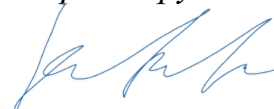


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Крюкова Ксения Константиновна

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

3.1.24. Неврология

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Александрова Евгения Владимировна,

доктор медицинских наук

Евзиков Григорий Юльевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Нейропатофизиологические механизмы развития посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме.....	17
1.2. Роль нейровоспаления в развитии посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме.....	19
1.3. Роль эпигенетической модификации в развитии посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме.....	21
1.4. Лечение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде.....	24
1.4.1. Нейрохирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмой.....	24
1.5. Потенциальные предикторы развития посттравматической эпилепсии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	28
1.5.1. Клинико – демографические предикторы.....	28
1.5.2. Нейровизуализационные предикторы.....	31
1.5.3. Нейрофизиологические предикторы.....	32
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Критерии включения и исключения из исследования.....	39
2.3. Клинико-демографические характеристики пациентов.....	39
2.4. Методы исследования.....	42
2.4.1. Методы нейровизуализации повреждений головного мозга.....	43
2.4.2. Рутинное электроэнцефалографическое исследование.....	43
2.4.3. Непрерывный электроэнцефалографический мониторинг.....	44
2.4.4. Методы анализа нейрофизиологических данных.....	44
2.4.5. Определение полиморфизмов генов ADORA-1, IL-1b и ApoE.....	46
2.4.6. Статистическая обработка данных.....	46

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАННИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СУДОРОГ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	49
3.1. Факторы развития ранних посттравматических судорог.....	49
3.1.1. Описание группы пациентов по изучению ранних посттравматических судорог.....	49
3.1.2. Причины (механизмы) черепно-мозговой травмы.....	50
3.1.3. Характер черепно-мозговой травмы.....	51
3.1.4. Типы черепно-мозговой травмы.....	52
3.1.5. Переломы костей черепа.....	53
3.1.6. Клинические формы травмы мозга.....	54
3.1.7. Показатель шкалы комы Глазго при поступлении.....	55
3.1.8. Показатель внутричерепного давления.....	57
3.1.9. Нейрохирургическое лечение в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.....	58
3.1.10. Клиническая характеристика ранних посттравматических судорог.....	59
3.2. Факторы развития посттравматической эпилепсии в течение одного года после тяжелой черепно-мозговой травмы.....	59
3.2.1. Описание группы пациентов по изучению посттравматических судорог, развившихся в течение года после черепно-мозговой травмы.....	59
3.2.2. Причины (механизмы) черепно-мозговой травмы.....	60
3.2.3. Характер черепно-мозговой травмы.....	61
3.2.4. Типы черепно-мозговой травмы.....	62
3.2.5. Переломы костей черепа.....	63
3.2.6. Клинические формы травмы мозга.....	64
3.2.7. Показатели шкалы комы Глазго при поступлении и минимальной шкалы комы Глазго за время острого периода.....	65
3.2.8. Показатель внутричерепного давления.....	70

3.2.9. Нейрохирургическое лечение в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.....	71
3.2.10. Клиническая характеристика поздних посттравматических судорог, развившихся в течение года после черепно-мозговой травмы.....	72
3.3. Иные клинические наблюдения.....	73
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	75
4.1. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития ранних посттравматических судорог.....	75
4.2. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог в течение одного года после черепно-мозговой травмы.....	79
4.3. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам пяти лет и по итогам 10 лет после черепно-мозговой травмы.....	82
4.3.1. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам пяти лет после черепно-мозговой травмы.....	82
4.3.2. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам 10 лет после черепно-мозговой травмы.....	85
4.4. Анализ регрессии Кокса для поздних посттравматических судорог.....	87
ГЛАВА 5. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	90
ГЛАВА 6. НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	94
6.1. Детальная оценка локализации и характера черепно-мозговой травмы.....	94

6.1.1. Анализ регрессии Кокса для поздних посттравматических судорог и нейроанатомических факторов.....	98
6.2. Оценка по шкале тяжести повреждения головного мозга по данным КТ (по Маршаллу).....	101
6.3. Анализ постоперационных КТ-исследований головного мозга.....	102
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А	137
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	139
ПРИЛОЖЕНИЕ В	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	141

ВВЕДЕНИЕ

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 [1; 2].

Эпилепсия, развивающаяся вследствие ЧМТ, называется посттравматической эпилепсией (ПТЭ) и является результатом прямого или непрямого (вторичного) патологического воздействия на ткани головного мозга, ассоциированного с травмой [3; 4].

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) [5; 6].

Согласно Дженнету и соавторам ПТЭ диагностируется, когда не менее чем через неделю после ЧМТ, возникает не менее двух повторяющихся неспровоцированных судорожных приступа. [7; 8; 9] 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 [10]. 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» [11]. Аналогичное определение предлагается группой исследователей во главе с М. Пиас в недавней публикации [12].

Частота ПТЭ наибольшая среди лиц молодого возраста (15–24 лет), так как они более подвержены травмам головы [13; 14]. ПТЭ составляет 20% симптоматических случаев эпилепсии в общей популяции и 5% всех пациентов с эпилепсией, обратившихся в специализированные центры [5; 15]. 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 [16; 17], при этом существуют работы, указывающие на возможность развития ПТЭ в течение длительного времени вплоть до 30 лет после травмы [18].

ПТЭ значительно отягощает восстановление пациентов, что приводит к ограничению социальной адаптации и снижению качества жизни пациентов [8]. 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 [19].

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 [20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27].

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 [28].

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 влияло ли наличие 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 вентрикуло-перитониальное 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 тяжёлой 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 ППТС. Также выявлено, что ОНП генов ADORA1 (rs10920573), ApoE (rs429358 и rs7412) и IL-1B (rs114363) не влияют на риск развития РПТС.

Впервые доказано, 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. Полученные данные могут быть использованы в будущих исследованиях в рамках Мета-анализа индивидуальных данных участников (IPD анализа). 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, конвексительной 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 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 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 клинико-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 при поступлении (менее 6 баллов).

2. Наличие полушарных очаговых повреждений полюса и базальных отделов правой лобной доли, конвекситальной поверхности обеих лобных долей, полюса левой височной доли с кровоизлиянием; а также левой теменной доли, левой гиппокампальной области и затылочных долей ассоциировано с развитием посттравматической эпилепсии в течение одного года после травмы. Наличие кровоизлияния в правой лобной доле, а также 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.

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.

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.

Публикации по теме диссертации

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.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нейропатофизиологические механизмы развития посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме

ЧМТ запускает многокаскадный механизм, включающий патологические события, развивающиеся в течение времени на молекулярном и клеточном уровнях, объединенных термином, травматическая болезнь мозга, и в ряде случаев приводящих к развитию ПТЭ [2; 29]. При очаговой и диффузной ЧМТ ход и характер патологических событий отличается [30]. Ранее было показано, что у пациентов с тяжелой ЧМТ в большинстве случаев присутствуют одновременно и очаговый, и диффузный характер травмы [31].

Ниже рассматривается общий принцип патологических событий, возникающих при тяжелой ЧМТ. На этапе первичного удара происходит, так называемая немедленная травма, приводящая к деформации тканей в течение нескольких секунд или минут после удара. В этом временном отрезке происходит выброс нейромедиаторов, за которым следует активация ионных каналов. Считается, что НПТС и РПТС возникают как прямой результат эксайтотоксического воздействия, повреждения митохондрий, нейровоспаления и непосредственной травмы тканей [28]. Эксайтотоксичность, развивающаяся после ЧМТ, в первую очередь связана с увеличением содержания внеклеточного глутамата. В условиях нормального функционирования глутамат из внеклеточного пространства поглощается астроцитами и превращается в глутамин, который может использоваться нейронами в качестве альтернативного источника энергии. Возникающий при ЧМТ избыток глутамата во внеклеточном пространстве провоцирует значительный приток в клетку ионов кальция и натрия, что, в свою очередь, ведет к ионному дисбалансу и, как следствие, деполяризации постсинаптической мембраны клетки и стойкому увеличению возбуждающего постсинаптического потенциала [32; 33; 34].

Вторичное повреждение включает в себя несколько физиологических механизмов, связанных с прогрессирующим повреждением [35]. Хроническая активация воспалительных каскадов, оксидативный стресс и отек вызывают накопление свободных радикалов и реактивных форм кислорода. Эти факторы усугубляются нейродегенерацией, дисфункцией митохондрий и продолжительным нарушением гомеостаза. Кроме того, одновременно происходят процессы самовосстановления, включая пластические процессы, такие как структурная ремоделировка аксонов, нейрогенез, глиоз и ангиогенез [36].

Классически эпилептогенез определяется как период времени, в течение которого нормальный мозг функционально изменяется, что приводит к повышенному риску развития немедленных и ранних судорог. В рамках приобретенной эпилепсии исследователи обычно опираются на понятие латентного периода, в течение которого эпилептогенное воздействие (механическое, химическое или иное) запускает ряд изменений и в итоге заканчивается возникновением судорожного синдрома. Однако определенные процессы, такие как молекулярная и клеточная пластичность, воспалительные каскады и нейродегенерация, могут продолжаться бесконечно долго после первого приступа [35; 37] (Рисунок 1). Международная лига борьбы с эпилепсией ILAE пересмотрела определение эпилептогенеза, включив в него модификацию заболевания и концепцию непрерывного прогрессирования эпилепсии. Таким образом, термин «модификация заболевания» имеет два основных компонента: облегчение или предотвращение развития приступов, или «антиэпилептогенез», и модификация сопутствующих коморбидностей, связанных с ПТЭ [38].

Некоторые особенности нейровоспаления, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), эпигенетические изменения, а также иные изменения, приводящие к нарушению процессов нейровозбудимости, считаются основными факторами, оказывающими наибольший вклад в прогрессирование процесса эпилептогенеза [28].



Рисунок 1– (адаптировано из [33]) патофизиологическая основа эпилептогенеза после ЧМТ

1.2. Роль нейровоспаления в развитии посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме

Нейровоспаление – это воспалительный процесс, поражающий нервные ткани и возникающий в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных факторов таких как травма [39; 40]. В результате активации процесса нейровоспаления происходит стимуляция продукции цитокинов и хемокинов, которые также поддерживают процессы клеточного роста. Они включают по крайней мере 40 типов интерлейкинов (IL), которые первоначально считались экспрессируемыми только лейкоцитами, но позже было обнаружено, что они производятся различными типами клеток, в том числе клетками мозга [41]. Цитокины и хемокины активируют микроглию как первичный иммунный ответ в центральной нервной системе (ЦНС).

Постоянная активация микроглии вызывает привлечение периферических иммунных клеток [42], таких как макрофаги и В- и Т-лимфоциты, которые отвечают за врожденный и адаптивный иммунный ответ. Эти иммунные клетки могут попасть в мозг через нарушенный ГЭБ, усиливая защитный механизм и вызывая хроническое воспаление, а возможно, и нейродегенеративные эффекты. Другими клетками, активируемыми во время нейровоспаления, являются астроциты; они тесно связаны со структурой ГЭБ и могут реагировать на сигналы, высвобождаемые поврежденными нейронами или активированной микроглией. Их вклад в восстановление тканей может быть существенным, как в случае образования глиального рубца, который сохраняется для стимулирования аксональной регенерации [39]. Однако продолжительные хронические повреждения могут способствовать активации молекулярных путей, поддерживающих воспалительные свойства клеток, проникающих через ГЭБ, что может привести к неадаптивному ответу, наносящему вред ЦНС [43].

В последние годы были определены общие пути, связывающие эпилепсию с нейровоспалением, начиная с пионерского исследования Годдарда [44; 45]. В моделях эпилепсии у грызунов ключевую роль играют IL-1 β , его рецептор (IL-1R) и антагонист его рецептора (IL-1Ra) [46; 47; 48]. Эпилептогенез также связан с активацией Toll-подобных рецепторов (TLRs) [47]. TLRs отвечают за врожденный иммунный ответ как факторы, предшествующие IL-1 β . Когда патоген попадает в организм, трансмембранные рецепторы, присутствующие на мембране макрофагов и дендритных клеток, распознают его и вызывают локализованное воспаление. Кроме того, различные гиперацетилированные молекулы, такие как белок из группы ядерных негистоновых белков HMG 1 (HMGB) или амфотерин, компонент хроматина, выделяемый во время некроза, способны усиливать активацию TLRs и участвуют в иктогенезе в моделях хронической эпилепсии и у людей. К дополнительным факторам, влияющим на иктогенез, относят также фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β),

циклооксигеназа 2 и тромбоспондин (TSP-1) [48]. Также было установлено, что семейство пентраксинов (PTXs) участвует в иммунном ответе, способствующем развитию эпилепсии. РТХ3 экспрессируется в мозге, где он выделяется несколькими видами белых кровяных клеток в ответ на воспалительные сигналы [49]. Он взаимодействует с внеклеточным матриксом и участвует в перестройке рецепторов АМРА, регулируя возбудимость цепи. Было показано, что активация РТХ3 играет ключевую роль в модели экспериментального аутоиммунного энцефалита у мышей [50; 51]. Усиление воспаления также вызывает эффекты на уровне внеклеточного матрикса, увеличивая уровни окислительно-чувствительной металлопротеиназы MMP-9 при эпилепсии. MMP9 стимулирует рецептор для продуктов передового гликирования (RAGE), приводя к выделению различных цитокинов. Изменения во внеклеточном матриксе могут повлиять на баланс между возбуждением и торможением, а также на синаптическую пластичность [52]. Другой новый механизм, усиливающий нейровоспаление, поддерживается системой ренин-ангиотензин (RAS), которая усиливает активацию иммунной системы; так блокировка этого пути предотвращает развитие нейровоспаления, вызванного лечением липополисахаридами [51; 52].

1.3. Роль эпигенетической модификации в развитии посттравматической эпилепсии при тяжелой черепно-мозговой травме

Различные модели химически и электрически индуцированных судорожных приступов показывают усиление экспрессии генов в связи с реализацией процессов воспаления [46]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эпигенетическая регуляция экспрессии генов может играть ключевую роль в патофизиологии эпилепсии и ЧМТ [53]. Ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), бутират натрия, значительно замедляет процесс киндлинга в модели височной эпилепсии у мышей, если его вводить до электрической стимуляции. Это исследование предполагает, что

соединения, ингибирующие HDAC, могут обладать противосудорожным эффектом и способностью ограничивать процесс эпилептогенеза. Кроме того, вальпроат использовался в качестве противосудорожного препарата на протяжении десятилетий, хотя его ингибирующий эффект на HDAC был неизвестен до 2001 года [54]. Модификация гистонов, возможно, является наиболее широко изучаемой эпигенетической модификацией как в эпилепсии, так и в ЧМТ. Было замечено снижение ацетиляции H4 после введения пилокарпина на локусах промоторов GluR/Gria2, регионе, который кодирует субъединицы рецепторов AMPA и ограничивает проницаемость кальция [55]. Понижение экспрессии GluR/Gria2 связано с гипервозбудимостью и началом эпилептогенеза. В том же исследовании также отмечалась ацетиляция H4 на промоторе BDNF, увеличивающаяся после судорожной активности. Считается, что фосфорилирование H3 способствует ацетиляции белков гистонов, и во многих исследованиях были обнаружены убедительные доказательства фосфорилирования H3 после судорог, вызванных пилокарпином и каиновой кислотой [56]. Увеличенная ацетиляция H3/H4 может быть обнаружена по всему гиппокампу, но особенно заметна в CA3 сегменте [57]. Повышенная активность HDAC приводит к повышенной восприимчивости к судорогам и ПТЭ как в экспериментальных, так и в клинических условиях [28; 58].

Сравнительно недавно ген, ответственный за кодирование белка аполипротеин E (ApoE) стал изучаться в контексте исходов и осложнений ЧМТ, включая ПТЭ.

ApoE, главным образом известен своей ролью в транспорте и метаболизме липидов, а следовательно, и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Существует три основные изоформы ApoE: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Распределение этих изоформ варьируется в популяциях, роль каждой из них также уникальна. Аллель ApoE $\epsilon 4$, в частности, ассоциирована с предрасположенностью к болезни Альцгеймера (БА) [59]. В ходе исследований всего генома (GWAS) было установлено, что наличие аллеля ApoE $\epsilon 4$ или мутации в TREM2 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелиновых клетках 2) связано со значительно более высокими показателями БА у людей [60].

Интересно, что последние данные предполагают, что манипуляция с биологией TREM2 или ApoE также может повлиять на тяжесть патологии мозга и худший неврологический исход после ЧМТ [61]. Например, было показано, что ЧМТ приводит к более серьезным нарушениям памяти и функциональным нарушениям у людей, несущих аллель ApoE ϵ 4, чем у людей, обладающих другими аллелями ApoE [62; 63]. Кроме того, у мышей с трансгенным переизбытком ApoE ϵ 4 также были обнаружены более выраженная патология мозга, нарушение проницаемости ГЭБ и неврологические нарушения после травмы мозга [64].

TREM2 – это рецептор суперсемейства иммуноглобулинов, преимущественно экспрессируемый на миелиновых клетках, включая микроглию, макрофаги и остеобласты. Недавние исследования показали, что TREM2 участвует в удалении остатков дефектных белков и фосфолипидов из ЦНС [65]. Важной особенностью как БА, так и ЧМТ является то, что бета-амилоид ($A\beta$) может накапливаться в бляшках [60], которые, как считается, приводят к худшему неврологическому исходу, если они не устраняются фагоцитами. TREM2 может помочь микроглии и проникающим макрофагам обнаруживать липопротеинсвязанный $A\beta$ в мозге и запускать фагоцитоз и также может участвовать в поддержании выживания этих клеток [66]. Эти активированные клетки могут затем привлекать больше фагоцитов к местам накопления $A\beta$. Последствия этого фагоцитарного ответа остаются неясными, но многие исследования согласны с тем, что дефицит TREM2 в различных расстройствах ЦНС приводит к уменьшению числа фагоцитов, что, вероятно, нарушает очистку остатков [66; 68].

