

На правах рукописи



Крюкова Ксения Константиновна

**Предикторы развития посттравматической эпилепсии:
комплексный клинико-инструментально-лабораторный анализ**

3.1.24. Неврология

3.1.10. Нейрохирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук
доктор медицинских наук

Александрова Евгения Владимировна
Евзиков Григорий Юльевич

Официальные оппоненты:

Шагинян Гиа Гарегинович – доктор медицинских наук, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии, профессор кафедры

Брутян Амаяк Грачевич – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный Центр Неврологии, заведующий лабораторией клинической нейрофизиологии, ведущий научный сотрудник, руководитель программы эпилепсии, невролог

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» октября 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: ул. Россолимо, д.11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В соответствии с обновленным в 2023 году докладом Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) эпилепсией страдает около 50 миллионов человек в мире, при этом до 70 % пациентов могли бы жить без эпилептических приступов при раннем диагностировании эпилепсии и своевременно начатой противоэпилептической терапии. Также ВОЗ подчеркивает, что ориентировочно в 50% случаев эпилепсия является симптоматической, при этом тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) – это одна из наиболее частых причин её развития [WHO, 2023; Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации, 2023].

Эпилепсия, развивающаяся вследствие ЧМТ, называется посттравматической эпилепсией (ПТЭ) и является результатом прямого или непрямого (вторичного) патологического воздействия на ткани головного мозга, ассоциированного с травмой [Christensen J., 2015; Fordington S., 2015].

Судороги, развивающиеся в течение первых 24 часов от момента травмы, называют немедленными посттравматическими судорогами (НПТС). Судороги, развивающиеся между 24 часами и 7-ми сутками после травмы, относят к ранним посттравматическими судорогам (РПТС). В большинстве работ авторы используют термин РПТС, не выделяя отдельно НПТС, а рассматривая их в составе РПТС, то есть подразумевая, что РПТС развиваются в течение первых семи суток после травмы. Для упрощения анализа в данной работе также будет использован обобщенный термин РПТС. Судороги, развивающиеся по истечении семи суток после травмы, называют поздними посттравматическими судорогами (ППТС) [Englander J., 2015; DeGrauw X, 2018].

Согласно В.Б. Дженнет и соавторам ПТЭ диагностируется, когда не менее чем через неделю после ЧМТ, возникает не менее двух повторяющихся неспровоцированных судорожных приступов. [Jennett W.B., 1969; Зайцев О.С., 2010; Котов А.С., 2010] Международная лига по борьбе с эпилепсией (ILAE) определяет эпилепсию по трем отдельным критериям: два судорожных приступа, происходящие с интервалом более 24 часов, или один судорожный приступ с риском повторения, превышающим 60% в течение десятилетия, или выявление эпилептического синдрома. В случае тяжелой ЧМТ с учетом указанных выше рекомендаций ILAE наличие всего одной ППТС достаточно для установления диагноза ПТЭ в связи с высоким риском повторения [Fisher R.S., 2014]. Учитывая, что развитие как минимум одной неспровоцированной ППТС у пациентов с тяжелой ЧМТ, в соответствии с критериями ILAE достаточно для установления диагноза эпилепсии, мы использовали термины «ППТС» и «ПТЭ» как взаимозаменяемые в данном исследовании. Следует также отметить, что такой подход не противоречит текущей информации о ПТЭ, представленной в современных клинических рекомендациях по лечению очаговой травмы, утвержденных

Минздравом России: «различают судороги острейшего периода (в первые 12 ч), раннюю (первые 7 суток) и позднюю (более 1 недели) посттравматическую эпилепсию» [Очаговая травма головного мозга. Клинические рекомендации / Ассоциация нейрохирургов России, 2022]. Аналогичное определение предлагается группой исследователей во главе с М. Пиас в недавней публикации [Pease M., 2024].

Частота ПТЭ наибольшая среди лиц молодого возраста (15–24 лет), так как они более подвержены травмам головы [Semah F., 2021; Karlander M., 2021]. ПТЭ составляет 20% симптоматических случаев эпилепсии в общей популяции и 5% всех пациентов с эпилепсией, обратившихся в специализированные центры [Englander J., 2002; Annegers J.F., 1998]. Приблизительно 80% лиц с ПТЭ переживают свой первый судорожный приступ в течение первых 12 месяцев после травмы и более чем 90% – к концу второго года [Silva A.M., 1990; Zhao Y., 2012], при этом существуют работы, указывающие на возможность развития ПТЭ в течение длительного времени вплоть до 30 лет после травмы [Piccenna L., 2017].

ПТЭ значительно отягощает восстановление пациентов, что приводит к ограничению социальной адаптации и снижению качества жизни пациентов [Зайцев О.С., 2010]. Недавнее крупное исследование группы TRACK TBI также показало, что пациенты с ПТЭ имеют менее благоприятные функциональные, когнитивные и эмоциональные исходы по сравнению с пациентами из соответствующих возрастных групп и с соответствующей тяжестью ЧМТ, у которых ПТЭ не развилась [Burke J., 2021].

В большом количестве работ осуществлялись попытки установить клинические, лабораторные и инструментальные маркеры развития ПТЭ, однако по-прежнему существует мало исследований с длительным периодом наблюдения и изучением прогностических факторов отдельно для РПТС и ПТЭ [Andrade P., 2022; Cotter D., 2017; Diamond M.L., 2014; Immonen R., 2019; Frey L., 2014; Punia V., 2019; Lutkenhoff E.S., 2020; Agoston D.V., 2019].

Предполагается, что с учетом чрезвычайной сложности и гетерогенности природы тяжелой ЧМТ и ПТЭ, мультимодальный подход, включающий комплексное изучение лабораторных биомаркеров, нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических данных, может улучшить выявляемость пациентов с повышенным риском развития ПТЭ, а также уточнить молекулярные изменения, лежащие в основе посттравматического эпилептогенеза [Golub V.M., 2022].

