, S. Kuys, M. Richards // *Australian Journal of Physiotherapy*. – 2002. – Vol. 48, № 1. – P. 35-39.

200. Lowenstein, D.H. Epilepsy after head injury: an overview / D.H. Lowenstein // *Epilepsia*. – 2009. – № 50. – P. 4-9.
201. Luke, C. Henry. Understanding concussive injuries using investigational imaging methods / C. H. Luke // *Prog Neurol Surg*. – 2014. – Vol. 6, № 28. –P. 63-74.
202. Mameniškienė, R. *Epilepsia partialis continua: a review* / R. Mameniškienė, P. Wolf // *Seizure*. – 2017. – № 44. – P. 74-80.
203. Microglial polarization in posttraumatic epilepsy: Potential mechanism and treatment opportunity / P. Therajaran, J. Hamilton, T. O'Brien [et al.] // *Journal Article published*. – 2020. – № 61. – P. 203-215.
204. Mild traumatic brain injury affects cognitive processing and modifies oscillatory brain activity during attentional tasks / H. Kaltiainen, M. Liljeström, L. Helle [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36. № 14. – P. 2222-2232.
205. Mild traumatic brain injury: graph-model characterization of brain networks for episodic memory / V. Tsirka, A. Vakis, K. Kanatsouli [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. – 2011. – Vol. 79. № 2. – P. 89-96.
206. Mild traumatic brain injury / P. E. Vosa , Y. Alekseenkob , L. Battistinc [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2012. – № 19. – P. 191–198.
207. Modeling PostTraumatic Epilepsy for Therapy Development / G. Curia, C.L. Eastman, J. Miller, R. D'Ambrosio // *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. – 2016. – № 10. – P. 219–238.
208. Mortality in late post-traumatic seizures / J. Englander, T. Bushnik, J.M. Wright [et al.] // *J Neurotrauma*. – 2009. – № 26. – P. 1471-1477.
209. Mott, T. F. Subacute to chronic mild traumatic brain injury / T. F. Mott, M. L. McConnon, B. R. Rieger // *American Family Physician*. – 2012. – № 86 (11). – P. 1045-1051.
210. *Neuroimaging of Traumatic Brain Injury* / Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. – New York: Springer International Publishing, 2014. – 12 p.
211. Neuropsychological, metabolic, and gaba receptor studies in subjects with repetitive traumatic brain injury / S. A. Bang, S. E. Kim, Y. S. Song [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2016. – Vol. 33. № 11. – P. 1005-1014.

212. Niodi, S.N. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury / S. N. Niodi, P. Murhnerjee, J. Yajar // *Brain*. – 2008. – Vol. 31. – P. 3209-3221.

213. Piccenna, L. Management of post- traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions / L. Piccenna, G. Shears, T. J. O'Brien // *Epilepsia open*. – 2017. – № 2 (2). – P. 123-144

214. Pitkanen, A. Epileptogenesis in experimental models / A. Pitkanen, I. Kharatishvili, H. Karhunen // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48. – P. 13-20.

215. Pitkanen, A. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers / A. Pitkanen, J. J. Engel // *Neurotherapeutics*. – 2014. – Vol. 11. № 2. – P. 231-241.

216. Polydatin prevents the induction of secondary brain injury after traumatic brain injury by protecting neuronal mitochondria / L. Li, C. Y. Liu, D. N. Wei [et.al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2019. – Vol. 14. № 9. – P. 1573-1582.

217. Polishchuk, M. Ye. Treatment strategy at combat traumatic brain injury / M. Ye. Polishchuk, A. O. Danchin, O. M. Goncharuk // *Український нейрохірургічний журнал*. – 2016. – № 1. – P. 31-39.

218. Posner, E. Posttraumatic epilepsy. Emedicine.com / E. Posner, N. Lorenzo // Retrieved. – 2008. – Vol. 07. – P. 30-36.

219. Posttraumatic epilepsy: an overview / A. Agrawal, J. Timothy, L. Pandit, M. Manju // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2006. – №108. – P. 433–439.

220. Post-traumatic epilepsy: an overview / M. Rebecca, I. Verellen, E. Jose // *Cavazos Therapy*. – 2010. – № 7 (5). – P. 527–531.

221. Posttraumatic epilepsy and treatment / J. W. Chen, R. L. Ruff, R. Eavey, C. G. Wasterlain. // *J Rehabil Res Dev*. – 2009. – № 46 (6). – P. 685–696.

222. Posttraumatic epilepsy (pte); predictors and prevalence in patients with moderate to severe traumatic brain injury (tbi) / M. Mushtaq, A. Durrani, A. Umar, I. Syed // *Professional Medical Journal*. – 2018. – № 25 (4). – P. 610-614.

223. Predicting posttraumatic epilepsy with MRI: prospective longitudinal morphologic study in adults / A. Messori, G. Polonara, F. Carle [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – № 46 (9). – P. 1472–1481.

224. Predictors of new-onset seizures: a 10-year follow-up of head trauma subjects with and without traumatic brain injury / K. Vaaramo, J. Puljula, S. Tetri [et al.] // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2014. – № 85. – P. 598-607.