Некоторые исследования утверждают, что изоформы ApoE могут влиять на нейронную возбудимость и нейровоспаление, а также модулировать реакцию организма на противоэпилептические препараты. Так, относительно недавно ApoE стал предметом изучения в контексте ассоциации с эпилепсией [69]. Ранее уже предпринимались попытки осветить ассоциацию между геном ApoE и развитием ПТЭ, Миллер и соавторы [70] не установили статистически достоверной корреляции

между генетической вариацией ApoE и развитием как ранних, так и поздних посттравматических судорог. Другие работы, например исследование Гиарратана и соавторов сообщает о наличии взаимосвязи между ОНП ApoE и худшим исходом после ЧМТ [63]. В литературе не описаны исследования ОНП гена ApoE (rs429358 и rs7412) в контексте ассоциации с ПТЭ.

В 2021 была продемонстрирована связь между экспрессией ApoE ε4 и потенцированием нейрональной тау патологии на доклинических моделях БА [71]. Липпа и соавторы в 2022 году показали ассоциацию между экспрессией ApoE ε4 и увеличенным содержанием сывороточного тау [72].

1.4. Лечение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде

При тяжелой ЧМТ возможна комбинация консервативного и хирургического лечения, при этом в ряде случаев исключительно консервативная терапия представляется достаточной. С учетом специфики настоящей диссертационной работы подробнее будет рассмотрено хирургическое лечение тяжелой ЧМТ в острейшем и остром периодах травмы.

1.4.1. Нейрохирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмой

В соответствии с клиническими рекомендациями по очаговой ЧМТ [10] в зависимости от клинической картины могут быть использованы различные методы хирургического лечения тяжелой ЧМТ, подробнее данная информация отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Различные методы нейрохирургических вмешательств в рамках лечения тяжелой ЧМТ (таблица автора)

Метод хирургического лечения тяжелой ЧМТ	Показания
Декомпрессивная трепанация черепа (ДТЧ)	Медикаментозно рефрактерная внутричерепная гипертензия. ДТЧ может быть рекомендована при удалении острой субдуральной гематомы (ОСГ). ДТЧ в проекции задней черепной ямки с наружным дренированием желудочков мозга рекомендована при повреждениях мозжечка латеральной локализации более 20 см ³ , окклюзионной гидроцефалии, компрессии и латеральной дислокации IV желудочка. При выполнении костно-пластической трепанации черепа (КПТЧ) при ухудшении неврологического статуса после первичной операции/повышении внутричерепного давления (ВЧД) рекомендовано выполнить компьютерную томографию (КТ) головного мозга для решения вопроса о реоперации и выполнении ДТЧ.
Хирургическое удаление острой эпидуральной гематомы (ОЭГ)	Объем ОЭГ > 35 см ³ , толщина ОЭГ > 15 мм, снижение степени бодрствования по ШКГ на ≥ 2 балла, асимметрия зрачков/отсутствие фотореакции и мидриаз, повышение ВЧД > 20 мм рт. ст.
КПТЧ	ОЭГ большого объема > 35 см ³ , толщина ОЭГ > 15 мм, выраженное смещение срединных структур (> 12 мм). Данная операция также может быть использована при удалении ОСГ.
Хирургическое удаление ОСГ	Объем ОСГ > 35 см ³ , толщина ОСГ > 10 мм, смещение срединных структур > 5 мм
Удаление травматических внутричерепных гематом	Объем гематомы > 40 см ³ для лобной доли (15 - 20 см ³ для височной), латеральная дислокация > 5 мм, компрессия базальных цистерн. Рекомендуется дополнять декомпрессивной краниотомией в случаях: объема гематомы более 140 мл,

	значительного повышении ВЧД, снижения уровня сознания менее 6 баллов по ШКГ.
Удаление контузионных очагов	Проводится при значительном масс-эффекте и/или нестабильности неврологического статуса. Может быть дополнено ДТЧ.
Наружное вентрикулярное дренирование ликвора	Рекомендуется в комплексном лечении рефрактерной внутричерепной гипертензии в качестве первичной хирургической опции для её коррекции.

ДТЧ является жизнеспасающей и одной из наиболее часто выполняемых операций при лечении тяжелой ЧМТ. Также авторы клинических рекомендаций подчеркивают, что ДТЧ должна иметь достаточный размер (10 * 15 см).

В соответствии с Национальным руководством по нейрохирургии одной из ошибок нейрохирургической тактики является удаление субдуральной гематомы через небольшой резекционное окно без ушивания твердой мозговой оболочки, что чревато пролабированием вещества головного мозга в костное окно со сдавлением конвекситальных вен, нарушением венозного оттока и увеличением отека мозга [73].

В соответствии с клиническими рекомендациями по хирургическому лечению тяжелой ЧМТ от 2016 года бифронтотемпоральная декомпрессивная трепанация в первые 48 часов после травмы является методом выбора лечения пациентов с диффузным отеком мозга и внутричерепной гипертензией без масс-эффекта, рефрактерных к консервативному лечению [74]. Однако, в соответствии с клиническими рекомендациями 2023 год использование бифронтотемпоральных декомпрессий не рекомендуется [10].

Таким образом, к основным задачам хирургического лечение тяжелой ЧМТ можно отнести следующие: контроль медикаментозно рефрактерной внутричерепной гипертензии/уменьшение внутричерепного давления, снижение выраженности отека головного мозга, удаление гематом и иных очагов, приводящих к сдавлению головного мозга, и, как следствие, предотвращение развития дополнительных вторичных повреждений головного мозга [75].

В соответствии с недавно опубликованной программной статьей по лечению ЧМТ, своевременная эвакуация травматической внутричерепной гематомы у пациентов со снижающимся уровнем сознания может стать жизнеспасающей [76]. Однако существует неопределенность, особенно у пациентов с ОСТ или травматической внутримозговой гематомой, касающаяся показаний и времени хирургического вмешательства. Исследование CENTER-TBI показало, что активная хирургическая стратегия в сравнении с первоначальным консервативным лечением, не была связана со значительно лучшим исходом. Однако некоторым пациентам все еще требовалась отложенная операция. Эти данные свидетельствуют о том, что ранняя эвакуация ОСТ не приводит к лучшему исходу, относительно стратегии, отдающей предпочтение первоначальному консервативному лечению. Также данная программная статья указывает на отсутствие единого мнения относительно конечной пользы декомпрессивной краниотомии.

Однако недавняя публикация в рамках клинического рандомизированного исследования RESCUEicp сообщает, что пациенты, подвергшиеся декомпрессивной краниотомии, продемонстрировали устойчивое снижение смертности через 24 месяца по сравнению с теми, кто получал консервативное лечение. Тем не менее, в группе прооперированных пациентов было больше пациентов в вегетативном состоянии или с тяжелой и умеренной инвалидностью. Несмотря на это, пациенты в хирургической группе со временем чаще демонстрировали улучшение по сравнению с пациентами, которых лечили консервативно. Улучшение состояния в хирургической группе могло быть обусловлено как физиологическими эффектами краниэктомии, так и более частым контактом с медицинскими работниками, включая реабилитационные мероприятия [77].

1.5. Потенциальные предикторы развития посттравматической эпилепсии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

1.5.1. Клинико-демографические предикторы

Ряд ученых оценивают риск развития НПТС и РПТС от 0,4 % до 30 % в зависимости от популяции и дефиниции посттравматических судорог, используемой авторами [2; 5; 78; 79; 80; 81].

В настоящее время известны следующие факторы риска развития РПТС: большая тяжесть ЧМТ (в соответствии с ШКГ); вдавленные переломы костей черепа; проникающая ЧМТ; внутримозговая гематома, требующая эвакуации; субдуральное кровоизлияние; субарахноидальное кровоизлияние; употребление алкоголя в анамнезе; осложненный анамнез; ЧМТ, полученная в результате падения с низкой высоты, а также молодой возраст [82; 83; 84; 85; 86; 87]

При этом наличие НПТС и РПТС ассоциировано с увеличенным риском развития ПТЭ [14; 78]. Также НПТС и РПТС ассоциированы с худшим госпитальным исходом, увеличенным временем нахождения в отделении интенсивной терапии, более длительным периодом поддержания дыхания с помощью аппарата искусственной вентиляции легких, в также с более высоким уровнем смертности [79; 84; 87]. Более подробная информация об известных сегодня клинико-демографических предикторах риска развития РПТС и НПТС отражена в таблице 2.

Таблица 2 – Основные риск-факторы развития РПТС и НПТС, обозначенные в соответствующих систематических обзорах, и мета-анализах (таблица автора)

Первый автор и название публикации	Год публикации	Тип публикации	Основные выводы

Mariajoseph,F.P. et al..Incidence and risk factors of posttraumatic epilepsy following pediatric traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. [89]	2022	Систематический обзор и мета анализ	В детской популяции РПТС ассоциированы с повышенным риском ПТЭ (CIR) of 7.28 (95% ДИ = 1.09–48.4, $p = 0.040$). Диагноз тяжелая ЧМТ ассоциирован с увеличенным риском ПТЭ CIR of 1.81 (95% ДИ = 1.23–2.67, $p < 0.001$), а также наличие внутричерепного кровоизлияния CIR of 1.60 (95% ДИ = 1.06–2.40, $p = 0.024$). Мужской пол и наличие нейрохирургического вмешательства носили статистически незначимую ассоциацию с увеличенным риском развития ПТЭ.
Xu,T. et al., Risk factors for posttraumatic epilepsy:A systematic review and meta-analysis. [88]	2017	Систематический обзор и мета-анализ	Большой риск развития ПТЭ у мужчин, где мужчины на 32% чаще подвержены ПТЭ relative risk [RR] of 1.32.; у пациентов, страдающих алкоголизмом (RR of 2.18); наличие посттравматической амнезии увеличивает риск ПТЭ на 31%, развитие бессознательного состояния сразу после травмы увеличивает риск ПТЭ на 62%, наличие перелома костей черепа, смещение срединных структур головного мозга, субдуральная гематомы, внутричерепное кровоизлияние также ассоциированы с более высоким риском развития ПТЭ (RRs 1.46 to 2.65).

В недавней крупной обзорной публикации Казис и соавторы приводят следующую таблицу с наиболее важными известными сегодня риск-факторами развития ПТЭ, ниже в таблице 3 мы приводим адаптацию данной таблицы [89].

Таблица 3 – Риск-факторы развития ПТЭ, адаптировано из Казис 2024 [89]

Исследование (автор)	Ключевые риск-факторы	Ссылки
Khalili et al.	Более высокий балл по шкале исходов Глазго (ШИГ) при выписке, вдавленный перелом черепа, эпидуральная гематома, субдуральная гематома.	90
Manninen et al.	Острые и подострые нейропатологические изменения, данные МРТ с T2-взвешиванием.	91
Missault et al.	Подострое нейровоспаление, микроструктурные изменения	92
Yu et al.	Мужской пол, возраст при ЧМТ, тип приступа, латентность	93
Liu et al.	Тип, локализация и тяжесть травмы	94
Laing et al.	Субдуральное кровоизлияние, младший возраст, ЧМТ от падения с небольшой высоты, более высокий индекс коморбидности Чарльсона, субарахноидальное кровоизлияние (САК)	84
Gupta et al.	Аномалии за пределами поражений T2/FLAIR, сниженное отношение фракционной анизотропии (FA), увеличенное среднее отношение диффузии (MD).	95

Крылов и соавторы показали, что билатеральное повреждение связано с развитием РПТС, авторы также установили наличие достоверной связи между злоупотреблением алкоголем, наличием субдуральной гематомы и проникающей ЧМТ и развитием ППТС, следует также отметить, что в данном исследовании не было установлено взаимосвязи между полом и развитием посттравматических приступов [96].

В настоящее время объем литературы, посвященной изучению хирургических вмешательств, выполняемых в острый период ЧМТ, в контексте ПТЭ крайне ограничен. Большинство исследований, посвященных изучению исходов в зависимости от различных тактик лечения тяжелой ЧМТ редко обсуждают такие осложнения как ПТЭ.

Большинство работ, упоминающих хирургический анамнез, как правило проводят корреляцию между наличием хирургического анамнеза и возникновением

РПТС или ППТС. Так, например, недавнее исследование сообщает об увеличенном риске РПТС при наличии хирургического лечения ЧМТ в острейшем и остром периоде травмы, не уточняя, однако какие именно операции выполнялись пациентам [97]. В ряде других работ также была показана взаимосвязь между наличием хирургического лечения тяжелой ЧМТ и развитием РПТС или ППТС, однако виды операции не рассматривались [84; 98].

1.5.2. Нейровизуализационные предикторы

В настоящее время известно ряд кандидатов, которые могут выполнять роль нейровизуализационных биомаркеров, однако, валидированные нейровизуализационные биомаркеры развития ПТЭ, активно используемые с прогностической целью в клинике, отсутствуют.

Острый посттравматический отек, идентифицированный с помощью МРТ, ассоциирован с большей тяжестью травмы, а также с более высокой вероятностью развития ПТЭ. При ЧМТ развивается отек головного мозга за счет разных механизмов: вазогенного, цитотоксического, повышения ВЧД, нарушения ГЭБ, нарушения клиренса межклеточной жидкости, влияния тромбина, влияния гемоксигеназы, активации микроглии, лейкоцитарной инфильтрации и т.д. Паттерны визуализации посттравматического отека включают усиление сигнала T2, сначала уменьшение (цитотоксическое), а затем увеличение (вазогенное) измеряемого коэффициента диффузии (ИДК), смещение средней линии, отек коры и отек гиппокампа. Подъем указанных выше изменений, как правило, наблюдаются через 2–3 дня после экспериментальной тяжелой ЧМТ. Острое увеличение диффузности через 72 часа после травмы и подострый отек после травмы через 1 неделю негативно коррелируют со средней продолжительностью эпилептического приступа при иницировании пентилентетразолом через 3 месяца [24]. Уменьшение ИДК гиппокампа, указывающее на цитотоксический отек, через 3 часа после латеральной

жидкостной перкуSSIONной модели ЧМТ, коррелировало с восприимчивостью к приступам и прорастанием моховых волокон через 1 год [99]. Клинически смещение средней линии при МРТ из-за отека мозга считается значительным фактором риска развития ПТЭ [23; 88].

У пациентов с ПТЭ наличие кортикальных или субкортикальных поражений, выявляемое в режиме T2 через 1 год после травмы, было связано с повышенным риском развития эпилепсии с отношением шансов (ОШ) 3,3, $n = 104$ [100]. Известно также, что тяжесть и тип травмы (проникающая, кровоизлияние) коррелируют с частотой ПТЭ [101], связь с размером или расположением поражения выяснена не полностью. В крысиной модели ПТЭ было показано, что размер поражения и его каудальное распространение коррелируют с эпилептогенностью: чем больше повреждение распространяется каудально, тем выше количество пиков и количество эпилептиформных паттернов в тесте на порог судорог через 12 месяцев после ЧМТ [102]. Повреждение парагиппокампальных корковых областей, в частности (энторинальная, периринальная и постринальная кора), было связано с более низким порогом судорог.

Недавнее исследование по изучению повреждения функциональных зон неокортекса в остром периоде ЧМТ на животной модели показало, что вариабельность НПТС, развивающимся после нанесения травмы, нельзя объяснить только вовлечением определенных областей неокортекса [103].

1.5.3. Нейрофизиологические предикторы

В настоящее время отсутствуют валидированные и общепринятые ЭЭГ предикторы развития ПТЭ. В последнее время на животных моделях ПТЭ изучались патологические ВЧО, представляющие собой кратковременные быстрые колебания локальных полевых потенциалов, наблюдающиеся в зоне инициации эпилепсии [104]. В 2004 г. А. Брагин и соавторы в эксперименте на крысах впервые обнаружили

устойчивую корреляцию между скоростью выявления высокочастотных осцилляций и увеличенным количеством спонтанных судорог, а также сниженным латентным периодом между инъекцией каиновой кислоты (провокация судорог в моделировании эпилепсии) и выявлением судорожных приступов. При этом установлены несколько типов высокочастотных осцилляций: 1) с частотой 100—200 Гц; 2) с частотой 200—500 Гц [105]. Следует отметить, что оба типа считаются патологическими ввиду потенциальной эпилептогенности. В 2006 г. впервые при использовании макроэлектродов зарегистрированы рHFOs у пациентов с фокальной эпилепсией. Исследование показало, что ВЧО, зафиксированные с помощью глубинных макроэлектродов, отражают парциальную синхронизацию очень локальных осцилляций, схожих с ранее изученными с помощью микроэлектродов и являющихся результатом деполяризации небольших взаимосвязанных нейронных ансамблей. Локализованные ВЧО, возникающие в различных анатомических областях и при различных патологических состояниях, предположительно указывают на общность ряда этиологий эпилепсии [105; 106]. В свете настоящей работы следует отдельно подчеркнуть замечание авторов о потенциальной роли ВЧО как признака эпилептогенности тканей в механизмах развития эпилепсии. Быстрые пульсации и другие ВЧО, регистрируемые в неокортексе, могут идентифицировать потенциально эпилептогенные участки головного мозга [105]. Локализация патологических ВЧО на ЭЭГ чаще всего соответствует локализации эпилептического очага. По данным ЭЭГ, патологические ВЧО регистрируются в областях головного мозга, где впоследствии инициируется эпилептический очаг [107; 108]. Большая часть публикаций по изучению патологических ВЧО в качестве потенциального биомаркера развития ПТЭ выполнена на животных. При этом установлено, что патологические ВЧО регистрируются у животных до развития клинических судорог и, таким образом, могут рассматриваться как биомаркер ранних стадий эпилептогенеза. У животных с эпилептическими судорогами всегда присутствовали патологические ВЧО по данным интракраниальной ЭЭГ, при этом у крыс, у которых не развивалась эпилепсия, рHFOs

не зарегистрированы [109; 110]. Впервые это показано на модели повреждения гиппокампа каиновой кислотой [110]. Позднее с помощью жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ, воспроизведенной на крысах, также зафиксировано появление патологических ВЧО через 2 недели после нанесения травмы. Данные осцилляции сразу после травмы регистрировались в зоне около очага поражения, позднее распространяясь на другие области мозга [104; 111].