Таким образом, актуальность темы настоящего исследования не представляет сомнений, поскольку на сегодняшний день отсутствуют известные предикторы развития ПТЭ, которые могли бы широко применяться в клинической практике. Большая часть исследований, посвященных

данной теме, свидетельствует о необходимости продолжения изучения посттравматического эпилептогенеза и дальнейшего поиска клинико-инструментально- лабораторных биомаркеров ПТЭ, которые позволили бы выявлять пациентов с высоким риском развития ПТЭ на ранних этапах и, следовательно, осуществлять соответствующую терапевтическую коррекцию указанной группы пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на сделанный в последние годы прогресс в изучении маркеров развития ПТЭ, многое, по-прежнему, остается неизученным и требует дальнейшей более детальной проработки. В частности, необходимо установить связь новых и ранее описанных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и развития ПТЭ. Данный анализ представляется важным для улучшения понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе ПТЭ, а также поиска простых и доступных предикторов развития ПТЭ. Крайне ограничено число исследований, использующих мультимодальный подход к поиску биомаркеров развития ПТЭ, что связано со сложностью и гетерогенностью сбора и обработки данных различных модальностей у указанной категории пациентов.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить диагностически значимые клинические, нейроанатомические и молекулярно-генетические маркеры развития посттравматической эпилепсии в разные периоды ЧМТ.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинические факторы риска развития посттравматической эпилепсии.
2. Выявить ключевые анатомические структуры мозга, повреждение которых ассоциировано с риском развития посттравматической эпилепсии.
3. Определить влияние наличия посттравматической гидроцефалии, потребовавшей проведения вентрикуло-перитонеального шунтирования, на частоту развития посттравматической эпилепсии.
4. Оценить влияние декомпрессивных трепанаций черепа, выполняемых в остром периоде черепно-мозговой травмы, на частоту развития посттравматической эпилепсии.
5. Выявить аллельные варианты однонуклеотидных полиморфизмов генов ApoE, IL-1B и ADORA1, которые ассоциированы с риском развития ранних посттравматических судорог и посттравматической эпилепсии.

6. Произвести анализ спектральной плотности мощности ЭЭГ-данных как предиктора развития посттравматической эпилепсии при мониторинговании пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

7. Проверить гипотезу возможности регистрации потенциального биомаркера посттравматического эпилептогенеза – высокочастотных гамма-осцилляций посредством скальпового ЭЭГ-мониторинга в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Научная новизна

Показано, что клиническим предиктором развития ПТЭ является оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) менее 6 баллов, при этом снижение ШКГ на каждый балл увеличивает риск развития ПТЭ на 31%. Показано, что выполнение декомпрессивной трепанации черепа ассоциировано с увеличением риска развития ПТЭ. Выявлено, что пациенты, перенесшие вентрикулоперитониальное шунтирование (ВПШ), также подвержены более высокому риску развития ПТЭ. Установлена взаимосвязь между наличием резекционной трепанации черепа, осложнившейся пролабированием мозгового вещества в трепанационный дефект, и повышенным риском развития ПТЭ.

Впервые проведено исследование влияния ОНП генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs429358 и rs7412) и IL-1B (rs114363) у пациентов с тяжелой ЧМТ. Показано, что ОНП гена ApoE (rs429358) оказывает влияние на риск развития ПТЭ. Установлено, что ОНП генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs7412) и IL-1B (rs114363) не влияют на риск развития РПТС. Также выявлено, что ОНП генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs429358 и rs7412) и IL-1B (rs114363) не влияют на риск развития РПТС.

Впервые показано, что повышенное соотношение спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ в диапазоне дельта-гамма, зарегистрированных в остром периоде травмы, сопряжено с повышенным риском развития ПТЭ. Впервые проведена оценка наличия высокочастотных осцилляций (ВЧО) на скальповой ЭЭГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ, что показало неинформативность данного вида ЭЭГ для фиксации ВЧО в клинических условиях. Разработан алгоритм обработки ЭЭГ данных, записанных у пациентов с тяжелой ЧМТ, для оценки риска развития ПТЭ, позволяющий повысить качество выявления диагностически значимых показателей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Произведена оценка клинических факторов развития РПТС и ПТЭ. Сформированы три группы риска развития ПТЭ в зависимости от оценки по ШКГ и наличия вдавленных переломов.

Проанализировано влияние различных видов нейрохирургического лечения пациентов с тяжелой ЧМТ в части ассоциации с развитием ПТЭ. Проанализированы нейроанатомические факторы развития ПТЭ.

Произведено тестирование взаимосвязи ОНП генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs429358 и rs7412), IL-1B (rs114363) с риском развития РПТС и ПТЭ. Разработан алгоритм анализа данных ЭЭГ, предполагающий выявление с помощью программного обеспечения EDF browser зон интереса продолжительностью 1 час с равномерной темпоральной репрезентацией записи (до 8-10 фрагментов для записи продолжительностью 24 часа), применение однокомпонентного протокола fastica EEGLab для автоматизированного устранения повторяющихся артефактов, затем ручное устранение артефактов с помощью EEGLab, использование функций Fieldtrip для оценки спектральной плотности мощности ЭЭГ-сигнала. Произведена оценка наличия ВЧО на скальповой ЭЭГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ, сформулированы рекомендации по улучшению их выявления и анализа.

Показано, что очаговые повреждения полюса и базальных отделов правой лобной доли, конвексимальной поверхности обеих лобных долей, полюса левой височной доли с кровоизлиянием; а также левой теменной доли, левой гиппокампальной области и затылочных долей ассоциированы с развитием ПТЭ в течение одного года после травмы. Наличие кровоизлияния в правой лобной доле и левой теменной доле связано с увеличенным риском развития ПТЭ в течение 10 лет после травмы.

Методология и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ проспективного наблюдательного когортного исследования. Для оценки генетических маркеров использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализ электрофизиологических данных подвергался визуальному и компьютерному анализу, где преимущественно использовался метод преобразование Фурье, а также Р. Стаба детектор. Анализ нейровизуализационных данных преимущественно осуществлялся с помощью рутинного визуального анализа. Для анализа полученных данных использовались методы машинного обучения. Предметом исследования являлся поиск новых биомаркеров для прогнозирования развития ПТЭ. Объектом исследования являлись пациенты со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ и отсутствием эпилепсии в анамнезе до травмы.