225. Rapoport, M. The clinical significance of major depression following mild trauma brain injury / M. Rapoport, S. McCullagh, S. D. Steiner // *Psychosomatics*. – 2003. – Vol. 44. – P. 33-37.

226. Risk factors for posttraumatic epilepsy: a systematic review and meta-analysis / T. Xu, X. Yu, S. Ou [et al.] // *Epilepsy and Behavior*. – 2017. – № 67. – P. 1-6.

227. Risk factors for post-traumatic epilepsy in adults / A. V. Lebedeva, I. L. Kaimovskii, R. S. Mutaeva [et al.] // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2014. – Vol. 44. № 7. – P. 761-764.

228. Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a retrospective population-based cohort study / C. C. Yeh, T. L. Chen, C. J. Hu [et al.] // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2013. – № 84. – P.441-248.

229. Salii, Z. V. Role of posttraumatic cerebral atrophy in the structure of the effects of traumatic brain injury / Z. V. Salii, S. I. Shkrobot // *Международный неврологический журнал*. – 2015. – № 3 (73). – P. 165-169.

230. Salii, Z. V. Stratification of factors for the development of cognitive and neurologic deficiency in patients with traumatic brain injury consequences / Z. V. Salii, S. I. Shkrobot, L. S. Milevska-Vovchuk // *Международный неврологический журнал*. – 2015. – № 7 (77). – P. 52-56.

231. Salmond, C. Actual problems of cranial trauma / C. Salmond, D. Chatfield, D. Menon // *Pichard Journal*. – 2005. – Vol. 128. – P. 189-200.

232. Selladurai, B. M. Epilepsy in head injury / B. M. Selladurai // *Neurology Asia*. – 2011. – № 16. – P. 13-15.

233. Schwartz, B. Can head trauma produce hippocampal sclerosis and TZE / B. Schwartz, C. Houser, V. Tomiyasu // *Epilepsy*. – 1998. – Vol. 39. № 2. – P. 46-48.

234. Shetty, A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke / A. K. Shetty // *Frontiers in Neurology* – 2013. – № 4. – P. 172-178.

235. Study of neurometabolic and behavioral alterations in rodent model of mild traumatic brain injury: a pilot study / K. Singh, R. Trivedi, S. Khushu [et al.] // *NMR in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 29. № 12. – P. 1748-1758.

236. Stein, S.C. Indications for ct scanning in mild traumatic brain injury: a cost-effectiveness study / S. C. Stein, M. G. Burnett, H. A. Glick // *Journal of Trauma*. – 2006. – T. 61. № 3. – P. 558-566.

237. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort / D. H. Arndt, J. T. Lerner, J. H. Matsumoto [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – № 54. – P. 1780-1788.

238. Sultanova, T. A. Post-traumatic epilepsy: clinical features and treatment / T. A. Sultanova // *Азербайджанский медицинский журнал*. – 2019. – № 3. – P. 135-139.

239. Targeting neurodegeneration to prevent post-traumatic epilepsy / I. Ali, J.C. Silva, S. Liu [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2019. – №. 123. – P. 100-109.

240. Temkin, N. R. Preventing and treating posttraumatic seizures: The human experience / N. R. Temkin // *Epilepsia*. – 2009. – № 50 (2). – P.10-13.

241. The prevalence of epilepsy and association with traumatic brain injury in veterans of the Afghanistan and Iraq wars / M. J. Pugh, J. A. Orman, C. A. Jaramillo [et al.] // *Head Trauma Rehabilitation*. – 2014. – № 30. – P. 29-37.

242. Tieves, K.S. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin / K. S. Tieves, N. Yang, P. M. Layde // *WMI*. – 2005. – Vol. 104, № 2. – P. 22-54.

243. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review / S. J Nolan, M. Sudell, C. Tudur-Smith, A. G. Marson / *Cochrane database of systematic reviews (online : update software)*. – 2016. – №1.

244. 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: Centers for Disease Control and Prevention and National Center for Injury Prevention and Control, 2010. – 74 p.

245. Willmore, L. J. Epilepsy and trauma, a persistent challenge / L. J. Willmore, D. H. Lowenstein // *Neurology*. – 2010. – № 75. – P.202-203.

246. Ylupta, A. Cranial trauma / A. Ylupta // *Journal of Postgraduate Medicine*. – 2002. – Vol. 48. № 3. – P. 218-225.

247. Zaccara, G. Antiepileptic drugs / G. Zaccara // *Side Effects of Drugs Annual*. – 2012. – Vol. 34. – P. 85-103.

248. Zhukovskyi, O. O. Neuroprotective therapy in a comprehensive treatment of mild craniocerebral injury / O. O. Zhukovskyi // *Sciences of Europe*. – 2018. – Vol. 28. № 1 (28). – P. 16-18.

249. Zimmerman, L. L. Seizures and the role of anticonvulsants after traumatic brain injury / L. L. Zimmerman, R. Diaz-Arrastia, P. M. Vespa // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2016. – № 27. – P. 499-508.