Помимо ВЧО после ЧМТ также наблюдаются ультрамедленные осцилляции (УМО) [112; 113]. УМО представляют собой осцилляции с частотой менее 0,1 Гц [114].

В 2023 году группа М. Баженова впервые показала ВЧО на клинических данных, однако ученые использовали результаты магнитной энцефалографии (МЭГ), а не классической ЭЭГ [115]. Также группа изучила УМО и вспышки дельта активности, которые ранее уже изучались в контексте ПТЭ [116; 117]. В данное исследования были включены 26 пациентов с легкой ЧМТ, получившие ЧМТ в рамках боевых действий, и 19 здоровых добровольцев, также учувствовавших в военных действиях, но не имеющих ЧМТ в анамнезе. Следует отметить, что исследование проводилось не в острый период травмы. Исследователи показали, что существование осцилляций калия необходимо для возникновения УМО, но уровень калия (низкий или высокий) вызывал изменения только в широкополосной мощности. Высокий уровень калия вызывал большее количество ОВЧ и мог сужать распределение пиковых значений гамма (внутри ОВЧ), но не существенно сдвигать его за пределы диапазона, установленного в исходной травматической сети. Однако сила синаптических весов была связана исключительно с изменениями мощности в интер- и внутри-ОВЧ диапазонах; увеличение синаптических весов дополнительно увеличивало распределение пиковой гаммы. На самом высоком уровне синаптических весов средняя пиковая частота сдвигалась почти до 60 Гц, и некоторые клетки достигали пиковых частот вплоть до 100 Гц. ОВЧ варьировались в пространственно-временном паттерне — некоторые оставались локально

синхронизированными, в то время как другие распространялись по всей зоне повреждения. Важно отметить, что плотность ОВЧ увеличивалась непосредственно перед началом спонтанных иктальных событий, напоминающих классические судорожные разряды [115].

Согласно протоколу мультицентрового международного проспективного клинического исследования по изучению ПТЭ EpiBiosRX [118], ВЧО заявлены как потенциальный биомаркер эпилептогенеза, однако по состоянию на апрель 2024 г. исследование ещё продолжается и результаты по изучению ВЧО на клинических данных не опубликованы.

Вероятно одной из 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 [115].

В 2016 г. группа профессора А. Брагина в ходе серии экспериментов на животных моделях ПТЭ выявила новый паттерн ЭЭГ активности, включающий серии дугообразных ритмичных спайков (частотный диапазон 10—16 Гц) с патологическими ВЧО (80—300 Гц), наслаивающихся на каждый спайк, назвав данное явление «повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки» (Repetitive HFOs and spikes (rHFOS))[104]. Рэйд и соавторы обнаружили повторяющиеся ВЧО и спайки у 61% животных с жидкостно-перкуSSIONной ЧМТ и только у 14% животных из группы контроля. Следует также отметить, что они встречались значительно чаще у животных с тяжелой ЧМТ, нежели с ЧМТ средней степени тяжести. По результатам данного исследования, у 71% животных с судорожными проявлениями подтверждено наличие повторяющихся ВЧО и спайков [119]. Паттерн ВЧО и спайки является многообещающим кандидатом в биомаркеры ПТЭ и может рассматриваться как новый феномен, отражающий трансформацию нормальных веретен сна синусоидальной формы в аркуатный паттерн со спайковым компонентом [119].

Следует также отметить, что возникновение данного паттерна может быть связано с таламокортикальными нарушениями, ассоциированными с ЧМТ [120].

Веретена сна характеризуются частотой 11—16 Гц и длятся порядка 0,5 с, в норме наблюдаются во второй стадии Non-REM сна [121]. Генерация веретен сна связана с реципрокным взаимодействием ГАМКергических нейронов в ретикулярных ядрах таламуса. Андрае и соавторы в ходе исследования с использованием жидкостноперкуSSIONной модели ЧМТ показали, что 92% судорог регистрировались во время перехода из 3-й фазы сна в стадию REM-сна. При этом у животных с эпилепсией отмечались статистически значимо более короткие и медленные веретена сна во время перехода из 3-й фазы сна в фазу сна быстрых движений глаз, чем у животных без эпилепсии [20; 122]. В 2016 г. в ходе схожей экспериментальной работы установлено, что у животных с ЧМТ по сравнению с контрольной группой на 5, 10 и 14-е сутки после травмы средняя частота веретен сна была значительно выше, причем статистически значимое количество веретен сна имело продолжительность >1,5 сек [119]. Таким образом, структурная реорганизация кортикоталамических путей и нейрональные нарушения способны изменять нормальные веретена сна, что может выражаться в виде уменьшения продолжительности и доминантной частоты во время перехода из 3-й фазы сна в фазу сна быстрых движений глаз. Данные изменения могут быть зафиксированы с помощью скальповой ЭЭГ и являться потенциальным неинвазивным биомаркером развития ПТЭ [111].

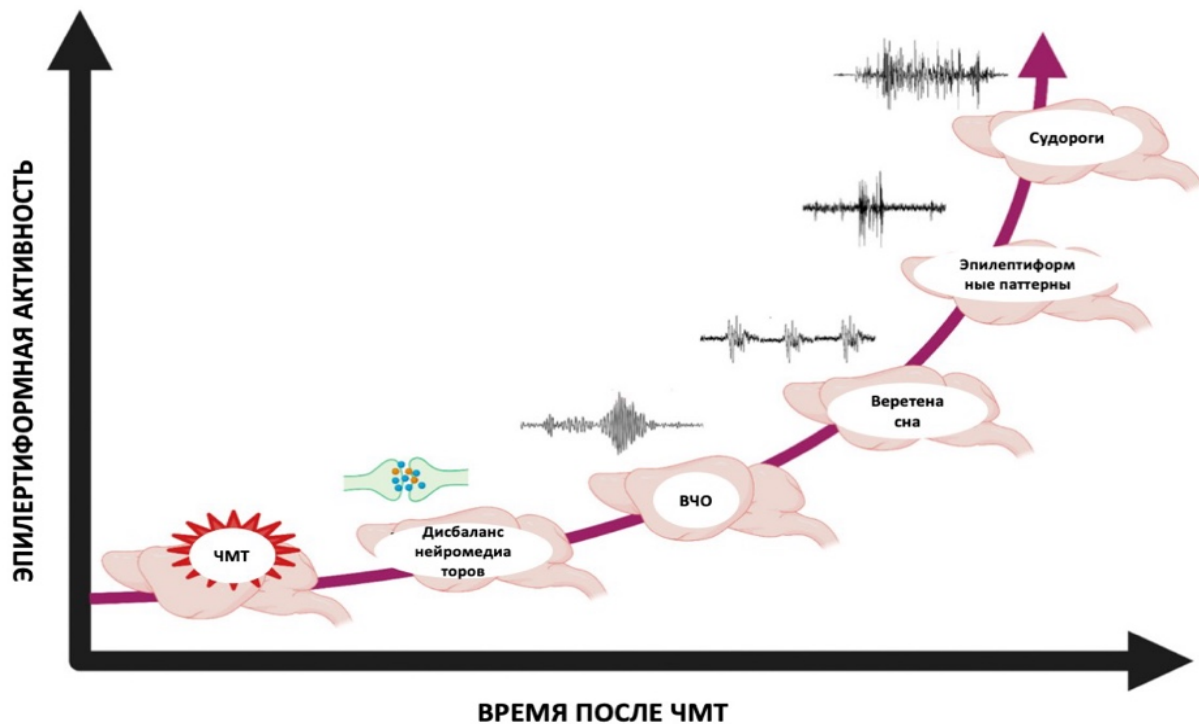


Рисунок 2 – Развитие эпилептогенеза после ЧМТ на примере мозга крысы (адаптировано из [28])

Заключение

Таким образом, обзор имеющейся литературы показал значительный интерес к вопросам поиска предикторов развития ПТЭ, а также глубинному изучению посттравматического эпилептогенеза. На сегодня достаточно хорошо изучены факторы риска развития ПТЭ, однако в литературе отсутствуют данные о клинико-инструментальных маркерах, которые могли бы применяться на практике в клинике. Наименьшее количество данных в настоящее время зафиксировано в области изучения электрофизиологических предикторов развития ПТЭ. Больше число исследований, по-прежнему, сфокусированы на использовании методов нейровизуализации (Track TBI study), и только в одном крупном современном исследовании анализируются одновременно молекулярные, нейрофизиологические и нейровизуализационные биомаркеры (EpiBiosRx).

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективный анализ проспективного наблюдательного исследования, которое проводилось в несколько этапов:

1. Отбор пациентов.
2. Сбор клинических данных.
3. Проведение КТ- и /или МРТ-исследования.
4. Осуществление ЭЭГ-мониторинга от 30 минут до 2 часов. Части 10 % пациентов (10%), госпитализированным в остром периоде тяжелой ЧМТ, производился непрерывный длительный ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 24 часов до 72 часов.
5. Получение информированного добровольного согласия и забор венозной крови для проведения генетического исследования и проведение длительного ЭЭГ-мониторинга.
6. Сбор катамнеза пациентов от 2–10 лет.
7. 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.

Исследование отвечает положениям руководства «Прозрачная отчетность о многофакторной предсказательной модели для индивидуального прогнозирования или диагностики (TRIPOD)».

2.2. Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины старше 14 лет.
2. 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.
3. 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 [10].

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст младше 14 лет и старше 85 лет.
2. Диагноз эпилепсия, установленный до получения ЧМТ.
3. Отказ/невозможность подписания добровольного информирования согласия.
4. Беременность.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Смерть пациента в течение первой недели после включения в исследование.
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.3. 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 Оттмана [123] (приложение А). В соответствии с протоколом крупного мультицентрового исследования ПТЭ EpiBios4Rx, обладающим дизайном схожим с нашим исследованием, опросник Оттмана производился на 30-й, 90-й, 180-й, 365-й и 730-й дни после травмы [118]. Учитывая, что длительность наблюдения значительной части пациентов в нашем исследовании преобладала 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 Оттмана 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:

1. Пациенты с РПТС/пациенты без РПТС.
2. Пациенты с ППТС, развившимися в течение года/пациенты без ППТС, развившихся в течение года.
3. Пациенты с ППТС, развившимися в течение пяти лет/пациенты без ППТС, развившихся в течение пяти лет.

4. Пациенты с РПТС, развившимися в течение 10 лет/пациенты без РПТС, развившихся в течение 10 лет.

Для подгрупп пациенты с РПТС, развившимися в течение пяти и 10 лет после травмы, мы учитывали кумулятивное число приступов за указанные года, поскольку число случаев развития РПТС 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. Распределение пациентов в зависимости от впервые возникших эпилептических приступов и кумулятивной частоты приступов в разные периоды времени после травмы отражены на рисунках 3 и 4 соответственно.

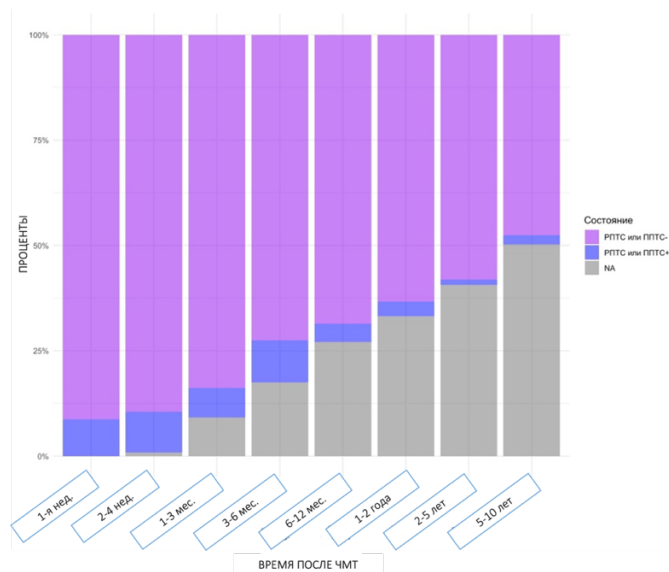


Рисунок 3 – Распределение впервые возникших приступов в различные временные периоды после ЧМТ

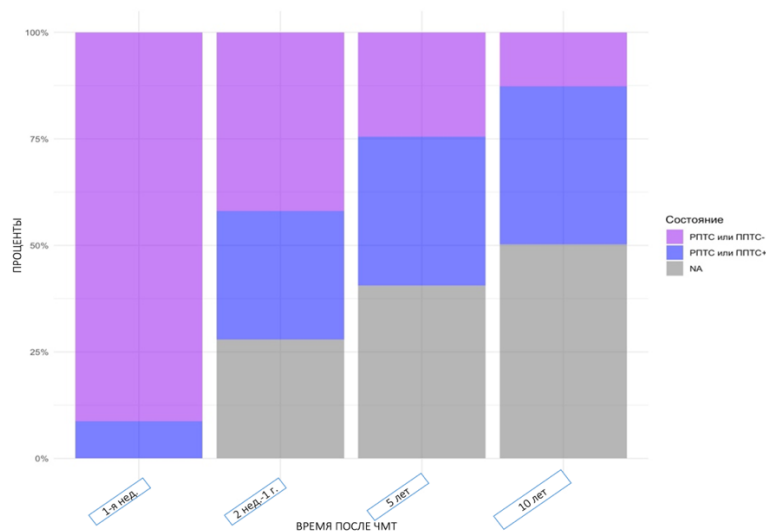


Рисунок 4 – Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от кумулятивной частоты ППТС с учетом группы с РПТС

2.4. Методы исследования

При включении в исследование проводился подробный сбор анамнеза, осмотр пациента, оценка по ШКГ (приложение Г). 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 пациентов (n=22), госпитализированных в остром периоде тяжелой ЧМТ, производился непрерывный длительный ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 24 часов до 72 часов.

2.4.1. 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 Корниенко (Приложение Б).

- оценка степени диффузного повреждения мозга по шкале Маршала (Marshall, 1992) (Приложение В)

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 1,5T (Signa Excite, GE) и 3,0T (General Electric Signa HDxt).

2.4.2. Рутинное электроэнцефалографическое исследование

Стандартное ЭЭГ-исследование проводилось с использованием прибора Нейрософт. Электроды располагались согласно международной системе 10–20, обеспечивая качественное охватывание всех ключевых областей коры. Продолжительность каждой сессии ЭЭГ составляла от 30 минут до 2 часов в зависимости от клинических показаний, в течение этого времени пациенты

находились в спокойном состоянии, с закрытыми глазами. Частота дискретизации составила 256 Гц. К записи применялись следующие стандартные фильтры:

Notch фильтр (режектронный фильтр): 50 Гц;

Low pass фильтр (низкочастотный фильтр): 80 Гц;

High pass фильтр (высокочастотный фильтр): 1 Гц.

Анализ результатов рутинного ЭЭГ-исследования производился двумя экспертами, включая к.м.н. врача-нейрофизиолога.

2.4.3. 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.

2.4.4. 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 отражающими 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 в разделе 2.7. 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. Следует также отметить, что предварительно производилось тестирование других доступных протоколов МНК, однако протокол fastica показал наилучшую эффективность при работе с нашими данными.

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. Данное программное обеспечение позволяет в полуавтоматическом формате выявлять высокочастотные осцилляции. Все выявленные события были рутинно проанализированы двумя независимыми экспертами по высокочастотным осцилляциям.

2.4.5. 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 НарМар (Международный проект НарМар) [124] и базы данных ОНП (dbSNP:) [125].

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 CC, CT и TT 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.).

2.4.6. Статистическая обработка данных

С помощью программы MS Excel проводился набор базы данных пациентов.

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)

производился статистический анализ. R-statics 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.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАННИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СУДОРОГ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

3.1. Факторы развития ранних посттравматических судорог

3.1.1. Описание группы пациентов по изучению ранних посттравматических судорог

Общая группа пациентов по изучению РПТС составила 229 человек, у 20 пациентов (8,7%) развились РПТС. Таким образом, общая подгруппа по изучению РПТС (**n=229**) была разделена на подгруппу пациентов без РПТС (**n=209**; 91,3%) и подгруппу пациентов с РПТС (**n=20**; 8,7%).

Большинство пациентов в подгруппе без РПТС – мужчины (n=164; 78,5%), подгруппа с РПТС также в первую очередь представлена мужчинами (n=15; 75,0%). В данных подгруппах пол не представляется фактором, значимо влияющим на развитие РПТС ($p=0,72$).

Средний возраст пациентов из подгруппы без РПТС составил $33,3 \pm 13,0$ лет, средний возраст пациентов из подгруппы с РПТС составил $35,2 \pm 19,1$ лет. В результате проведения независимого t-теста было установлено, что значимой разницы в среднем возрасте между группами пациентов с судорогами и без судорог в первую неделю после ЧМТ не обнаружено. Тест Левене показал, что дисперсии возраста в группах не равны ($p < 0,05$), однако t-тест для равенства средних не выявил статистической значимости ($p > 0,05$).

Среди пациентов без РПТС (n=209) у 182 пациентов (87,1%) была диагностирована тяжелая ЧМТ и у 27 пациентов (12,9%) – ЧМТ средней степени тяжести. У всех пациентов с РПТС была диагностирована тяжелая ЧМТ. Тест отношения правдоподобия показал статистически значимую связь между тяжестью

ЧМТ и возникновением судорог в первую неделю после травмы ($p=0,02$). Однако данный результат не нашёл подтверждения в тесте Хи-квадрата Пирсона ($p=0,09$) и точном тесте Фишера ($p=0,14$ для двустороннего теста). Несоответствие результатов в данном случае вероятнее всего связано с размером выборки.

Таким образом, в данной выборке пациентов пол, возраст, а также тяжесть ЧМТ не влияли на риск развития РПТС.