Проведено мультидисциплинарное клинично-инструментально-лабораторное обследование пациентов, длительный сбор катамнеза. Выборка исследования включает достаточное число случаев для получения значимых результатов. Поставленные цели и задачи определили выбор

соответствующих методов и методик исследования. Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения, используемого мировым научным сообществом.

Положения, выносимые на защиту

1. Важным клиническим предиктором развития посттравматической эпилепсии является низкая оценка по шкале комы Глазго (менее 6 баллов).

2. Наличие очаговых повреждений с кровоизлияниями полюса и базальных отделов правой лобной доли, конвексительной поверхности обеих лобных долей, полюса левой височной доли, а также очаговых повреждений без кровоизлияний левой теменной доли, левой гиппокампальной области и затылочных долей ассоциировано с развитием посттравматической эпилепсии в течение одного года после травмы. Наличие кровоизлияний в правой лобной доле, левой теменной доле связано с увеличенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение 10 лет после травмы.

3. Среди пациентов с хирургически значимой посттравматической гидроцефалией, требующей установки шунтирующей системы, чаще развивается посттравматическая эпилепсия.

4. При резекционной трепанации, осложненной пролабированием мозгового вещества в костное окно, отмечается более частое развитие посттравматической эпилепсии.

5. Наличие аллельных вариантов СС или СТ однонуклеотидного полиморфизма гена ApoE (rs429358) ассоциировано с развитием посттравматической эпилепсии, развившейся в течение 1 года после травмы, однако не оказывает влияния на развитие ранних посттравматических судорог. Однонуклеотидные полиморфизмы генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs7412) IL-1B (rs114363) не оказывают влияния на риск развития ранних посттравматических судорог и посттравматической эпилепсии.

6. Повышенное соотношение спектральной плотности дельта-гамма электроэнцефалографического сигнала в первую неделю после травмы увеличивает риск развития посттравматической эпилепсии.

7. Текущие технические возможности не позволяют выявить высокочастотные гамма-осцилляции посредством скальпового ЭЭГ-мониторинга, выполненного в острый период травмы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе отделений нейротравмы и нейрореанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.24. Неврология и 3.1.10. Нейрохирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов исследования; всестороннего статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, полученные выводы и практические рекомендации по результатам исследования, подтверждаются актом проверки первичного материала.

Апробация диссертации состоялась на совместном научно-методическом заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и проблемной комиссии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко Минздрава России от 10 апреля 2024 г. № 15.

Настоящее исследование поддержано грантом Российского Фонда Научных Исследований № 20–315-90102.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе темы, разработке дизайна, постановке цели и задач научного исследования, определении методологии сбора материала, анализе, статистической обработке полученных данных, в формулировке выводов, практических рекомендаций, подготовке публикации результатов исследований, а также написании автореферата.

Публикации

Автором данного диссертационного исследования опубликованы по теме диссертации 3 статьи (одна из них обзорная) в рецензируемых журналах, включенных в международную базу данных Scopus; 1 иная публикация в рецензируемом сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Объем диссертационного исследования составляет 141 страницу машинописного текста, содержит 36 таблиц и 24 рисунка. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав с выводами по каждой, обсуждения и заключения, общих выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Глава 1 посвящена обзору литературы, глава 2 – анализу материалов и методов исследования, глава 3 описывает клинические факторы развития ранних посттравматических приступов и посттравматической эпилепсии, глава 4 посвящена результатам анализа молекулярно-генетических предикторов развития ранних посттравматических судорог и посттравматической

эпилепсии; глава 5 посвящена нейрофизиологическим предикторам развития посттравматической эпилепсии; глава 6 посвящена изучению нейроанатомических факторов развития посттравматической эпилепсии, глава 7 посвящена обсуждению полученных результатов. Список литературы включает 141 источник: 16 отечественных источников и 125 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективный анализ проспективного наблюдательного когортного исследования, которое проводилось в несколько этапов: отбор пациентов; сбор клинических данных; проведение КТ- и /или МРТ-исследования; осуществление ЭЭГ-мониторинга от 30 минут до 2 часов. Части пациентов (10%), госпитализированным в остром периоде тяжелой ЧМТ, производился непрерывный длительный ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 24 часов до 72 часов; получение информированного добровольного согласия и забор венозной крови для проведения генетического исследования и проведение длительного ЭЭГ-мониторинга; сбор катамнеза пациентов от 2–10 лет; синтез и анализ полученных данных.

Указанное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины старше 14 лет; наличие письменного информированного добровольного согласия официального представителя пациента или самого пациента на участие в исследовании, наличие информированного добровольного согласия официального представителя пациента или самого пациента на сбор и обработку персональных данных; диагноз ЧМТ средней степени тяжести или тяжелой ЧМТ, установленный на основании данных анамнеза, результатов нейровизуализационных исследований (КТ и/или МРТ-исследований головного мозга) и/или клинической оценки в соответствии с Клиническими рекомендациями «Очаговая травма головного мозга», разработанными Ассоциацией нейрохирургов России и одобренными Научно-практическим Советом Минздрава России в 2022 году [Клинические рекомендации / Ассоциация нейрохирургов России, 2022].

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 14 лет и старше 85 лет; диагноз эпилепсия, установленный до получения ЧМТ; отказ/невозможность подписания добровольного информирования согласия; беременность.

Критерии исключения пациентов из исследования: смерть пациента в течение первой недели после включения в исследование; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Клинико-демографические характеристики пациентов

В исследование было включено 229 пациентов с ЧМТ: средней степени тяжести ($n=27$, 11,8%) и тяжелой ($n=202$, 88,2%) в возрасте от 14 до 84 лет (в среднем $33,5 \pm 13,6$), большую часть выборки составили мужчины ($n=179$, 78,2%). Все пациенты находились на стационарном лечении в отделениях нейрореанимации и нейротравмы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2001 г. по 2022 гг.

В большинстве случаев наблюдалось как первичное очаговое механическое повреждение (часто множественное), так и диффузная травма, которые часто сопровождалась субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Кроме того, нередко к первичным травмам добавлялось вторичное поражение мозга, вызванное отеком, гипоксией или смещением тканей мозга.

Оценка наступления судорожной активности производилась на основании клинических и инструментальных данных, также применялся опросник Р. Отмана [Ottman R., 2010]. В соответствии с протоколом крупного мультицентрового исследования ПТЭ EpiBios4Rx, обладающим дизайном схожим с нашим исследованием, опросник Отмана производился на 30-й, 90-й, 180-й, 365-й и 730-й дни после травмы [Vespa P.M., 2019]. Учитывая, что длительность наблюдения значительной части пациентов в нашем исследовании превышала два года, а также с учетом того, что в большинстве случаев ППТС развиваются в течение 12-18 месяцев после травмы, однако в ряде случаев ППТС может развиваться в отдалённом периоде, продолжительностью вплоть до 30 лет, мы производили опросник Р. Отмана на 30-й, 90-й, 180-й, 365-й и 730-й, 1850-й и 3650-й дни после травмы.

Все пациенты были сгруппированы в зависимости от времени появления эпилептических приступов: пациенты с РПТС/пациенты без РПТС: пациенты с ППТС, развившимися в течение года/пациенты без ППТС, развившихся в течение года; пациенты с ППТС, развившимися в течение пяти лет/пациенты без ППТС, развившихся в течение пяти лет; пациенты с ППТС, развившимися в течение 10 лет/пациенты без ППТС, развившихся в течение 10 лет.

Для подгрупп пациенты с ППТС, развившимися в течение пяти и 10 лет после травмы, мы учитывали кумулятивное число приступов за указанные года, поскольку число случаев развития ППТС позднее первого года после травмы незначительно относительно общей выборки.

Данные подгруппы, в свою очередь, были далее адаптированы в зависимости от объема данных, доступных для каждого из типов анализа. Так, например, подгруппа «Пациенты с РПТС» в контексте генетического анализа составила 224 пациента, а не 229, поскольку для пяти пациентов отсутствовали данные генетического анализа. Подробные клинико-демографические характеристики каждой из подгрупп, исследованных в контексте разных типов анализа обсуждается в разделах, посвященных каждому из различных анализов.

Методы исследования

При включении в исследование проводился подробный сбор анамнеза, осмотр пациента, оценка по ШКГ. Всем пациентам, госпитализированным в острый период, также выполнялись исследования общего анализа крови, коагулограммы, маркеров воспаления и патологических состояний (СРБ, прокальцитонин). Всем пациентам производилось КТ- и/или МРТ-исследование головного мозга. При наличии клинических показаний, пациентам, поступающим в острый период, также производилось установление паренхиматозных датчиков ВЧД и осуществлялся его мониторинг. (n=154). Пациентам производилось ЭЭГ-исследование продолжительностью от 30 минут до 2 часов. Части пациентам (n=22), госпитализированных в остром периоде тяжелой ЧМТ, производился непрерывный длительный ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 24 часов до 72 часов.

Методы нейровизуализации повреждений головного мозга

КТ проводилась всем пациентам при поступлении на томографах Brilliance-6 и LightSpeed-16. При оценке результатов КТ-исследования головного мозга производился учет следующих основных параметров: наличие перелома костей черепа; наличие и степень смещения срединных структур; локализация и тип травматических повреждений тканей головного мозга; наличие внутримозговых и оболочечных кровоизлияний; наличие и выраженность отека головного мозга; оценка вида ушиба головного мозга по классификации В.Н. Корниенко [Корниенко В.Н., 1987]; оценка степени диффузного повреждения мозга по шкале Л.Ф. Маршала [Marshall L.F., 1992].

МРТ проводилась 175 пациентам в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR и градиентного эха (T2*, SWI/SWAN). МРТ-исследование проводилось на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5Т (Signa Excite, GE) и 3,0Т (General Electric Signa HDxt).

Непрерывный электроэнцефалографический мониторинг

Непрерывный ЭЭГ-мониторинг проводился у 22 пациентов с использованием прибора Нейрософт. Электроды располагались согласно международной системе 10–20, обеспечивая качественное охватывание всех ключевых областей коры. Продолжительность каждой сессии непрерывного ЭЭГ мониторинга составляла от 24 часов до 72 часов в зависимости от состояния пациента (при необходимости проведения экстренного хирургического вмешательства или значительной дестабилизации пациента мониторинг прекращался). Частота дискретизации составила от 500 до 10000 Гц. К записи применялись следующие стандартные фильтры: notch фильтр (режектронный фильтр): 50 Гц и гармоники (100 Гц, 150 Гц и т.д); low pass фильтр (низкочастотный фильтр): 300 или 500 Гц в зависимости от качества записи; high pass фильтр (высокочастотный фильтр): 1 Гц.

Методы анализа нейрофизиологических данных

Все записи длительного непрерывного ЭЭГ-мониторинга подверглись предварительному визуальному анализу, для осуществления которого использовалось программное обеспечение EDFbrowser. По итогам предварительного визуального анализа были определены и вырезаны для дальнейшего анализа зоны интереса: фрагменты записей величиной 20 мин, не содержащие грубых артефактов или дефектов записи, темпорально и событийно отражающие каждую запись. В среднем на 24-часовое исследование приходилось 10 фрагментов.

Анализ нейрофизиологических данных производился с помощью программного обеспечения Fieldtrip, платформой для процессинга которого использовалось программное обеспечение Matlab 2021. С помощью Fieldtrip мы производили дополнительную фильтрацию данных в соответствии с параметрами, обозначенными выше. Также с помощью указанного программного обеспечения мы производили анализ с помощью метода независимых компонент (МНК) (протокол fastica) для вычленения ключевых артефактов. Протокол fastica или FastICA популярен благодаря своей вычислительной эффективности и используется для слепого разделения источников. По итогам применения МНК анализа данные повторно оценивались с помощью визуального анализа, после чего производилось мануальное устранение артефактов, неидентифицированных с помощью указанного выше протокола МНК анализа. Очищенные от артефактов фрагменты записей далее подверглись спектральному анализу. Фрагменты записей, содержащие эпилептиформную активность, были проанализированы с помощью программного обеспечения RippleLab, платформой, для процессинга которого использовалось программное обеспечение Matlab 2021.