3.1.2. Причины (механизмы) черепно-мозговой травмы

Большинство пациентов из группы по изучению РПТС получили травму в результате дорожно-транспортного происшествия (ДТП) ($n=139$; 60,1%) из них у 11 пациентов (7,9%) развились РПТС; 39 пациентов (17,0%) получили травму в результате падения, из них у 4 пациентов (10,3%) развились судороги; 28 пациентов (12,2 %) получили травму в быту, из них у 2 пациентов (7,1%) развились судороги; 23 пациента (10,0%) получили травму в результате иных причин, включая неуточненные причины, минно-взрывные и огнестрельные ранения. Статистически значимых различий между причиной получения травмы и развитием РПТС выявлено не было ($p=0.84$). ДТП в качестве причины ЧМТ преобладало в обеих подгруппах по изучению РПТС (таблица 4, рисунок 5).

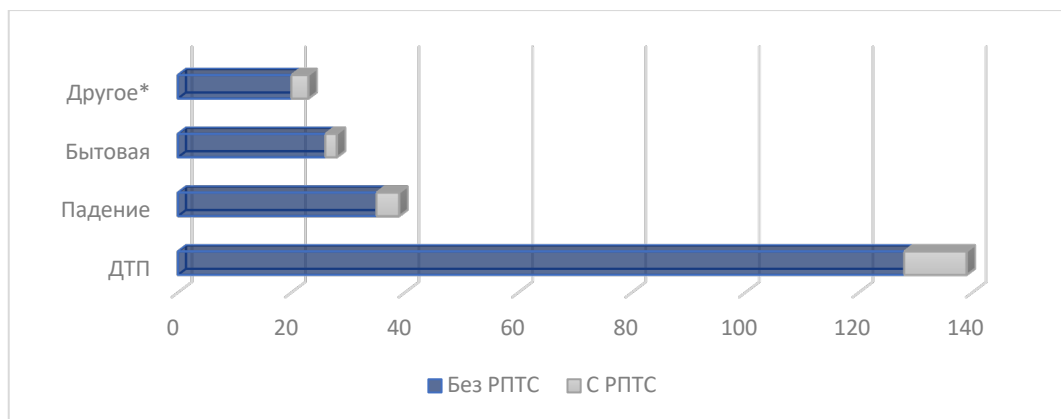


Рисунок 5 – Механизм ЧМТ у пациентов с и без РПТС

Таблица 4 – Оценка наличия взаимосвязи между причиной ЧМТ и развитием РПТС

Причина развития ЧМТ	Без РПТС n /%	С РПТС n/%	Значение p
ДТП	128/61,2	11/55,0	0,84
Падение	35/16,7	4/20,0	
Бытовая	26/12,4	2/10,0	
Другое*	20/9,6	3/15,0	

Примечание – * причина травмы «Другое» включает следующие причины: минно-взрывная травма, огнестрельное ранение, а также неуточненные причины травмы

Таким образом, механизм ЧМТ не влиял на риск развития РПТС, однако ДТП явилось наиболее частой причиной наступления ЧМТ.

3.1.3. Характер черепно-мозговой травмы

У большинства пациентов была диагностирована закрытая ЧМТ (n=133; 58,1%), у 12 (9%) из них развились РПТС; открытая проникающая травма была зарегистрирована у 68 пациентов (29,7%), из них у 7 человек (10,3%) развились РПТС. Подробнее структура ЧМТ в зависимости от характера травмы представлена в таблице 5 и на рисунке 6.

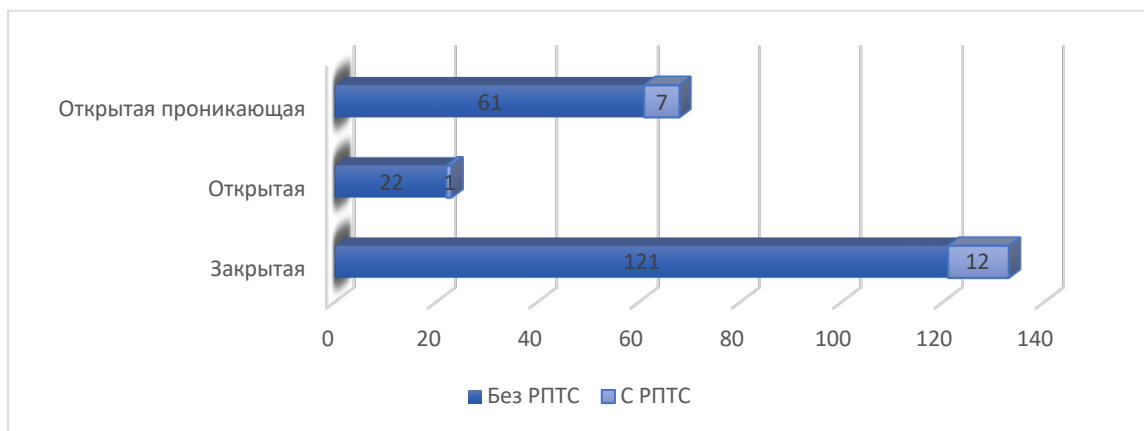


Рисунок 6 – Характер ЧМТ у пациентов без и с РПТС

Таблица 5 – Оценка наличия взаимосвязи между характером ЧМТ и развитием РПТС

Характер ЧМТ	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	Значение p
Закрытая	121/59,3	12/60,0	0,69
Открытая	22/10,8	1/5,0	
Открытая проникающая	61/29,9	7/35,0	

3.1.4. Типы черепно-мозговой травмы

Среди пациентов с изолированной травмой (n=63; 27,5%) РПТС развились у 6 пациентов, что составляет 30% от общего числа пациентов с эпилептическими приступами. Среди пациентов с сочетанной травмой лица (n=53; 23,1%) у 6 развились РПТС, что также составляет 30% от всех случаев РПТС. Полное отсутствие РПТС наблюдалось, например, среди пациентов с комбинацией сочетанной лицевой травмы и сочетанной паренхиматозной травмы (n=14; 6,1%). При сочетании скелетных и паренхиматозных травм (n=24; 10,5%) РПТС зарегистрированы у одного пациента (4,2%). Статистически значимой связи между типом травмы и наличием РПТС обнаружено не было (p=0,69) (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка наличия взаимосвязи между типом ЧМТ и развитием РПТС

Тип ЧМТ	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	Значение p
Изолированная	57/27,3	6/30,0	0,69
Сочетанная лицевая	47/22,5	6/30,0	
Сочетанная скелетная	50/23,9	5/25,0	
Сочетанная паренхиматозная	8/3,8	1/5,0	
Сочетанная лицевая и сочетанная паренхиматозная	14/6,7	0/0	
Иные вариации сочетанной травмы	33/15,8	2/10,0	

3.1.5. Переломы костей черепа

Проведен анализ влияния переломов костей черепа на риск развития РПТС. Переломы костей черепа зафиксированы у 163 пациентов (71,2%), из них у 15 пациентов (9,2%) развились РПТС. Статистически значимой связи между наличием переломов костей черепа и развитием РПТС не установлено: значения p по результатам теста Хи-квадрата Пирсона и точного теста Фишера составили 0,69 и 0,80 соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Развитие РПТС в зависимости от наличия перелома костей черепа

Наличие перелома костей черепа	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	Значение- p
Перелом костей черепа присутствовал	61/29,2	5/25,0	0,80
Перелом костей черепа отсутствовал	148/70,8	15/75,0	

Среди пациентов с переломом костей черепа у 40 пациентов (24,5%) наблюдались вдавленные переломы, у 8 (20%) из них развились РПТС. Тест Хи-квадрата Пирсона и точный тест Фишера показали статистическую значимую корреляцию между наличием вдавленного перелома и развитием РПТС ($p=0,006$ и $p=0,012$ соответственно) (таблица 8).

Таблица 8 – Развитие РПТС в зависимости от наличия вдавленного перелома

Наличие вдавленного перелома	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	Значение- p
Вдавленный перелом присутствовал	32/15,5	8/40,0	0,006
Вдавленный перелом отсутствовал	175/84,5	12/60,0	

Таким образом, наличие переломов костей черепа (включая и вдавленные, и не вдавленные переломы одновременно) не влияет на риск развития РПТС, однако наличие вдавленных переломов является весомым фактором развития РПТС.

3.1.6. Клинические формы травмы мозга

Оценка клинической формы ЧМТ включала следующие параметры: очаговый ушиб головного мозга, диффузное аксональное повреждение (ДАП), сдавление головного мозга. Среди пациентов с ДАП 53 пациента (23,1%) не имели РПТС, и 4 испытали судороги в течение недели после травмы, что составляет 20% от всех случаев РПТС. При наличии сдавления головного мозга ($n=33$; 14,4%) РПТС развились у 2 пациентов, что составляет 10% от всех случаев РПТС. В случаях сочетанных клинических форм травмы головного мозга, например ДАП и сдавление головного мозга, частота РПТС варьировала, с наибольшим процентом (35%) у пациентов с сочетанием ДАП и очагового ушиба. Статистически значимой связи между конкретной клинической формой травмы головного мозга и наличием РПТС установлено не было ($p>0.05$). В таблице 9 показано распределение комбинации клинических форм травмы головного мозга у пациентов с РПТС и без них.

Важно отметить, что среди пациентов, у которых присутствовал ДАП ($n=140$; 61,1%), включая изолированный ДАП ($n=57$; 24,9%), комбинацию ДАП и очагового ушиба ($n=65$; 28,4%), комбинацию ДАП и сдавления головного мозга ($n=20$; 8,7%) у 13 пациентов развились РПТС, что составляет 65% от всех случаях РПТС, однако при разделении пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ДАП, включая ДАП в комбинации с другими клиническими формами, статистически значимой ассоциации также не установлено ($p=0.91$).

Таблица 9 – Распределение комбинации клинических форм травмы головного мозга у пациентов с РПТС и без них

Клиническая форма ЧМТ	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	N общее	Значение p
Очаговый ушиб	39/18,7	4/20,0	43	0,89
ДАП	53/25,4	4/20,0	57	
Сдавление	33/15,8	2/10,0	35	
ДАП+очаговый ушиб	58/27,8	7/35,0	65	
ДАП+сдавление	18/8,6	2/10,0	20	
Прочие сочетания	9/3,7	0/0	0	

Таким образом, статически значимой ассоциации между клинической формой травмы мозга и развитием РПТС не установлено.

3.1.7. Показатель шкалы комы Глазго при поступлении

В контексте анализа риска развития РПТС мы учитывали величину ШКГ при поступлении (приложение Г). Результаты теста Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность не показали наличие статистической значимости между показателем ШКГ, зарегистрированным при поступлении, и развитием РПТС ($p=0,63$) (рисунок 7, таблица 10).

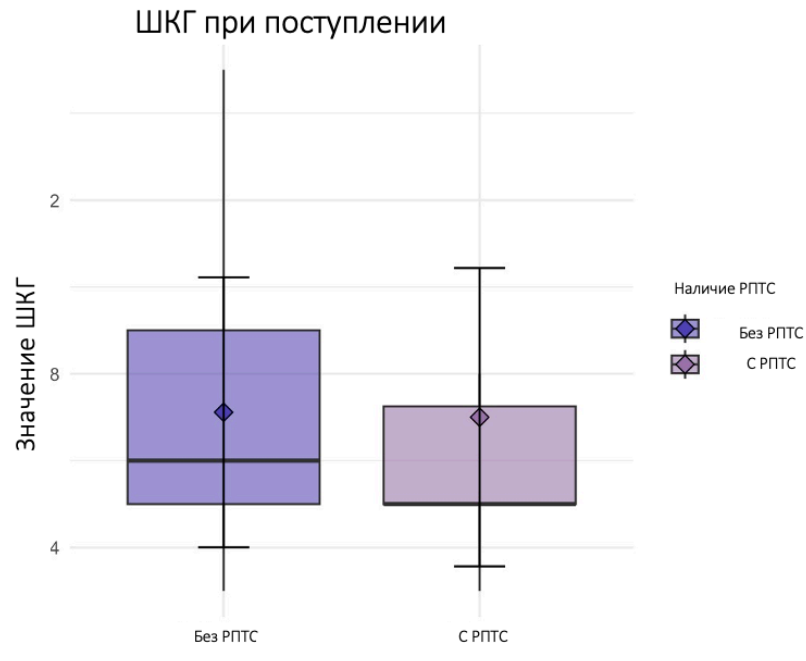


Рисунок 7 – Распределение баллов ШКГ при поступлении в зависимости от наличия РПТС

Таблица 10 – ШКГ при поступлении у пациентов с РПТС и без РПТС

Показатель	Без РПТС	С РПТС	Значение p
Среднее значение	7,11	7,0	0,63
Стандартное отклонение	3,1	3,4	
Первый квартиль	5	5	
Медиана	6	5	
Третий квартиль	9	7,25	

Таким образом, показатель ШКГ, зарегистрированный при поступлении, не влияет на риск развития РПТС. В рамках данной работы также регистрировался минимальный показатель ШКГ за время госпитализации, но он не рассматривался в части влияния на риск развития РПТС, поскольку не может нести прогностической ценности в контексте изучения РПТС.

3.1.8. Показатель внутричерепного давления

154 пациентам (67,2%) по клиническим показаниям производилось мониторирование ВЧД. Результаты текста Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность не показали наличие статистической значимости между показателем ВЧД, зарегистрированным в первые сутки мониторинга ВЧД, и развитием РПТС ($p=0,23$) (рисунок 8, таблица 11).

Таблица 11 – ВЧД в первые сутки мониторинга у пациентов с РПТС и без РПТС

Показатель	Без РПТС	С РПТС	Значение p
Среднее значение	16,7	12,8	0,23
Стандартное отклонение	12,1	8,14	
Первый квартиль	8	6,5	
Медиана	15,0	13,0	
Третий квартиль	20	15,2	

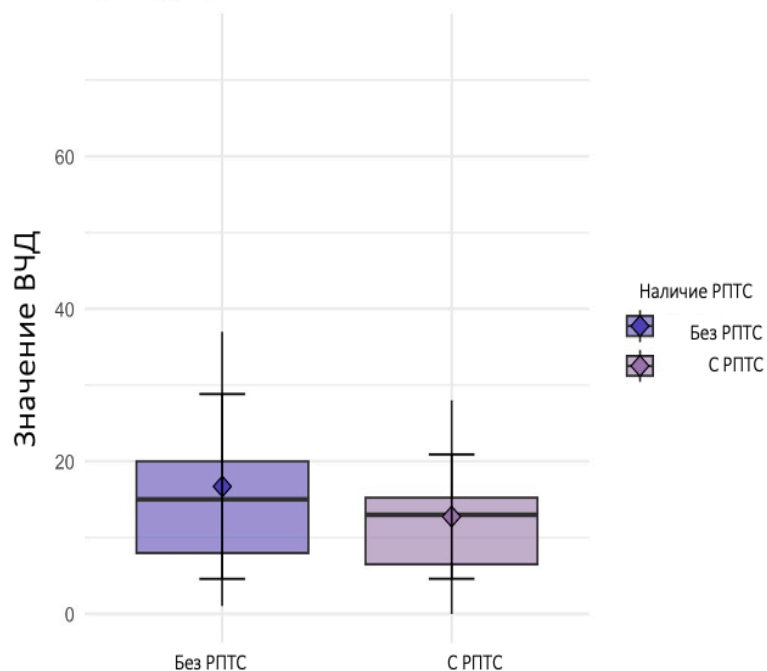


Рисунок 8 – Распределение показателей ВЧД в первые сутки мониторинга в зависимости от наличия РПТС

Таким образом, показатель ВЧД, зарегистрированный в первые сутки мониторинга ВЧД, не влияет на развитие РПТС.

3.1.9. Нейрохирургическое лечение в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

ДТЧ была выполнена 50 пациентам (21,8%), в значительном числе случаев (57%) первичная ДТЧ выполнялась в первичных медицинских стационарах. Девяти пациентам наряду с ДТЧ также выполнялись иные операции в остром периоде травмы, в том числе, КППТЧ, хирургическое удаление ОЭГ и/или ОСГ, бифронтотемпоральная краниоэктомия, двусторонняя гемикраниэктомия и др. РПТС развились у 6 пациентов, перенесших ДТЧ, что составляет 30% от всех случаев РПТС. Установлена статистически значимая ассоциация между наличием и видом нейрохирургического вмешательства, выполненного в остром периоде травмы, и развитием РПТС ($p=0,043$) (таблица 12). В данной выборке РПТС чаще всего развились у пациентов, которым выполнялась одна из операций из категории «Другая операция», а именно КППТЧ, хирургическое удаление ОЭГ и/или ОСГ, бифронтотемпоральная краниоэктомия, двусторонняя гемикраниэктомия.

Таблица 12 – Виды нейрохирургического вмешательства в остром периоде травмы

Нейрохирургическое вмешательство	Без РПТС n/%	С РПТС n/%	Значение p
Отсутствие нейрохирургического вмешательства	106/50,7	5/25,0	0,043
ДТЧ	50/23,9	6/30,0	
ДТЧ + другая операция	9/4,3	0/0	
Другая операция	44/21,1	9/45,0	

* Категория «Другая операция» включала одну или одновременно несколько из следующих вмешательств: КППТЧ, хирургическое удаление ОЭГ и/или ОСГ, бифронтотемпоральная краниоэктомия, резекционная трепанация, двусторонняя гемикраниэктомия

3.1.10. Клиническая характеристика ранних посттравматических судорог

У большинства пациентов РПТС носили генерализованный характер (n=18; 90%). Важно отметить, что у двух пациентов (10%) развился бессудорожный синдром, который был установлен исключительно на основании данных непрерывного ЭЭГ мониторинга.

Выводы по подразделу 3.1.