Определение полиморфизмов генов ADORA-1, IL-1b и APOE

Мы производили выбор ОНП с частотой минорного аллеля не менее 20% на основе данных из базы данных HarMap (Международный проект HarMap) [The International HarMap Project, NCBI] и базы данных ОНП (dbSNP:) [SNP Database, NCBI].

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлись 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с ЭДТА и в дальнейшем замороженные при температуре -80°C до момента проведения тестирования. Выделение ДНК из цельной крови проводилось набором S-сорб (ЗАО Синтол, Россия). Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 мин, затем денатурации при 95°C – 10 сек и отжиг при 60°C – 30 сек в течение 50 циклов. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы СС, СТ и ТТ по ОНП rs10920573 гена ADORA-1 и rs429358 и rs7412 гена ApoE. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы GG, GA и AA по ОНП rs1143634 гена IL-1b. Использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System. Лабораторная работа по генетическому исследованию была выполнена на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (исполнители: Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Буре И.В., Абдуллаев Ш.П.).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения R-statistics (R Core Team (2023). R (4.3.1): A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>) и IBM SPSSstatistics (29.0.1.0). R-statistics преимущественно применялся для анализа ОНП и построения логистических регрессий, IBM SPSSstatistics для дескриптивной части.

В R-statistics были использованы следующие основные библиотеки: ggplot, gmodels, SNPassoc, cmprsk, survminer, survRM2, tableone.

Для анализа данных исследования применялись разнообразные статистические методы. На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных показателей, отклоняющихся от нормального распределения, проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Для нормально распределённых показателей использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий).

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий Хи-квадрата Пирсона, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия Хи-квадрата Пирсона, использовался

точный критерий Фишера. В дополнение к этому, для подтверждения результатов, было рассчитано отношение правдоподобия.

Для выявления прогностической значимости количественных показателей для ППТС использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC кривой и 95% интервал лежали выше значения 0.5. Точка разделения определялась по (The maximum value of the Youden index is 1) максимальному значению индекса Йодена. Анализ выживаемости проводился с помощью логрангового критерия Гехана-Бреслоу. При исследовании показателей, влияющих на развитие ППТС также использован анализ выживаемости. Сравнение выживаемости в группах различных локализаций проводилось с помощью однофакторной регрессии Кокса с определением относительного риска. Для оценки степени ассоциации между категориальными переменными в случаях, где присутствовала статистическая значимость, ОШ. В некоторых случаях для анализа данных применялась логистическая регрессия, что позволило оценить влияние одной или нескольких независимых переменных на вероятность наступления РПТС или ППТС.

Все статистические выводы были основаны на уровне значимости $p < 0,05$. Если p -значение было меньше этого порога, различия или связи считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе осуществлена попытка всесторонней оценки потенциальных предикторов развития РПТС и ПТЭ, принадлежащих к четырем основным категориям или модальностям: клинические, генетические (лабораторные), нейровизуализационные и нейрофизиологические.

Большинство исследований в области ПТЭ сосредоточены на единовременном изучении одной модальности биомаркеров [Burke J., 2021]. Одновременно с этим, учитывая чрезвычайную гетерогенность как тяжелой ЧМТ, так и ПТЭ, мультимодальный подход, вмещающий одновременно факторы нескольких категорий кандидатов-биомаркеров, представляется наиболее оптимальным [Vespa P.M., 2019]. Следует также отметить, что немногочисленные примеры мультимодальных исследований имеют ряд существенных ограничений, так, зачастую, при доступности нескольких модальностей выводы совершаются относительно одной из модальностей в связи с тем, что когорты для изучения различных модальностей также разнятся [Appavu V., 2022; Raymont V., 2010].

В настоящем исследовании выборки также варьировали в зависимости от анализируемых модальностей. Так, чтобы охватить максимальное количество пациентов в рамках одной модальности и использовать доступные данные, были сформированы разные выборки. Например, минимальное различие наблюдалось между выборками для оценки ОНП в контексте РПТС и

клинических биомаркеров РПТС. Это связано с особенностями ведения и течения тяжелой ЧМТ. Такой подход усложняет создание моделей, включающих биомаркеры из нескольких модальностей одновременно. С целью преодоления данной проблемы в ряде случаев мы использовали анализ однофакторной и многофакторной регрессий Кокса, который позволял учитывать кумулятивную встречаемость неблагоприятных событий, наступивших в течение 10 лет.

Клинические биомаркеры

В части оценки клинических биомаркеров мы преимущественно сфокусировались на анализе широкодоступных потенциальных предикторов, таких как оценка по ШКГ, данные ВЧД мониторинга, наличие вдавленных переломов, особенности хирургического лечения.

Широко известно, что степень тяжести травмы головного мозга, которая определяется в том числе с помощью ШКГ, сопряжена с более высоким риском развития ПТЭ, однако в клинической практике, по-прежнему, не принято пороговое значение ШКГ, которое могло бы однозначно служить в качестве одного из факторов для определения пациентов с тяжелой ЧМТ в группу риска по развитию ПТЭ. Вместе с тем, в крупных недавних систематических обзорах и мета-анализах риск-факторов развития ПТЭ ШКГ также не указывается в качестве риск-факторов развития ПТЭ [Mariajoseph F.P., 2022; Xu T., 2017].

Наши данные, которые позволили определить пороговое значение ШКГ, ассоциированное с более высоким риском развития ПТЭ, безусловно нуждаются в валидации, но, тем не менее, служат важной отправной точкой в вопросе более конкретного применения такого простого инструмента как ШКГ для уточнения группы повышенного риска по ПТЭ.

Ассоциация вдавленных переломов с развитием РПТС также хорошо изучена и показана в большом числе работы [Yu X., 2021]. В настоящей работе мы показали, что наличие вдавленных переломов является одним из наиболее «стабильных» предикторов, который прослеживался во всех изученных группах, включая РПТС. Учитывая, что ШКГ, как и наличие вдавленного перелома, могут быть определены в стационаре любого уровня, мы также определили три группы риска в зависимости от наличия вдавленного перелома и величины ШКГ, что также может быть эффективным и доступным инструментом для выявления пациентов, требующих дополнительной настороженности в отношении ПТЭ.

В большинстве работ по изучению риска развития ПТЭ, как правило, рассматривается факт нейрохирургического вмешательства относительно развития РПТС и ПТЭ, однако редко анализируется более подробный нейрохирургический катамнез таких пациентов относительно риска ПТЭ.

В нашей работе мы показали взаимосвязь не только между особенностями нейрохирургического лечения в остром периоде травмы, но и между возможными осложнениями нейрохирургического лечения в контексте ПТЭ, а также развитием гидроцефалии, потребовавшей выполнения ВПШ.

Мы не проводили глубинный анализ клинических особенностей эпилептических приступов, поскольку данная работа уже была проведена во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России на очень высоком уровне О.А. Гриненко под руководством профессора О.С. Зайцева в работе «Клинико-электроэнцефалографический анализ посттравматической эпилепсии» [Гриненко О.А., 2013].

Нейрофизиологические биомаркеры

В рамках нейрофизиологического исследования мы проанализировали более 1000 часов ЭЭГ записей непрерывного ЭЭГ-мониторинга, при этом с учетом плана изучить ВЧО, мы также добивались наиболее оптимального качества записи данных (например, частота дискретизации составляла не менее 500 Гц). Одновременно с этим, несмотря на значительный объем данных, выборка пациентов, которым проводился длительный ЭЭГ-мониторинг, была достаточно малочислена (n=22), что является существенным ограничением нашей работы в части анализа нейрофизиологических паттернов. Тем не менее, такая выборка представлялась достаточной для проверки гипотезы о возможности регистрации ВЧО с помощью скальповой ЭЭГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ в клинических условиях.

ВЧО, впервые обнаруженные на данных полученных у животных, позже зарегистрированные с помощью интракраниальных электродов, в 2006 были зарегистрированы с помощью скальповой ЭЭГ у пациентов с эпилепсией [Крюкова К.К., 2021], также ВЧО были зарегистрированы у пациентов с ПТЭ с помощью МЭГ [Marsh B., 2023], что оправдывает нашу попытку зарегистрировать ВЧО с помощью скальповой ЭЭГ. Более того, согласно протоколу мультицентрового международного проспективного клинического исследования по изучению ПТЭ [Vespa P.M., 2019], ВЧО заявлены как потенциальный биомаркер посттравматического эпилептогенеза.

Мы полагаем, что одной из основных трудностей, связанных с изучением ВЧО на клинических электроэнцефалографических данных, записанных в условиях отделения интенсивной терапии, является высокий уровень зашумления записей, а также чрезвычайная чувствительность ВЧО к пространственному разрешению [Marsh B., 2023]. Вместе с тем ЭЭГ носит крайне сложную стохастическую природу, что часто затрудняет как автоматический, так и визуальный анализ, особенно, когда речь идет о чрезвычайно специфических паттернах [Bhattacharya S., 2023].

Помимо изучения ВЧО в части нейрофизиологического анализа, мы совершили попытку отойти от классического клинического анализа ЭЭГ в пользу количественного анализа, который достаточно редко встречается при анализе ПТЭ как в отечественной, так и в зарубежной литературе, при этом с учетом стремительного развития технологий, безусловно представляется направлением, требующим дополнительного внимания. Так, менее чувствительные (относительно алгоритма обработки данных, используемых нами) протоколы получения данных о спектральной плотности мощности ЭЭГ сигнала уже сегодня широко доступны в клинике, однако чаще всего продолженный ЭЭГ-мониторинг проводится крайне ограниченному числу пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде.

Важно отметить, что наши данные в части повышения спектральной плотности мощности ЭЭГ в диапазоне дельта, соответствуют данным группы М. Пиас, недавно опубликованным в работе по количественной оценке ЭЭГ среди пациентов после среднетяжелой и тяжелой ЧМТ [Pease M., 2023]. Однако в данной статье анализировались только небольшие фрагменты, которые не подвергались анализу диапазона гамма, что, возможно, также связано с качеством записи данных (частота дискретизации не превышала 256 Гц).

Различие соотношения спектральной плотности мощности в диапазоне дельта-гамма соответствует доклиническим данным и некоторым клиническим данным. Так, известно, что эксайтотоксичность играет важную роль в развитии посттравматических судорог, что, в свою очередь, связано с увеличением содержания внеклеточного глутамата после травмы [Dienel G.A., 2014; Jarrahi A., 2020; Sharma S., 2021]. Вероятно, на данном этапе также происходит перевозбуждение ингибиторных интернейронов [Parrish R., 2019; MacMullin P., 2020]. Предположительно эти процессы могут быть связаны с увеличением гамма-активности на ЭЭГ [MacMullin P., 2020]. Наряду с бета активностью, дельта активность – частый паттерн на ЭЭГ пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде, что безусловно, в том числе, связано с влиянием применяемых в данный период времени препаратов. Однако бета-активность в отличии от дельта-активности не показала какой-либо связи между её выраженностью и риском развития ПТЭ как в нашей работе, так и в работе М. Пиас [Pease M., 2022]. Большое количество работ в области эпилептогенеза, показали, что замедление нейрональной активности головного мозга, также как и её ускорение, может быть связано с развитием эпилептогенеза [Staley K.J., 2002; Lin L., инициалы 2018], что также объясняет полученные нами данные в части изменения спектральной плотности мощности в диапазоне дельта-гамма у пациентов, у которых развились ППТС относительно тех, у кого ППТС не развились.

Лабораторные (генетические биомаркеры)

Попытки поиска генетических биомаркеров ПТЭ ведутся на протяжении более 30 лет, однако консенсус в отношении генетических биомаркеров ПТЭ не достигнут. Причины данной проблемы в целом соответствуют общим основным проблемам работы с ПТЭ: гетерогенность как причины (тяжелая ЧМТ), так и её следствия (ПТЭ).

В России нам известно об одной работе по изучению ОНП в контексте ПТЭ – ОНП гена GRIN [Газарян Л.М., 2021].