Таким образом, по итогам анализа потенциальных факторов риска развития РПТС установлено, что наличие вдавленного перелома значимо ассоциировано с развитием РПТС. Также показана статистически значимая связь между видом нейрохирургического лечения, выполненного в остром периоде травмы, и риском развития РПТС. В данной выборке установлена статистически значимая взаимосвязь между выполнением одной из операции из категории «Другая операция» и развитием РПТС.

3.2. Факторы развития посттравматической эпилепсии в течение одного года после тяжелой черепно-мозговой травмы

3.2.1. Описание группы пациентов по изучению посттравматических судорог, развившихся в течение года после черепно-мозговой травмы

Общая группа пациентов по изучению ППТС, развившихся в течение года после травмы, составила 165 человек, у 69 пациентов (41,8%) в течение года развились ППТС. Таким образом, общая группа по изучению ППТС, развившимися в течение года (n=165), была разделена на подгруппу пациентов без ППТС (n=96; 58,2%) и подгруппу пациентов с ППТС (n=69; 41,8%).

В данной группе у 152 пациентов (89,9%) была диагностирована тяжелая ЧМТ, из них у 67 пациентов (44,1%) в течение года развились ППТС; у 13 пациентов (7,7%) диагностирована ЧМТ средней степени тяжести, из них у 2 пациентов развились ППТС. Тест Хи-квадрат Пирсона показал статистически значимую связь между тяжестью ЧМТ и возникновением поздних судорог в течение года после травмы ($p=0.03$).

Большинство пациентов в подгруппе без ППТС – мужчины ($n=75$; 78,1%), подгруппа с ППТС также в первую очередь представлена мужчинами ($n=53$; 76,8%). В данных подгруппах пол не представляется фактором, значимо влияющим на развитие ППТС ($p=0,16$).

Средний возраст пациентов из подгруппы без ППТС составил $32,9 \pm 11,97$ лет, средний возраст пациентов из подгруппы с ППТС составил $32,68 \pm 15,0$ лет. В результате проведения независимого t-теста было установлено, что значимой разницы в среднем возрасте между группами пациентов с и без ППТС, развившимися в течение года после травмы, не обнаружено ($p > 0.05$).

Таким образом, в данной выборке тяжесть травмы статистически значимо ассоциирована с развитием ППТС, а пол и возраст не влияли на развитие ППТС.

3.2.2. Причины (механизмы) черепно-мозговой травмы

Большинство пациентов получили травму в результаты ДТП ($n=104$; 63,0%) из них у 44 пациентов (42,3%) в течение года после травмы развились ППТС; 24 пациента (14,5%) получили травму в результате падения, из них у 10 пациентов (41,6%) развились судороги; 22 пациента (13,3%) получили травму в быту, из них у 9 пациентов (40,9%) развились судороги; 15 пациентов (9,1%) получили травму в результате иных причин, включая неуточненные причины, минно-взрывные и огнестрельные ранения, из них у 6 пациентов (66,6%) в течение года развились ППТС. Статистически значимых различий между механизмом получения травмы и

развитием ППТС в течение года после травмы выявлено не было ($p=0.69$) (таблица 13).

Таблица 13 – Оценка наличия взаимосвязи между механизмом ЧМТ и развитием ППТС в течение года после травмы

Механизм травмы	Без ППТС n/%	С ППТС n/%	Значение p
ДТП	60/62,5	44/63,8	0,69
Падение	14/14,6	10/14,5	
Быт	13/13,5	9/13,0	
Другое*	9/9,4	6/8,7	

Примечание – * Механизм травмы «Другое» включает следующие механизмы: минно-взрывная травма, огнестрельное ранение, а также неуточненные механизмы травмы.

Таким образом, в данной выборке не обнаружено статистически значимой ассоциации между механизмом травмы и развитием ППТС.

3.2.3. Характер черепно-мозговой травмы

У большинства пациентов была диагностирована закрытая ЧМТ ($n=99$; 60%), у 38 (38,9%) из них развились ППТС в течение года; открытая проникающая травма была зарегистрирована у 51 пациента (30,9%), из них у 27 человек (52,9%) развились ППТС. Подробнее структура ЧМТ в зависимости от характера травмы представлена в таблице 14 и на рисунке 9.

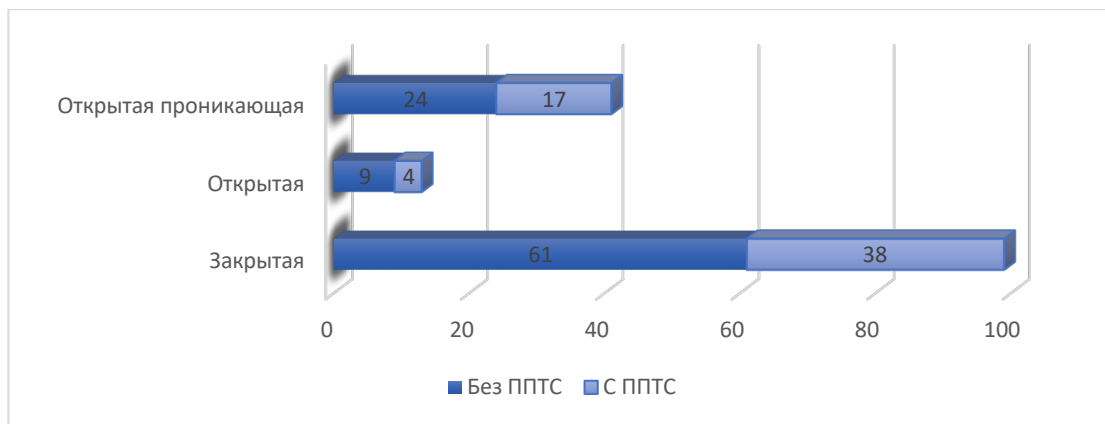


Рисунок 9 – Характер ЧМТ у пациентов без и с ППТС

Таблица 14 – Оценка наличия взаимосвязи между характером ЧМТ и развитием ППТС в течение 1 года

Характер ЧМТ	Без ППТС n/%	С ППТС n/%	Значение p
Закрытая	61/64,9	38/55,1	0,13
Открытая	9/9,6	4/5,8	
Открытая проникающая	24/25,5	17/39,1	

3.2.4. Типы черепно-мозговой травмы

Среди пациентов с изолированной травмой (n=47; 28,5%) у 18 пациентов (38,3%) в течение года развились ППТС. Среди пациентов с сочетанными травмами лица (n=35; 21,2%) у 19 пациентов в течение года развились ППТС, что составляет 54,3 % от всех пациентов с сочетанными лицевыми травмами. Среди пациентов с сочетанными скелетными травмами (n=39; 23,6%) приступы развились у 17 пациентов, что составляет 43,6% от общего числа пациентов с сочетанными скелетными травмами. Среди пациента с сочетанными паренхиматозными травмами (n=8; 4,8%) ППТС развились у четырех пациентов, что составляет 50% от общего числа пациентов с сочетанными паренхиматозными травмами. При различных комбинациях сочетанных травм инцидентность ППТС в течение года варьировала от 1 до 5, при этом у всех четырех пациентов, у которых одновременно присутствовали

сочетанная лицевая, сочетанная скелетная и сочетанная паренхиматозная травмы, в течение года развились ППТС. Статистически значимой связи между типом травмы и развитием ППТС в течение года обнаружено не было.

Таким образом, тип травмы не оказывал влияния на развитие ППТС в течение года.

3.2.5. Переломы костей черепа

Проведен анализ влияния наличия переломов костей черепа на риск развития ППТС в течение года.

В данной группе переломы костей черепа зафиксированы у 117 пациентов (70,9%), из них у 54 пациентов (46,2%) развились ППТС. Статистически значимой связи между наличием переломов костей черепа и развитием ППТС в течение года не установлено: значения p по результатам теста Хи-квадрата Пирсона составило 0,2 (таблица 15).

Таблица 15 – Развитие ППТС в зависимости от наличия перелома костей черепа

Наличие перелома костей черепа	Без ППТС n/%	С ППТС n/%	Значение p
Перелом костей черепа присутствовал	63/65,6	54/78,3	0,20
Перелом костей черепа отсутствовал	33/34,4	15/21,7	

Среди пациентов с переломом костей черепа у 31 пациента (26,5%) наблюдались вдавленные переломы, у 22 (71%) из них в течение года развились ППТС. Тест Хи-квадрата Пирсона показал статистически значимую ассоциацию между наличием вдавленного перелома и развитием ППТС ($p < 0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Развитие ППТС в течение 1 года в зависимости от наличия вдавленного перелома

Наличие вдавленного перелома	Без ППТС (n/%)	С ППТС (n/%)	Значение -p
Вдавленный перелом присутствовал	9/9,4	22/32,4	<0,001
Вдавленный перелом отсутствовал	87/90,6	46/67,6	

Таким образом, наличие вдавленного перелома является важным фактором в развитии не только ранних, но и поздних посттравматических судорог.

3.2.6. Клинические формы травмы мозга

Оценка клинической формы травмы головного мозга показала следующие результаты. В данной группе у 29 пациентов (17,6%) диагностирован изолированный очаговый ушиб, при этом у 11 из них в течение года развились ППТС, что составляет 16% от общего числа ППТС, развившихся в течение года, и 38% от общего числа пациентов с изолированным ушибом головного мозга. Среди пациентов с изолированным ДАП (n=42; 25,5%) у 10 пациентов развились ППТС в течение года, что составляет 15,4% от общего числа ППТС, развившихся в течение года, и 23,8% от общего числа пациентов с изолированным ДАП. Сдавление головного мозга наблюдалось у 29 пациентов (17,6%), при этом у 16 из них развились ППТС, что составляет 24,6% от общего числа ППТС, развившихся в течение года, и 55,2% от общего числа пациентов с изолированным сдавлением головного мозга (таблица 17).

В случае сочетанных форм травмы, например ДАП и сдавление, частота ППТС варьировала, при этом у 47,7% пациентов с сочетанием очагового ушиба и ДАП в течение года развились ППТС. Статистически значимой связи между конкретной клинической формой ЧМТ и наличием ППТС в течение года установлено не было

($p=0.13$). В таблице показано распределение комбинации клинических форм ЧМТ у пациентов с ППТС и без по итогам одного года после ЧМТ.

Таблица 17 – Распределение комбинации клинических форм ЧМТ у пациентов с и без ППТС по итогам одного года после ЧМТ

Клиническая форма ЧМТ	Без ППТС n/%	С ППТС n/%	Значение p
Очаговый ушиб	18/18,8	11/15,9	0,13
ДАП	32/33,3	10/14,5	
Сдавление	13/13,5	16/23,2	
ДАП+очаговый ушиб	23/24,0	21/30,4	
ДАП+сдавление	7/7,3	8/11,6	
Прочие сочетания	3/3,1	3/4,3	

Мы также сгруппировали пациентов по принципу наличия ДАП: изолированный ДАП и ДАП в комбинации с другими клиническими формами травмы головного мозга присутствовал у 101 пациента (61,2%), при этом ППТС развились у 39 пациентов, что составляет 56,5% от общего числа ППТС в течение года, значение p при этом составило 0,37.

Таким образом, статистически значимой ассоциации между клинической формой травмы головного мозга и развитием ППТС в течение года установлено не было.

3.2.7. Показатели шкалы комы Глазго при поступлении и минимальной шкалы комы Глазго за время острого периода

Для показателя ШКГ, зарегистрированного при поступлении, относительно ППТС, развившихся в течение года после травмы, результаты теста Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность не показали наличие статистической значимости между показателем ШКГ, зарегистрированным при поступлении, и развитием ППТС ($p=0,055$) (рисунок 10, таблица 18).

Таким образом, показатель ШКГ при поступлении не влияет на риск развития ППТС.

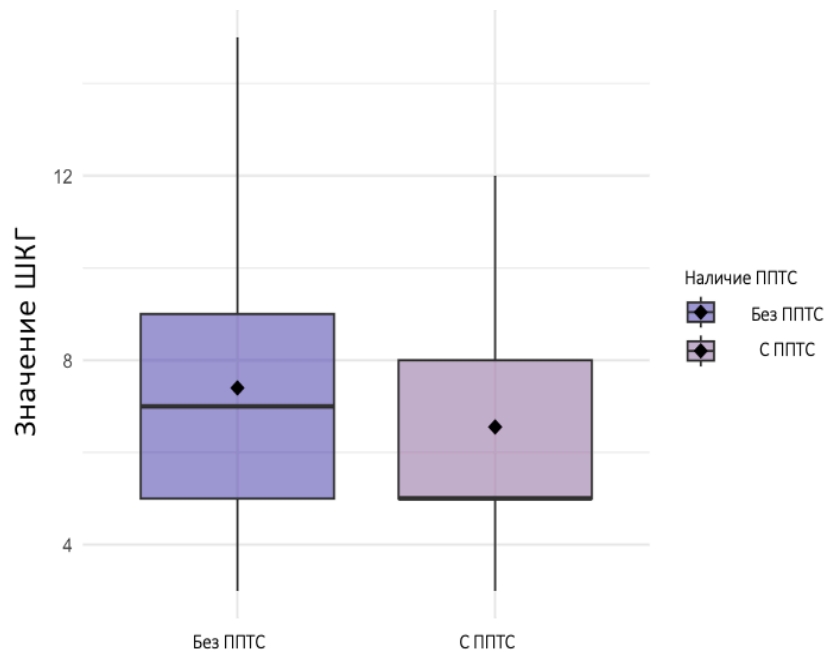


Рисунок 10 – Распределение баллов ШКГ при поступлении в зависимости от наличия ППТС

Таблица 18 – ШКГ при поступлении у пациентов с ППТС и без ППТС по итогам года после травмы

Показатель	Без ППТС	С ППТС	Значение p
Среднее значение	7,40	6,55	0,055
Стандартное отклонение	3,09	2,80	
Первый квартиль	5	5	
Медиана	7	5	
Третий квартиль	9	8	

При анализе минимального показателя ШКГ, зарегистрированного за время госпитализации, были получены следующие результаты. Тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность показал статистически значимую ассоциацию между минимальным показателем ШКГ и развитием ППТС в течение года ($p < 0,001$)

(таблица 19, рисунок 11). В этой связи мы также провели ROC анализ данного показателя с целью рассмотрения прогностической значимости минимального значения ШКГ для ППТС (рисунок 12). Увеличение ШКГ на один балл приводит к уменьшению шанса судорог на 31,5% ($1-0.685$).

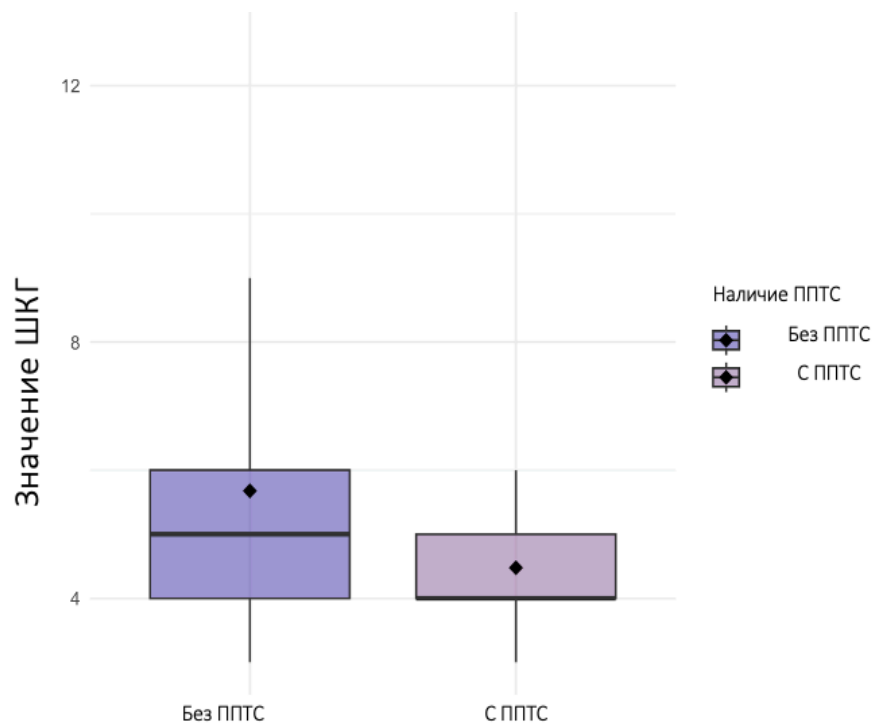
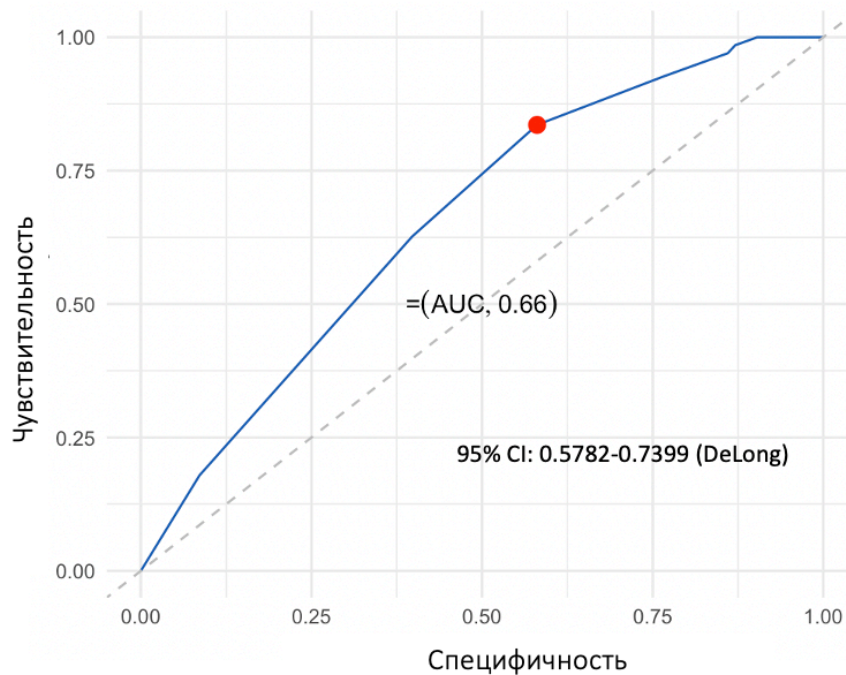


Рисунок 11 – Распределение минимального балла ШКГ в зависимости от наличия ППТС

Таблица 19 – Минимальный показатель ШКГ за время госпитализации у пациентов с ППТС и без ППТС по итогам года после травмы

Показатель	Без ППТС	С ППТС	Значение p
Среднее значение	5,68	4,48	p<0,001
Стандартное отклонение	2,36	1,25	
Первый квартиль	4	4	
Медиана	5	4	
Третий квартиль	6	5	



Примечание* Красная точка на кривой обозначает оптимальную точку разреза, выбранную на основе максимизации суммы чувствительности и специфичности (индекс Юдена). Данная точка соответствует максимальной совокупной доле правильно классифицированных случаев с и без ППТС.