В зарубежном систематическом обзоре генетических биомаркеров ПТЭ показано, что одними из наиболее перспективных кандидатов являются ОНП гена IL-1b (rs1143634) и ОНП гена A1AR (или ADORA1) (rs10920573) [Cotter D., 2017]. Вместе с тем, в последние годы значительно увеличился интерес к гену ApoE в контексте не только когнитивных нарушений, но и эпилепсии, и ЧМТ [Johnson V.E., 2010; Sabo T., 2000; Lamoureux L., 2021], также в литературе описаны противоречивые данные о роли ОНП гена ApoE в контексте ПТЭ [Giarratana A.O., 2020; Miller M.A., 2010], что требует дополнительных исследований в данном направлении.

Так как ОНП генов ADORA1, ApoE и IL-1b представлялись перспективными кандидатами для изучения в контексте ПТЭ, исходя из доступности реагентов, мы выбрали ранее не исследованные ОНП данных генов с частотой минорного аллеля не менее 20% на основе данных из базы данных HapMap (Международный проект HapMap) [The International HapMap Project, NCBI; [SNP Database, NCBI].

ADORA1 (rs10920573) и IL-1b (rs1143634), а также ОНП гена ApoE (rs7412) не были статистически значимо ассоциированы ни с РПТС, ни с ППТС.

В части ОНП гена ApoE (rs429358) насколько нам известно, мы впервые проанализировали данный ОНП и получили сведения о возможной ассоциации между ОНП гена ApoE (rs429358) и развитием ПТЭ. Интересно, что при предварительном подсчете мы получили сведения о том, что данный ОНП ассоциирован с РПТС [Крюкова К.К., 2023], однако статистически значимая ассоциация между ОНП гена ApoE (rs429358) и РПТС не подтвердилась в настоящем исследовании на более многочисленной выборке.

Отсутствие влияния ОНП rs429358 гена ApoE на развитие РПТС и ППТС в отдаленном периоде пяти и десяти лет может свидетельствовать о том, что развитие РПТС и ППТС в отдаленном периоде, вероятно, связано с иными патологическими механизмами, отличающимися от механизмов, отвечающих за развитие ППТС в течение первого года после травмы.

Нейровизуализационные биомаркеры

В части исследования нейровизуализационных биомаркеров мы сфокусировались на анализе нейроанатомических факторов, а именно локализации и характере очаговых повреждений и оценке

по шкале тяжести повреждения головного мозга по данным КТ (по Маршалу). В соответствии с полученными данными мы установили, что наличие очаговых повреждений с кровоизлиянием в следующих анатомических локализациях связано с повышенным риском развития ПТЭ в течение года после тяжелой ЧМТ: полюс и базальные отделы правой лобной доли, конвекситальная поверхность обеих лобных долей, полюс левой височной доли, левая теменная доля. Мы показали, что наличие очаговых повреждений без кровоизлияния в следующих анатомических локализациях также связано с повышенным риском развития ПТЭ в течение года после ЧМТ: левая гиппокампальная область и затылочные доли. Также было установлено, что кровоизлияния в правой лобной доле, а также левой теменной доле связаны с увеличенным риском развития ПТЭ в течение 10 лет после травмы.

Ранее предпринимались попытки определить взаимосвязь между локализацией травматических очагов и развитием ПТЭ, однако чаще всего анализировались доли без детализации пространственной локации в рамках доли. Наши данные относительно теменной доли и затылочных долей соответствуют недавно опубликованным работам [Akrami H., 2022; Tubi M., 2018]. Заинтересованность лобных долей также ранее уже была показана [Tubi M., 2018], однако, насколько нам известно, впервые показано более конкретное пространственное расположение очаговых повреждений лобных долей, ассоциированных с развитием ПТЭ.

Наши данные относительно взаимосвязи между более высокой оценкой по шкале Л.Ф. Маршала и развитием поздних судорог также соответствует данным литературы [B. Appavu, 2022].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о предикторах ранних посттравматических судорогах и посттравматической эпилепсии является чрезвычайно сложным ввиду своей гетерогенности и многофакторности. Исследование посттравматического эпилептогенеза осложняется исключительным уровнем контаминации как лабораторных, так и инструментальных данных, получаемых у данной группы пациентов. Тем не менее, потребность в наличии надежных предикторов развития посттравматической эпилепсии сохраняется. Более того, определение маркеров посттравматического эпилептогенеза также может сыграть важную роль в изучении симптоматической эпилепсии в целом. Сегодня также уделяется всё больше внимания вопросу изучения молекулярно-генетических маркеров в контексте превентивной медицины [Rytkin E., 2023].

Существующие исследования предлагают большое количество многообещающих и весьма обоснованных гипотез природы посттравматического эпилептогенеза и потенциальных маркеров

развития посттравматической эпилепсии, однако ввиду сложности как получения, так и анализа клинических данных, проверить данные гипотезы зачастую оказывается крайне трудно. Мы видим это, в том числе, на примере наличия значительного числа работ на животных моделях посттравматической эпилепсии, и, при этом, недостаточном количестве клинических работ, посвященных анализу данных больных с острой черепно-мозговой травмой и проверке имеющихся гипотез.

В рамках настоящего исследования мы установили, что наличие очаговых повреждений с кровоизлияниями в следующих анатомических локализациях связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение года после черепно-мозговой травмы: полюс и базальные отделы правой лобной доли, конвекситальная поверхность обеих лобных долей, полюс левой височной доли, левая теменная доля. Мы также показали, что наличие очаговых повреждений без кровоизлияний в следующих анатомических локализациях связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение года после черепно-мозговой травмы: левая гиппокампальная область и затылочные доли. Также было установлено, что кровоизлияния в правой лобной доле и левой теменной доле связаны с увеличенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение 10 лет после травмы.

Показано, что посттравматическая гидроцефалия, требующая установки шунтирующей системы, значимо увеличивает риск развития посттравматической эпилепсии.

Нами также было установлено, что выполнение резекционной трепанации черепа в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, осложненное пролабированием мозга в трепанационный дефект, ассоциировано с повышением риска развития посттравматической эпилепсии.

В попытке проверить имеющиеся гипотезы на примере одновременного изучения данных различных модальностей нами впервые в России осуществлен анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов аполипротеина E, ADORA и IL-6 в контексте взаимосвязи с ранними посттравматическими судорогами и посттравматической эпилепсией, мы также впервые проверили возможность фиксации высокочастотных осцилляций с использованием скальповых электроэнцефалографических данных у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде.

В нашем исследовании мы показали, что аллельные варианты СТ и СС однонуклеотидного полиморфизма гена ApoE (rs429358) ассоциированы с развитием поздних посттравматических судорог в течение одного года после травмы. Мы также показали, что аллельные варианты

однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs429358 и rs7412) и IL-1B (rs114363) не влияют на риск развития ранних посттравматических судорог.

Нами было установлено, что повышенное соотношение спектральной плотности мощности в диапазоне дельта-гамма сопряжено с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии. Одновременно с этим, нам не удалось выявить высокочастотные осцилляции на нашей выборке пациентов, что, вероятнее всего, связано с недостаточной чувствительностью используемого протокола записи электроэнцефалограммы, что, в свою очередь, связано с чрезвычайной контаминацией сигнала в условия отделения нейрореанимации, приводящей к исключительной сложности идентификации высокочастотных осцилляций.

Результаты электроэнцефалографической части нашего исследования, включая разработанный алгоритм обработки данных, также могут быть использованы в качестве пилотных данных при планировании новых проектов, связанных с изучением посттравматического эпилептогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Клиническим предиктором развития ранних и поздних посттравматических судорог является снижение оценки по шкале комы Глазго ниже 6 баллов. Снижение на каждый балл по шкале комы Глазго увеличивает риск развития посттравматической эпилепсии на 31%.

2. Наличие очаговых повреждений с кровоизлияниями в следующих анатомических локализациях связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение года после черепно-мозговой травмы: полюс и базальные отделы правой лобной доли, конвексимальная поверхность левой и правой лобных долей, полюс левой височной доли, левая теменная доля. Наличие очаговых повреждений без кровоизлияний в следующих анатомических локализациях связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение года после черепно-мозговой травмы: левая гиппокампальная область и затылочные доли. Наличие кровоизлияний в правой лобной доле, а также левой теменной доле связано с увеличенным риском развития посттравматической эпилепсии в течение 10 лет после травмы.

3. Наличие посттравматической гидроцефалии, требующей проведения шунтирующих нейрохирургических операций, значительно увеличивает риск развития посттравматической эпилепсии.

4. Выполнение резекционной трепанации черепа в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, осложняющейся пролабированием мозга в трепанационный дефект, ассоциировано с повышением риска развития посттравматической эпилепсии.

5. Наличие аллельных вариантов СС и СТ однонуклеотидного полиморфизма гена аполипопротеина Е (rs429358) способны изменять предрасположенность к развитию поздних посттравматических судорог в течение одного года после травмы.

6. Повышенное соотношение спектральной плотности дельта-гамма электроэнцефалографического сигнала в первую неделю после травмы ассоциировано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии.

7. Текущие технические возможности не позволяют выявить высокочастотные гамма осцилляции посредством скальпового ЭЭГ-мониторинга, выполненного в острый периоды травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травме при наличии декомпрессии, оценки по шкале комы Глазго менее 6 баллов может быть рекомендовано проведение длительного ЭЭГ-мониторинга с осуществлением исследования спектральной плотности мощности ЭЭГ-сигнала для выявления предрасположенности к развитию посттравматической эпилепсии.

2. К пациентам с посттравматической гидроцефалией, требующей нейрохирургической коррекции, следует проявлять повышенную настороженность в отношении возможного развития эпилепсии.

3. Для последующих исследований в области поиска высокочастотных осцилляций у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, вероятно, следует использовать глубинные электроды.

4. Для более качественной обработки данных ЭЭГ, полученных в отделении нейрореанимации, эффективно одновременно использовать наборы функций Fieldtrip и EEGLab.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ранние предиктивные биомаркеры посттравматической эпилепсии / К.К. Крюкова, Е.В. Александрова, О.Н. Воскресенская [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. акад. НН Бурденко. – 2021. – № 5. – С. 110-116. doi: 10.26442/00403660.2023.12.202492. [Web of science, Scopus, PubMed]

2. Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112SArg гена аполипопротеина Е в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог / К.К. Крюкова, Е.В. Александрова, О.Н. Воскресенская [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, №. 12. – С. 1128-1132. – doi: 10.26442/00403660.2023.12.202492 [Web of science, Scopus, PubMed]

3. Seizure development in the acute intrahippocampal epileptic focus / L.Lin, K.Kriukova, A. Bragin [et.al] // Scientific Reports. – 2018 – Vol. 8. – P. e1423 [Web of science, Scopus, PubMed]

Иные публикации:

4. Unsupervised Seizure Detection in EEG Using Long Short Term Memory Network and Clustering / S. Bhattacharya, A. Bennett, C. Alba [et al.] // IEEE 33rd International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP). – IEEE, 2023. – P. 1-6. – doi: 10.1109/MLSP55844.2023.10285945. [Scopus, PubMed].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА - болезнь Альцгеймера	ЗД – затылочная доля
ВД – височная доля	ИДК – измеряемый коэффициент диффузии
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения	КПТЧ – костно-пластическая трепанация
ВЧО - высокочастотные осцилляции	ЛД – левая доля
ВПШ – вентрикуло-перитонеальное шунтирование	МНК – метод независимых компонент
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер	оСДГ – острая субдуральная гематома
ДАП - диффузное аксональное повреждение	оЭДГ – острая эпидуральная гематома
ДИ - доверительный интервал	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВЧД – внутричерепное давление	РПТС - ранние посттравматические судороги
ДТП – дорожно-транспортное происшествие	САК - субарахноидальное кровоизлияние
ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа	ТД – теменная доля
КТ - компьютерная томография	ЧМТ - черепно-мозговая травма
МРТ - магнитно-резонансная томография	ЭЭГ - электроэнцефалограмма
НПТС - немедленные посттравматические судороги	ШКГ -шкала комы Глазго
ОНП - однонуклеотидный полиморфизм	
ОР – отношения рисков	
ОШ - отношение шансов	
ППТС - поздние посттравматические судороги	
ПТЭ - посттравматическая эпилепсия	