Рисунок 12 – ROC анализ прогностической значимости минимального показателя ШКГ, зарегистрированного во время госпитализации, для ППТС

Значение площади под ROC-кривой (AUC) составило 0.66, что говорит о средней дискриминационной способности переменной. На основе ROC-кривой также был определен оптимальный пороговый показатель ШКГ, ассоциированный с повышенным риском развития ППТС. Данный пороговый показатель ШКГ составил 6 баллов с чувствительностью 83,6% и специфичностью 41,9%.

Таким образом, минимальный показатель ШКГ, зарегистрированный за время острого периода, имеет предсказательную ценность для определения риска судорог у пациентов после ЧМТ. Пороговый показатель ШКГ, ассоциированный с повышенным риском развития ППТС в течение года, составляет 6 баллов.

С учетом того, что наличие вдавленного перелома и показатель ШКГ оцениваются всегда у пациентов с тяжелой ЧМТ, а также с учетом того, что данные показатели статистически значимо связаны с повышенным риском развития ППТС, мы применили анализ многофакторной регрессии Кокса с определением относительного риска для определение групп различного риска развития ППТС (рисунок 13).

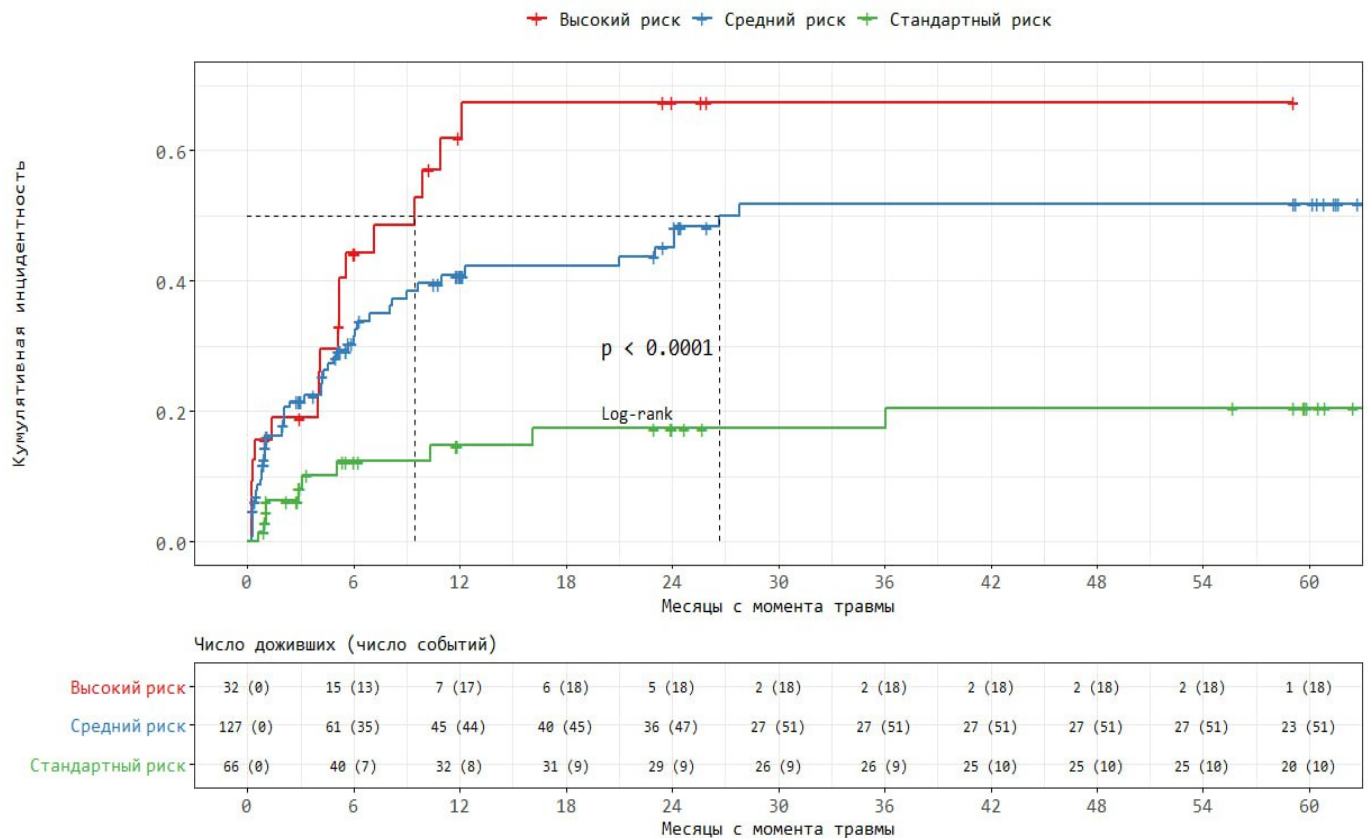


Рисунок 13 – Анализ многофакторной регрессии Кокса для ППТС

По результатам указанного выше анализа были сформированы три группы: группа, у которой присутствовал вдавленный перелом и минимальный показатель ШКГ составил менее 6 баллов (группа высокого риска); группа, у которой или присутствовал вдавленный перелом, или минимальный показатель ШКГ составил

менее 6 баллов (группа среднего риска); и группа, у которой минимальный показатель ШКГ составил более 6 баллов и отсутствовал вдавленный перелом (группа стандартного риска). ОШ для группы среднего риска по отношению к группе стандартного риска составило 2,9 (95% ДИ 1.6-5.5); для группы высокого риска по отношению к группе стандартного риска – 4,9 (95% ДИ 2.3-10.1). Наилучшая предсказательная способность была достигнута на отметке 6 месяцев после травмы.

Таким образом, на основании минимального балла ШКГ, зарегистрированного за время острого периода, и наличия вдавленного перелома могут быть выделены три группы риска развития ППТС, при этом пациенты из группы высокого риска могут требовать повышенной настороженности в отношении ПТЭ через 6 месяцев после ЧМТ.

3.2.8. Показатель внутричерепного давления

Мониторирование ВЧД по клиническим показаниям производилось 123 пациентам (74,5%). Результаты теста Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность не показали наличия статистической значимости между значением ВЧД, зарегистрированным в момент постановки датчика ВЧД, а также минимальным и максимальным показателями ВЧД, зарегистрированными за время мониторинга, и развитием ППТС ($p=0,48$; 0,83; 0,43 соответственно) (таблица 20).

Таблица 20 – ВЧД на момент постановки датчика, минимальный и максимальный показатели ВЧД за весь период мониторинга у пациентов с ППТС и без ППТС

Показатель	Без ППТС	С ППТС	Значение р
Показатель ВЧД на момент постановки датчика			
Среднее значение	15,7	16,8	0,48
Стандартное отклонение	11,0	10,4	
Первый квартиль	8,5	9,75	
Медиана	12,0	15,0	
Третий квартиль	20	20,5	

Мин. Показатель ВЧД			0,83
Среднее значение	7,5	7,9	
Стандартное отклонение	2,9	3,7	
Первый квартиль	6,0	5,0	
Медиана	8,0	7,0	
Третий квартиль	8,25	10,0	
Макс. Показатель ВЧД			0,43
Среднее значение	29,3	31,2	
Стандартное отклонение	14,8	14,6	
Первый квартиль	18,5	21,3	
Медиана	28,0	30,0	
Третий квартиль	37,3	40,0	

Таким образом, показатель ВЧД, зарегистрированный на момент установления датчика ВЧД, а также минимальное и максимальное значение ВЧД, зарегистрированные за время всего мониторинга, не влияли на развитие ППТС в течение года после травмы.

3.2.9. Нейрохирургическое лечение в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

ДТЧ была выполнена 54 пациентам. Восемью пациентам с первичной ДТЧ также выполнялись иные операции в остром периоде травмы (КПТЧ, резекционная трепанация, хирургическое удаление ОЭГ, двусторонняя гемикраниэктомия) ППТС развились у 32 пациентов, перенесших ДТЧ. Результаты теста Хи-квадрата Пирсона указывают на наличие статистически значимой связи между наличием и видом нейрохирургического вмешательства, а именно выполнением ДТЧ в остром периоде ЧМТ, и развитием ППТС в течение года после ЧМТ ($p<0,001$) (таблица 21).

Таблица 21 – Виды оперативного вмешательства в остром периоде травмы у пациентов с ППТС и без ППТС по итогам года после ЧМТ

Название оперативного вмешательства	Без ППТС (n/%)	С ППТС (n/%)	Значение p
Отсутствие оперативного вмешательства	59/61,5	17/24,6	<0,001
ДТЧ	22/22,9	32/46,4	
ДТЧ + другая операция	3/3,1	4/5,8	
Другая операция*	12/12,5	16/23,2	

*Категория «Другая операция» включала одну или одновременно несколько из следующих вмешательств: КППЧ, хирургическое удаление ОЭГ и/или ОСГ, бифронтотемпоральная краниоэктомия, резекционная трепанация, двусторонняя гемикраниэктомия.

Таким образом, наличие и вид нейрохирургического вмешательства, выполненного в остром периоде травмы, а именно выполнение ДТЧ в остром периоде тяжелой ЧМТ, статистически значимо ассоциированы ППТС, развившимися в течение года после травмы.

3.2.10. Клиническая характеристика поздних посттравматических судорог, развившихся в течение года после черепно-мозговой травмы

У большинства пациентов из данной подгруппы ППТС носили преимущественно вторично-генерализованный характера (n=39; 58%), у 30 пациентов приступы носили преимущественно фокальный характер, при это у 17 пациентов (24,6%) отмечалась комбинация фокальных и генерализованных приступов.

Выводы по подразделу 3.2.

Таким образом, по итогам анализа подгруппы по изучению ППТС, развившихся в течение года после травмы, установлено, что потенциальными

предикторами ППТС могут служить следующие факторы: ШКГ менее 6 баллов; наличие вдавленного перелома; проведение ДТЧ в остром периоде травмы.

Также на основании минимального балла ШКГ, зарегистрированного за время острого периода, и на основании наличия вдавленного перелома могут быть выделены три группы риска развития ППТС (ОШ для группы высокого риска vs группа стандартного риска составило 4,9 (95% ДИ 2.3-10.1), при этом пациенты из группы высокого риска могут требовать повышенной настороженности в отношении ПТЭ через 6 месяцев после ЧМТ.

3.3. Иные клинические наблюдения

В рамках сбора катamnестических данных мы обратили внимание на то, что в значительном числе случаев (n=15), что составляет 61,9% от числа всех ППТС с ВПШ, поздние судороги впервые развивались вскоре после установки ВПШ. Данные наблюдения были подтверждены с помощью теста Хи-Квadrата Пирсона. Интересно, что при кумулятивном анализе встречаемости ППТС за пять лет статистическая значимость увеличивалась по сравнению с анализом ППТС по итогам года (таблица 22).

Таблица 22 – Анализ ППТС в течение года в контексте установки ВПШ

ВПШ	Без ППТС (n)	С ППТС (n)	Значение p
Анализ встречаемости ППТС по итогам года в контексте установки ВПШ			
ВПШ -	30	17	0,008
ВПШ+	12	21	
Анализ встречаемости ППТС по итогам пяти лет в контексте установки ВПШ			
ВПШ -	16	18	0,005
ВПШ+	5	25	

Примечательно, что наличие ВПШ значительно повышает риск развития ППТС как в более краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. На основании полученных данных можно предположить, что установка ВПШ является фактором риска для развития ППТС, что требует дальнейшего внимательного исследования этой связи. В будущих исследованиях необходимо учитывать этот фактор для определения оптимальных стратегий профилактики и лечения судорожных состояний после нейрохирургических вмешательств.

ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

4.1. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития ранних посттравматических судорог

В группу для анализа взаимосвязи ОНП и развития РПТС вошли **224** пациента с ЧМТ средней степени тяжести (n=27) и тяжелой ЧМТ (n=197), из них у 18 пациентов развились РПТС. Большинство пациентов, включенных в анализ, славяне (n=188), 35 пациентов – представители кавказских национальностей и один пациент – представитель Южной Европы. Исследовались ОНП rs10920573 (ген ADORA1), rs1143634 (ген IL1B), rs429358 и rs7412 (ген ApoE).

В таблице 23 представлены демографические и клинические характеристики подгрупп пациентов с РПТС и без РПТС. Важно отметить, что в указанной подгруппе прослеживается статистически значимая взаимосвязь между наличием вдавленного перелома и развитием РПТС (p=0,04). Другие исследованные показатели не различались среди пациентов данных подгрупп.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика пациентов подгруппы для анализа взаимосвязи ОНП и развития РПТС

Категория	Субкатегория	Пациенты с РПТС n/%	Пациенты без РПТС n/%	Значение p
Возраст (mean ± SD)		33,2 ±18,2	33,3±13,0	0,40
ШКГ минимальная (mean)		4,17	5,31	0,88
Пол	Мужской	14/77,8%	161/78,2%	1,00
	Женский	4/22,2%	45/21,8%	
	ДТП	10/55,6	125/61,2	0,87

Механизм травмы	Падение	4/22,2	35/16,9	
	Бытовая	2/11,1	25/12,1	
	Другое	2/11,1	20/9,7	
Степень тяжести ЧМТ	Средняя	0/0	27/13,1	0,14
	Тяжелая	18/100,0	179/86,9	
Тип травмы	Закрытая	11/61,1	121/59,3	0,93
	Открытая непроникающая	1/5,6	22/10,8	
	Открытая проникающая	5/33,3	61/29,9	
Наличие вдавленного перелома	Присутствует	11/64,7	167/84,7	0,04
	Отсутствует	6/35,3	30/15,3	
Наличие САК	Присутствует	7/38,9	82/40	1,00
	Отсутствует	11/61,1	123/60	
Наличие ВЖК	Присутствует	14/77,8	148/72,2	1,00
	Отсутствует	4/22,2	56/27,8	

В таблице 24 представлены частотные характеристика аллелей и их соответствие закону Харди-Вайнберга. В соответствии с результатами анализа на соответствие распределению частот аллелей равновесию Харди-Вайнберга установлено, что частоты аллелей пациентов, включенных в исследование, соответствовали ожидаемым по закону Харди-Вайнберга (таблица 24). Так, распределение частоты аллелей включенных в исследование пациентов соответствует их распределению в популяции, что, в свою очередь, подкрепляется отсутствием статистически значимых различий между частотами аллелей и генотипов выборки и расчетных ожидаемых показателей ($p > 0.05$). Несоответствие закону Харди-Вайнберга

было отмечено только в одной подгруппе Пациенты без РПТС в контексте анализа ОНП rs7412, что вероятно связано с маленьким размером данной выборки, так при объединении подгрупп пациенты без РПТС и пациенты с РПТС в контексте анализа ОНП rs7412 данное несоответствие устраняется.

Таблица 24 – Тест на соответствие подгруппы пациентов для анализа взаимосвязи ОНП и развития РПТС равновесию Харди-Вайнберга

Ген ADORA1 ОНП <i>rs10920573</i> (T>A,C)				
Аллели	Частота аллеля p (T)	Частота аллеля q (C)	Хи-квадрат	Значение p
Пациенты с РПТС	0,39	0,61	0,51	0,47
Пациенты без РПТС	0,41	0,59	0,45	0,50
Ген IL1B ОНП <i>rs1143634</i> (G>A)				
Аллели	Частота аллеля p (G)	Частота аллеля q (A)	Хи-квадрат	Значение p
Пациенты с РПТС	0,83	1,67	0,72	0,40
Пациенты без РПТС	0,77	0,22	0,99	0,31
Ген ApoE ОНП <i>rs429358</i> (T>C, Cys112Arg)				
Аллели	Частота аллеля p (T)	Частота аллеля q (C)	Хи-квадрат	Значение p
Пациенты с РПТС	0,90	0,09	0,88	0,34
Пациенты без РПТС	0,89	0,11	3,44	0,06
Ген ApoE ОНП <i>rs7412</i> (C>T, Arg158Cys)				

Аллели	Частота аллеля p (Т)	Частота аллеля q (С)	Хи-квадрат	Значение p
Пациенты с РПТС	0,06	0,93	1,61	0,20
Пациенты без РПТС	0,08	0,91	7,28	0,00

В таблице 25 приведены результаты статистического анализа влияния ОНП генов rs10920573 (ген ADORA1), rs1143634 (ген IL1B), rs429358 и rs7412 (ген ApoE) на развитие РПТС. Показано, что ни один из исследованных ОНП не влияет на развитие РПТС.

Таблица 25 – Оценка влияния ОНП и развития РПТС

Ген ADORA1 ОНП <i>rs10920573</i>			
Аллели	Пациенты с РПТС n/%	Пациенты без РПТС n/%	Значение p
ТТ	2/11,1	37/18,0	0,67
СТ	10/55,6	95/46,1	
СС	6/33,3	74/35,9	
Ген IL1B ОНП <i>rs1143634</i>			
GG	12/66,7	126/61,2	0,54
GA	6/33,3	67/32,5	
AA	0/0	13/6,3	
Ген ApoE ОНП <i>rs429358</i> (Cys112Arg)			
ТТ	15/83,3	170/82,5	0,40
СТ	2/11,1	33/16,0	
СС	1/5,6	3/1,5	

Ген ApoE ОНП <i>rs7412</i> (Arg158Cys)			
ТТ	1/5,6	2/1	0,21
СТ	1/5,6	23/11,2	
СС	16/88,9	181/87,9	

Таким образом, анализ взаимосвязи между аллельными вариантами обозначенных выше ОНП и развитием РПТС не продемонстрировал статистически значимых результатов. С целью проверки данных наблюдений с поправкой на национальную принадлежность и тяжесть травмы, статистически значимых различий также не было получено ($p>0,05$), однако было подтверждено влияние наличия вдавленных переломов костей черепа на вероятность развития РПТС ($p=0,04$).

4.2. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог в течение одного года после черепно-мозговой травмы

В соответствии с изложенным в главе «обзор литературы», наибольшее число случаев ПТЭ развивается в первый год после травмы. В этой связи мы произвели анализ взаимосвязи между наличием определенных аллелей ОНП rs10920573 (ген ADORA1), rs1143634 (ген IL1B), rs429358 и rs7412 (ген ApoE) и развитием ППТС в течение года после травмы.

В подгруппу пациентов, для которой был известен исход по прошествии одного года после ЧМТ, вошли 162 пациента с ЧМТ тяжелой ($n=149$) и средней степеней тяжести ($n=13$), у 67 пациентов развились ППТС в течение года после травмы. Большинство пациентов, включенных в анализ, славяне ($n=133$), 28 пациентов –

представители кавказских национальностей и один пациент – представитель Южной Европы.

В данной подгруппе прослеживается статистически значимая взаимосвязь между величиной минимального значения ШКГ, наличием вдавленного перелома и развитием ППТС ($p<0,01$). Подробнее клинические и демографические характеристики указанной подгруппы представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика пациентов подгруппы для анализа взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов и развития ППТС в течение 1 года после ЧМТ

Категория	Субкатегория	Пациенты с ППТС n/%	Пациенты без ППТС n/%	Значение p
Возраст (mean $\pm$ SD)		32,1 $\pm$ 14,6	32,5 $\pm$ 11,7	0,85
ШКГ минимальная (mean $\pm$ SD)		4,5 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 2,4	<0,01
Пол	Мужской	52/77,6	74/77,9	1,00
	Женский	15/22,4	21/22,1	
Механизм травмы	ДТП	43/64,2	59/62,1	0,97
	Падение	10/14,9	14/14,7	
	Бытовая	9/13,4	13/13,7	
	Другое	5/7,5	9/9,5	
Степень тяжести ЧМТ	Средняя	2/3,0	11/11,6	0,09
	Тяжелая	65/97,0	84/88,4	
Тип травмы	Закрытая	37/55,2	61/64,9	0,19
	Открытая непроникающая	4/6,0	9/9,6	
	Открытая проникающая	26/38,9	24/38,9	

Наличие вдавленного перелома	Присутствует	18/29,0	10/10,9	<0,01
	Отсутствует	44/71,0	82/89,1	
Наличие САК	Присутствует	38/56,7	59/62,8	0,54
	Отсутствует	29/43,3	35/37,2	
Наличие ВЖК	Присутствует	17/25,4	29/30,8	0,56
	Отсутствует	50/74,6	65/69,1	

Для данной подгруппы мы не производили тест на соответствии равновесия Харди-Вайнберга, поскольку мы производили указанный тест для основной подгруппы по анализу РПТС, также включавших в себя пациентов, вошедших в подгруппу по анализу развития ППТС в течение одного года после травмы (таблица 24).

По результатам сравнительного анализа наличия тех или иных аллельных вариантов ОНП относительно развития ППТС в течение года после травмы установлена статистически значимое различие для ОНП rs429358 гена ApoE ($p=0,04$), при этом наличии аллеля С (аллельные варианты: СТ и СС) связано с более высоким риском развития ППТС (таблица 27).

Таблица 27 – Оценка влияния ОНП на развитие ППТС в течение 1 года

Ген ADORA1 ОНП <i>rs10920573</i>			
Аллели	Пациенты с ППТС (n/%)	Пациенты без ППТС (n/%)	Значение p
ТТ	7/8,0	22/25,0	0,11
СТ	35/40,0	44/50,0	
СС	25/52,0	29/25,0	
Ген IL1B ОНП <i>rs1143634</i>			

GG	45/67,1	56/59,0	0,39
GA	18/26,9	35/36,8	
AA	4/6,0	4/4,2	
Ген ApoE ОНП rs429358 (Cys112Arg)			
TT	61/91,0	72/75,8	0,04
CT	5/7,5	20/21,0	
CC	1/1,5	3/3,2	
Ген ApoE ОНП rs7412 (Arg158Cys)			
TT	2/3,0	1/1,0	0,27
CT	10/14,9	8/8,4	
CC	55/82,1	86/90,5	

4.3. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам пяти лет и по итогам 10 лет после черепно-мозговой травмы

4.3.1. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам пяти лет после черепно-мозговой травмы

В подгруппу пациентов, для которой был известен исход по прошествии пяти лет после ЧМТ, вошли 133 пациента с ЧМТ тяжелой (n=123) и средней степеней тяжести (n=10), у 78 пациентов развились ППТС в течение пяти лет после травмы. Для данной подгруппы степень тяжести травмы статистически значимо ассоциирована с вероятностью развития ПТЭ ($p = 0,025$). Большинство пациентов, составляющих данную подгруппу – славяне (n=111); 22 пациента являлись представителями

кавказских национальностей. Подробная сравнительная характеристика пациентов указанной подгруппы представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика пациентов подгруппы для анализа взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов и развития ППТС в течение пяти лет после ЧМТ

Категория	Субкатегория	Пациенты с ППТС n/%	Пациенты без ППТС n/%	Значение p
Возраст (mean $\pm$ SD)		31,99 $\pm$ 14,19	31,02 $\pm$ 11,04	0,85
ШКГ минимальная (mean $\pm$ SD)		4,67 $\pm$ 1,52	5,6 $\pm$ 2,09	<0,01
Пол	Мужской	61/78,2	42/76,4	0,93
	Женский	17/21,8	13/23,6	
Механизм травмы	ДТП	49/62,8	40/72,7	0,82
	Падение	11/14,1	6/10,9	
	Бытовая	12/15,4	6/10,9	
	Другое	6/7,7	3/5,5	
Степень тяжести ЧМТ	Средняя	4/5,1	6/10,9	0,025
	Тяжелая	74/94,9	49/89,1	
Тип травмы	Закрытая	46/59,0	34/61,8	0,61
	Открытая непроникающая	5/6,4	6/10,9	
	Открытая проникающая	27/34,6	15/27,3	
Наличие вдавленного перелома	Присутствует	21/27,3	3/5,5	0,003
	Отсутствует	56/72,7	52/94,5	
Наличие САК	Присутствует	34/43,6	17/30,9	0,29
	Отсутствует	44/56,4	38/69,1	

Наличие ВЖК	Присутствует	58/74,4	36/65,5	0,38
	Отсутствует	20/25,6	19/34,5	

Произведен анализ взаимосвязи между наличием определенных аллелей ОНП rs10920573 (ген ADORA1), rs1143634 (ген IL1B), rs429358 и rs7412 (ген ApoE) и развитием ППТС в течение 5 лет после травмы (таблица 29).

Таблица 29 – Оценка влияния ОНП на развитие ППТС в течение пяти лет

Ген ADORA1 ОНП <i>rs10920573</i>			
Аллели	Пациенты с ППТС n/%	Пациенты без ППТС n/%	Значение p
ТТ	12/15,9	9/16,4	0,11
СТ	37/47,4	30/54,5	
СС	29/37,2	16/29,1	
Ген IL1B ОНП <i>rs1143634</i>			
GG	45/67,2	56/58,9	0,39
GA	18/26,9	35/36,8	
AA	4/4,2	4/6,0	
Ген ApoE ОНП <i>rs429358</i> (Cys112Arg)			
<u>ТТ</u>	<u>66/84,6</u>	<u>45/81,8</u>	0,66
<u>СТ</u>	<u>11/14,1</u>	<u>8/14,5</u>	
<u>СС</u>	<u>1/1,3</u>	<u>2/3,6</u>	
Ген ApoE ОНП <i>rs7412</i> (Arg158Cys)			
ТТ	2/2,6	1/1,8	0,96
СТ	10/12,8	7/12,7	
СС	66/84,6	47/85,4	

По результатам анализа влияния аллельных вариантов ОНП исследованных генов на развитие ППТС в течение пяти лет после травмы статистически значимых результатов выявлено не было (Таблица 29).

4.3.2. Оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов ADORA1, IL1B и ApoE на риск развития поздних посттравматических судорог по итогам 10 лет после черепно-мозговой травмы

В подгруппу пациентов, для которой был известен исход по прошествии 10 лет после ЧМТ, вошли 111 пациентов с ЧМТ тяжелой (n=102) и средней степеней тяжести (n=9), у 83 пациентов развились ППТС в течение пяти лет после травмы. Большинство пациентов, составляющих данную подгруппу – славяне (n=95); 16 пациентов являлись представителями кавказских национальностей. Подробная сравнительная характеристика пациентов указанной подгруппы представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика пациентов подгруппы для анализа взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов и развития ППТС в течение 10 лет после ЧМТ

Категория	Субкатегория	Пациенты с ППТС n/%	Пациенты без ППТС n/%	Значение p
Возраст (mean $\pm$ SD)		31,93 $\pm$ 13,9	30,50 $\pm$ 11,72	0,15
ШКГ минимальная (mean $\pm$ SD)		4,72 $\pm$ 1,59	5,71 $\pm$ 2,10	0,044
Пол	Мужской	64/77,1	23/82,1	0,85
	Женский	19/22,9	5/17,9	
Механизм травмы	ДТП	53/63,9	17/60,7	0,25
	Падение	12/14,5	3/10,7	
	Бытовая	12/14,5	6/21,4	

	Другое	6/7,2	2/7,1	
Степень тяжести ЧМТ	Средняя	5/6,0	4/14,3	0,10
	Тяжелая	78/94,0	24/85,7	
Тип травмы	Закрытая	48/57,8	18/64,3	0,41
	Открытая непроникающая	5/6,0	3/10,7	
	Открытая проникающая	30/36,1	7/25,0	
Наличие вдавленного перелома	Присутствует	22/26,8	1/3,6	0,004
	Отсутствует	60/73,2	27/96,4	
Наличие САК	Присутствует	46/55,4	20/71,4	0,32
	Отсутствует	37/44,6	8/28,6	
Наличие ВЖК	Присутствует	20/24,1	9/32,1	0,65
	Отсутствует	63/75,9	19/67,9	

Произведен анализ взаимосвязи между наличием различных аллелей ОНП rs10920573 (ген ADORA1), rs1143634 (ген IL1B), rs429358 и rs7412 (ген ApoE) и развитием ППТС в течение 10 лет после травмы (таблица 31).

Таблица 31 –Оценка влияния ОНП на развитие ППТС в течение 10 лет

Ген ADORA1 ОНП <i>rs10920573</i>			
Аллели	Пациенты с ППТС n/%	Пациенты без ППТС n/%	Значение p
ТТ	12/15,9	9/16,4	0,11
СТ	37/47,4	30/54,5	
СС	29/37,2	16/29,1	

Ген IL1B ОНП <i>rs1143634</i>			
GG	45/67,2	56/58,9	0,39
GA	18/26,9	35/36,8	
AA	4/4,2	4/6,0	
Ген ApoE ОНП <i>rs429358</i> (Cys112Arg)			
<u>TT</u>	<u>66/84,6</u>	<u>45/81,8</u>	0,66
<u>CT</u>	<u>11/14,1</u>	<u>8/14,5</u>	
<u>CC</u>	<u>1/1,3</u>	<u>2/3,6</u>	
Ген ApoE ОНП <i>rs7412</i> (Arg158Cys)			
TT	2/2,6	1/1,8	0,96
CT	10/12,8	7/12,7	
CC	66/84,6	47/85,4	

По результатам анализа влияния аллельных вариантов ОНП исследованных генов на развитие ППТС в течение десяти лет после травмы статистически значимых результатов выявлено не было (Таблица 31).

4.4. Анализ регрессии Кокса для поздних посттравматических судорог

Также мы произвели оценку общей встречаемости аллельных вариантов в зависимости от исхода, которые были получены в результате комплексного анализа наступления неблагоприятных событий (ППТС или смерть) в течение десяти лет, начиная с восьмых суток после травмы. Кривые встречаемости сравнивались по критерию Гехана-Бреслоу. С учетом данных полученных по результатам анализа влияния ОНП на развитие ППТС в течение года после травмы, а именно данных о том, что наличие аллели С связано с более высоким риском развития ППТС, мы

противопоставили аллельные варианты, где присутствовала аллель С, аллельному варианту без данной аллели – ТТ. По результатам проведенного анализа выявлена статистическая значимость различий между кривыми, которая подтверждается значением $p=0.014$ (Рисунок 14). Исходя из полученного графика различия значимы в течение первых трех лет после травмы, однако при подсчете отношения рисков (ОР) было выявлено, что наибольшее влияние отмечается в течение первого года после травмы: ОР для первого года - 2.5 (1.1-5.4); ОР для второго года 0.5 (0.1-2.7); ОР свыше трех лет 0.7 (0.2-2.8).

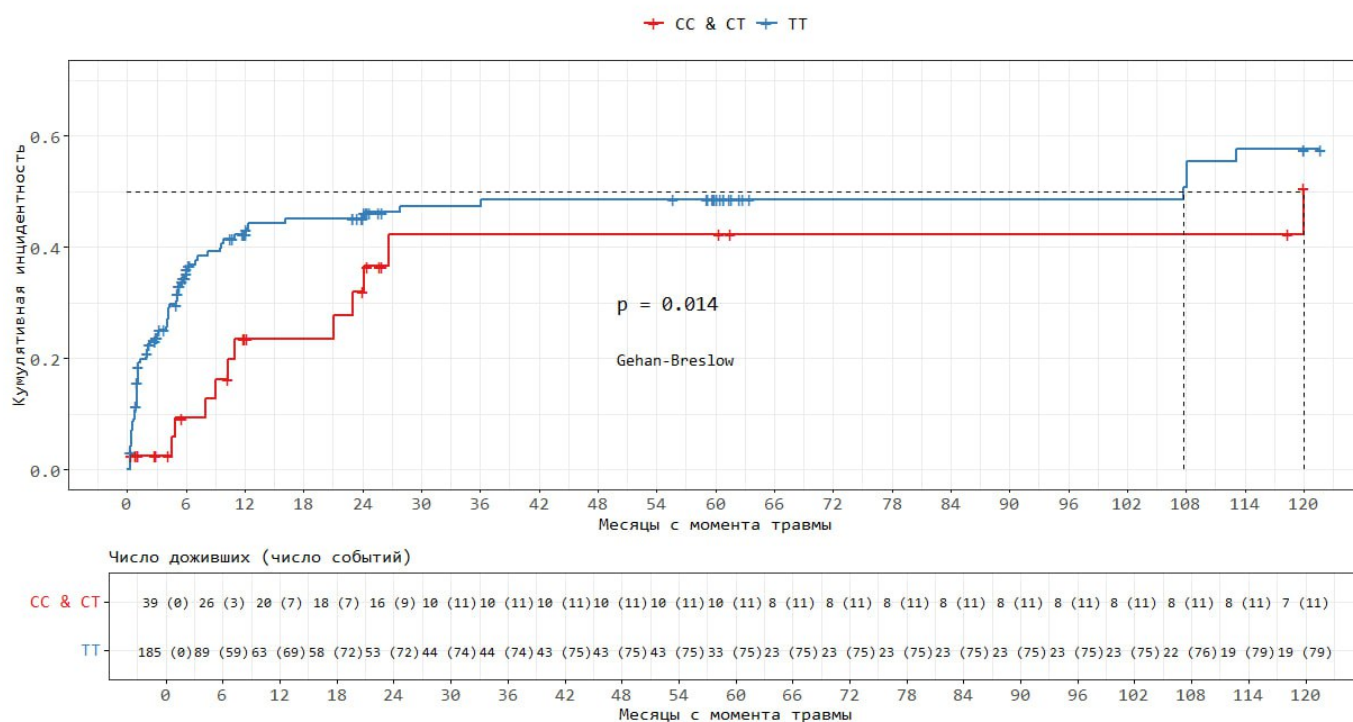


Рисунок 14 – Анализ регрессии Кокса для ППТС

Выводы по главе 4

Таким образом, мы установили наличие влияния ОНП АроЕ на развитие ППТС в течение первого года после травмы, при этом присутствие аллели С ассоциировано с более высоким риском развития ПТЭ. Результаты анализа регрессии Кокса с коэффициентами, меняющимися во времени, также подтверждают указанные данные.

Мы также установили отсутствие влияния исследованных генетических маркеров ОНП rs10920573 (ген ADORA1), ОНП rs1143634 (ген IL1B) и rs7412 (ген ApoE) на риск развития ПТЭ. Мы также установили, что ОНП rs429358 гена ApoE не влиял на развитие РПТС и ППТС в отдаленном периоде (более двух лет), что 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.

ГЛАВА 5. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Мы проанализировали 92 электроэнцефалограммы, записанные у 22 пациентов в течение первых 14 дней после госпитализации. У 20 пациентов была диагностирована тяжелая ЧМТ, у двух – ЧМТ средней степени тяжести. В данной выборке у девяти пациентов (45%) развилась ПТЭ, из них у пяти пациентов также присутствовали РПТС. Большинство пациентов в данной выборке также представлены мужчинами ($n=16$; 72,7%). Средний возраст пациентов с ПТЭ составил 36,78 ($\pm 22,5$), средний возраст пациентов без ПТЭ составил 36,23 ($\pm 15,0$).

Для глубинного анализа были выбраны зоны интереса – фрагменты продолжительностью 1 час, равномерно представленные во временном континууме записи. Для каждой записи продолжительность 24 часа мы в среднем анализировали 7–9 фрагментов, в зависимости от качества записи и глубины седации пациента. Большинство пациентов во время записи находились под седацией средними (из расчета на массу тела) дозировками пропофола и фентанила. Избранные фрагменты были затем детально обработаны с помощью алгоритма, представленного в главе 2, для исключения контаминации данных нефизиологическими и физиологическим, не мозг-индуцированными паттернами.

Обработанные данные с использованием метода преобразования Фурье были проанализированы на предмет спектральной плотности мощности (рисунок 15).

Мы обнаружили повышенное соотношение дельта-гамма в первые две недели после травмы у пациентов, у которых в течение двух лет после травмы развилась ПТЭ (для данной выборки оценивался катамнез продолжительностью два года). Эти изменения наблюдались во фронтальных, височных, затылочных областях мозга. Унивариантные логистические регрессии для прогнозирования ПТЭ показали значимые p -значения для относительной дельта ($\beta = -1.11$, $p = 0.04$) и относительной

гамма ($\beta = 10.01, p = 0.002$). Значимых различий в р-значениях для относительной тета, альфа, бета установлено не было.

Также с использованием детектора Стабы мы произвели анализ данных на предмет наличия ВЧО, однако полученные результаты не дали убедительных данных о наличии ВЧО, большая часть «событий», которые мы получили в ходе исследования, оказались артефактами (Рисунок 16).

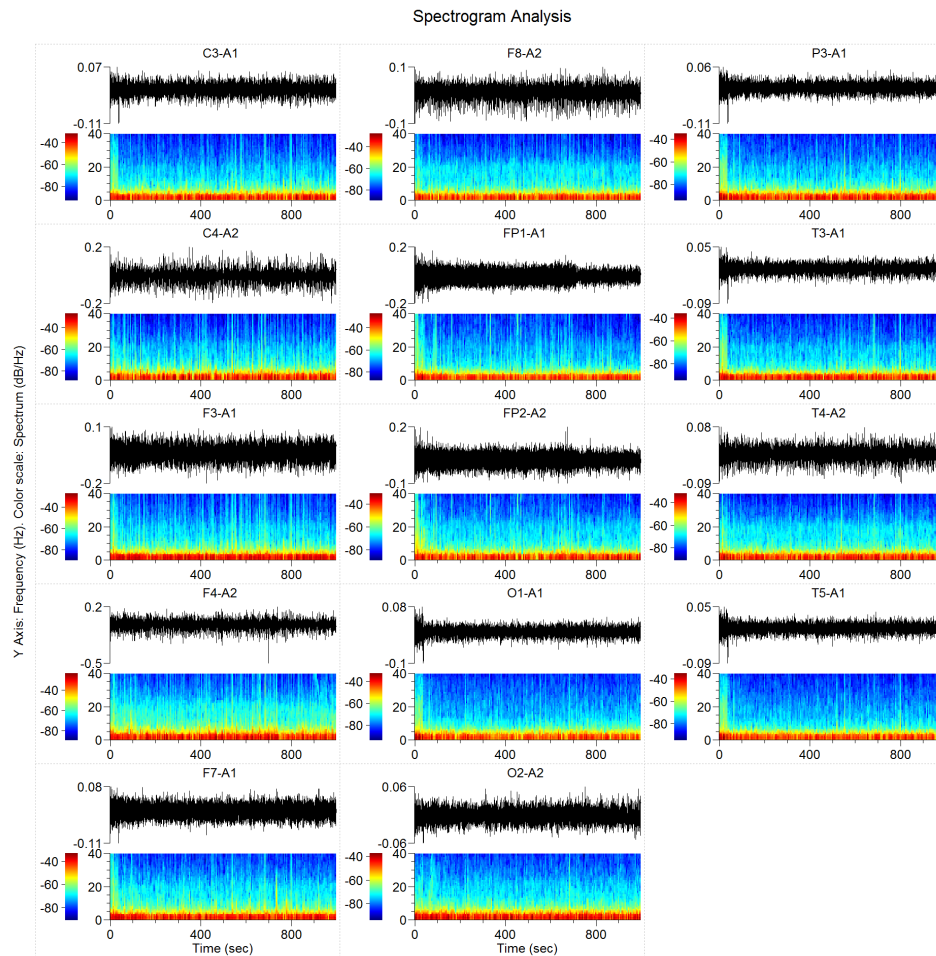


Рисунок 15 – Пример анализа спектральной плотности мощности у пациента с ППТС, визуализированного с помощью программного обеспечения NeuroExplorer

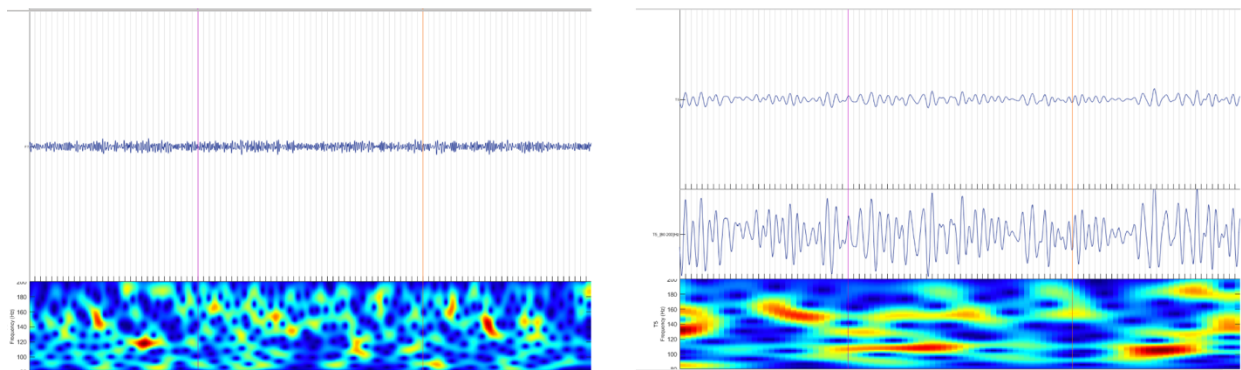


Рисунок 16 – Пример результата использования Стаба детектора программного обеспечения RippleLab для поиска ВЧО

Таким образом, нейрофизиологический анализ показал, что оценка спектральной плотности мощности ЭЭГ сигнала представляется многообещающим инструментом. Так, на небольшой выборке мы показали, что повышенное соотношение дельта-гамма в первые две недели после травмы ассоциировано с повышенным риском развития эпилепсии ($\beta = -1.11$, $p = 0.05$) и ($\beta = 10.01$, $p = 0.002$) соответственно.

Также в рамках данного анализа мы сделали попытку проанализировать ВЧО – новый потенциальный электрофизиологический биомаркер развития ПТЭ, хорошо описанный на животных моделях, но до сих пор не показанный на данных пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде. Так, насколько нам известно, опубликованных работ, в которых осуществлялся анализ ВЧО на скальповой ЭЭГ пациентов с тяжелой ЧМТ в остром периоде, не существует, однако ранее данные биомаркеры были предложены для изучения в крупных международных исследованиях, например, (EpiBiosRx), в том числе с использованием скальповой ЭЭГ, указанное исследование продолжается [118]. Анализ ВЧО на ЭЭГ данных, записанных с высокой частотой дискретизации (более 500 Гц) и подвергшихся многоуровневой обработке с помощью современных компьютерных алгоритмов, но не показавший убедительных результатов, является важным промежуточным итогом, который ориентирует на

смещение фокуса анализа ВЧО на данных с использованием более чувствительных интракраниальных электродов.

ГЛАВА 6. НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

6.1. Детальная оценка локализации и характера черепно-мозговой травмы

Для анализа локализации и характера ЧМТ были использованы данные КТ исследований головного мозга. Среди КТ-исследований снимки, выполненные в течение недели после травмы, были доступны для 175 пациентов. В большинстве случаев оценивались первые два снимка – выполненные при поступлении и через несколько суток, в случае хирургического вмешательства также оценивались постоперационные снимки, в том числе для уточнения имело ли место пролабирование тканей головного мозга в костное окно. Все снимки оценивались двумя врачами, один из которых является экспертом в области тяжелой ЧМТ и обладает соответствующим опытом работы продолжительностью более 15 лет. Ниже представлена таблица с детализацией зафиксированных изменений в зависимости от анатомической локализации и характера изменений у пациентов без и с РПТС, а также у пациентов без и с ППТС, развившихся в течение года после травмы.

В таблице 32 представлены результаты статистического анализа частоты повреждений или ушибов 1–4 степеней по Корниенко (приложение Б) различных отделов головного мозга у пациентов с наличием и отсутствием развившихся РПТС и ППТС в течение 1 года после ЧМТ.

Таблица 32 – Локализация и характер травмы головного мозга у пациентов с/без РПТС (РПТС-/РПТС+) и с/без ППТС (ППТС-/ППТС+), развившихся в течение 1 года

Анатомическая локализация	РПТС – (n=160) n/%	РПТС + (n=15) n/%	Значение p	ППТС- (n=73) n/%	ППТС+ (n=47) n/%	Значение p
Полюс левой лобной доли (ЛД) с	26/16,3	0/0	0,25	8/10,9	8/17,0	0,27

геморрагией (гем.)						
Полус левой ЛД без гем.	9/5,6	0/0		4/5,5	2/4,3	
Полус правой ЛД с гем.	26/16,3	3/20,0	0,78	7/9,6	15/31,9	0,008
Полус правой ЛД без гем.	10/6,2	0/0		3/4,1	3/6,4	
Базис левой ЛД с гем.	42/26,3	0/0	0,12	17/23,3	12/25,5	0,105
Базис левой ЛД без гем.	9/5,6	2/13,3		3/4,1	6/12,8	
Базис правой ЛД с гем.	37/23,1	2/13,3	0,83	13/17,8	16/31,9	0,009
Базис правой ЛД без гем.	7/4,4	1/6,7		2/2,7	5/10,7	
Конвекс левой ЛД с гем.	20/12,5	3/20,0	0,79	6/8,2	11/23,4	0,009
Конвекс левой ЛД без гем.	4/2,5	0/0		0/0	3/6,4	
Конвекс правой ЛД с гем.	17/10,6	5/33,3	0,08	8/11,0	10/21,3	0,020
Конвекс правой ЛД без гем.	5/3,1	0/0		0/0	3/6,4	
Полус левой височной доли (ВД) с гем.	30/18,8	4/26,7	0,67	18/24,7	7/14,9	0,022
Полус левой ВД без гем.	4/2,5	1/6,6		0/0	4/8,5	
Полус правой ВД с гем.	27/17,0	3/20,0	0,47	12/16,4	8/17,0	0,124
Полус правой ВД без гем.	11/6,9	3/20,0		3/4,2	7/14,0	
Гиппокамп обл. слева с гем.	11/6,9	1/6,7	0,91	8/11,1	3/6,4	0,020
Гиппокамп обл. слева без гем.	5/3,2	1/6,7		1/1,4	4/8,5	

Гиппокамп обл. справа с гем.	5/3,1	1/6,7	0,57	1/1,4	3/6,4	0,161
Гиппокамп обл. справа без гем.	7/4,4	2/13,3		3/4,1	4/8,5	
Конвекс ВД слева с гем.	27/17,0	3/20,0	0,92	13/18,1	10/21,3	0,055
Конвекс ВД слева без гем.	4/2,5	0/0		0/0	3/6,4	
Конвекс ВД справа с гем.	31/19,5	5/33,3	0,42	13/17,8	9/19,1	0,116
Конвекс ВД справа без гем.	8/5,0	2/13,4		2/2,7	5/10,7	
Затылочные доли (ЗД) с гем.	10/6,2	0/0	0,75	6/8,3	4/8,5	0,013
ЗД без гем.	15/9,4	1/6,7		5/6,8	8/17,0	
Теменная доля (ТД) слева с гем.	10/6,2	2/13,3	0,64	2/2,7	8/17,0	0,010
ТД слева без гем.	7/4,4	0/0		4/1,5	2/4,3	
ТД справа с гем.	10/6,2	3/20,0	0,21	5/6,8	5/10,6	0,131
ТД справа без гем.	10/6,2	0/0		3/4,2	5/10,6	
Очаги в подкорковых структурах с гем.	26/16,4	4/26,7	0,27	16/21,9	9/19,1	0,118
Очаги в подкорковых структурах без гем.	11/6,9	1/6,7		4/5,5	5/10,6	
Очаги ушибов в стволе с гем.	39/24,7	4/26,7	0,99	23/31,9	11/23,4	0,178
Очаги ушибов в стволе без гем.	6/3,8	1/6,7		2/2,8	2/4,3	

Таким образом, в группе по изучению РПТС не было обнаружено статистически значимых различий по развитию РПТС между группами пациентов с различной локализацией очагов.

В группе пациентов с ППТС, развившихся в течение года после ЧМТ, были выявлены следующие статистически значимые ассоциации между анатомическими локализациями очагов травмы и развитием ППТС:

- поражение полюса правой ЛД (**p=0,008**): отсутствие очагов в полюсе правой ЛД vs очаги с кровоизлиянием в полюсе правой ЛД ($p=0,003$, ОШ=0,23, 95% ДИ: 0,08-0,61); очаги в полюсе правой ЛД без кровоизлияния vs очаги в полюсе правой ЛД с кровоизлиянием ($p=0,004$, ОШ=3,91, 95% ДИ: 1,61-9,52);

- поражение базальных отделов правой ЛД (**p=0,009**): очаги в базисе правой ЛД без кровоизлияния vs очаги в базальных отделах правой ЛД с кровоизлиянием ($p=0,0051$, ОШ=0,42, 95% ДИ: 0,18-0,98); очаги в базальных отделах правой ЛД без кровоизлияния vs очаги в базальных отделах правой ЛД с кровоизлиянием ($p=0,008$, ОШ=3,12, 95% ДИ: 1,30-7,01);

- поражение конвекситальной поверхности левой ЛД (**p=0,009**): очаги в области конвекситальной поверхности левой ЛД без кровоизлияния vs очаги в области конвекситальной поверхности левой ЛД с кровоизлиянием ($p=0,003$, ОШ=4,74, 95% ДИ: 1,67-13,45);

- поражение конвекситальной поверхности правой ЛД (**p=0,020**): очаги в области конвекситальной поверхности правой ЛД без кровоизлияния vs очаги в области конвекситальной поверхности правой ЛД с кровоизлиянием ($p=0,026$, ОШ=3,11, 95% ДИ: 1,17-8,22);

- поражение полюса левой ВД (**p=0,022**);

- поражение гиппокампальной области слева (**p=0,020**);

- поражение левой ТД (**p=0,010**): отсутствие очагов в левой ТД vs очаги в левой ТД без кровоизлияния ($p=0,013$, ОШ=1,30, 95% ДИ: 0,23-7,42);

- поражение ЗД (**p=0,013**).

Таким образом, поражение полюса ($p=0,008$) и базальных отделов правой ЛД ($p=0,009$), конвекситальной поверхности левой и правой ЛД ($p=0,009$ и $p=0,020$), а также полюса левой ВД ($p=0,022$), гиппокампальной области слева ($p=0,020$), левой ТД ($p=0,010$), и ЗД ($p=0,013$), ассоциировано с более частым развитием ППТС в течение года.

При этом наличие очагов с кровоизлияниями в полюсе и базальных отделах правой ЛД, конвекситальной поверхности левой и правой ЛД, а также полюсе левой ВД и в левой ТД показывает значительно более высокий риск развития ППТС. Особенно высокий риск ассоциируется с кровоизлияниями в конвекситальной поверхности левой ЛД (ОШ=4,74, 95% ДИ: 1,67-13.45) и в полюсе правой ЛД (ОШ=3,91, 95% ДИ: 1,61-9.52), что подчеркивает значимость этих локализаций в контексте посттравматических осложнений. Кроме того, аналогичные результаты наблюдаются для базальных отделов правой ЛД (ОШ=3,12, 95% ДИ: 1,30-7.01) и конвекситальной поверхности правой ЛД (ОШ=3,11, 95% ДИ: 1,17-8.22), подтверждая, что поражения в этих областях также значительно увеличивают вероятность развития ППТС. Наличие поражений в левой теменной доле с геморрагией также связано с увеличением риска развития ППТС (ОШ=1,30, 95% ДИ: 0,23-7.42, $p=0.010$), хотя значение ОШ и широкий ДИ указывают на меньшую степень уверенности по сравнению с другими упомянутыми зонами.

6.1.1. Анализ регрессии Кокса для поздних посттравматических судорог и нейроанатомических факторов

Учитывая существующие данные о том, что кровоизлияние в ткани головного мозга связано с повышенным риском развития симптоматической эпилепсии [36], и стремясь включить все наблюдения за 10-летний период, мы провели анализ регрессии Кокса. Этот анализ был направлен на изучение влияния наличия кровоизлияния в различных анатомических локализациях на наступление

неблагоприятного события, где неблагоприятное событие – это развитие ППТС или смерть в течение 10 лет.

Для данного анализа мы объединили случаи, когда поражения не отмечались, со случаями поражений без кровоизлияния, и противопоставили их поражениям с кровоизлиянием. Ниже приведены полученные статистически значимые результаты:

- кровоизлияние в полюсе правой ЛД ($p=0,00026$, ОШ=2,77, 95% ДИ 1.57-4.91), рисунок 17;

- кровоизлияние в базальных отделах правой ЛД ($p=0,0036$, ОШ=2,20, 95% ДИ 1.28-3.81), рисунок 18;

- кровоизлияние в области конвекситальной поверхности правой ЛД ($p=0,037$, ОШ=2,20, 95% ДИ 1.03-3.68), рисунок 19;

- кровоизлияние в левой ТД ($p=0,00038$, ОШ=3,41, 95% ДИ 1.6-7.0), рисунок 20.

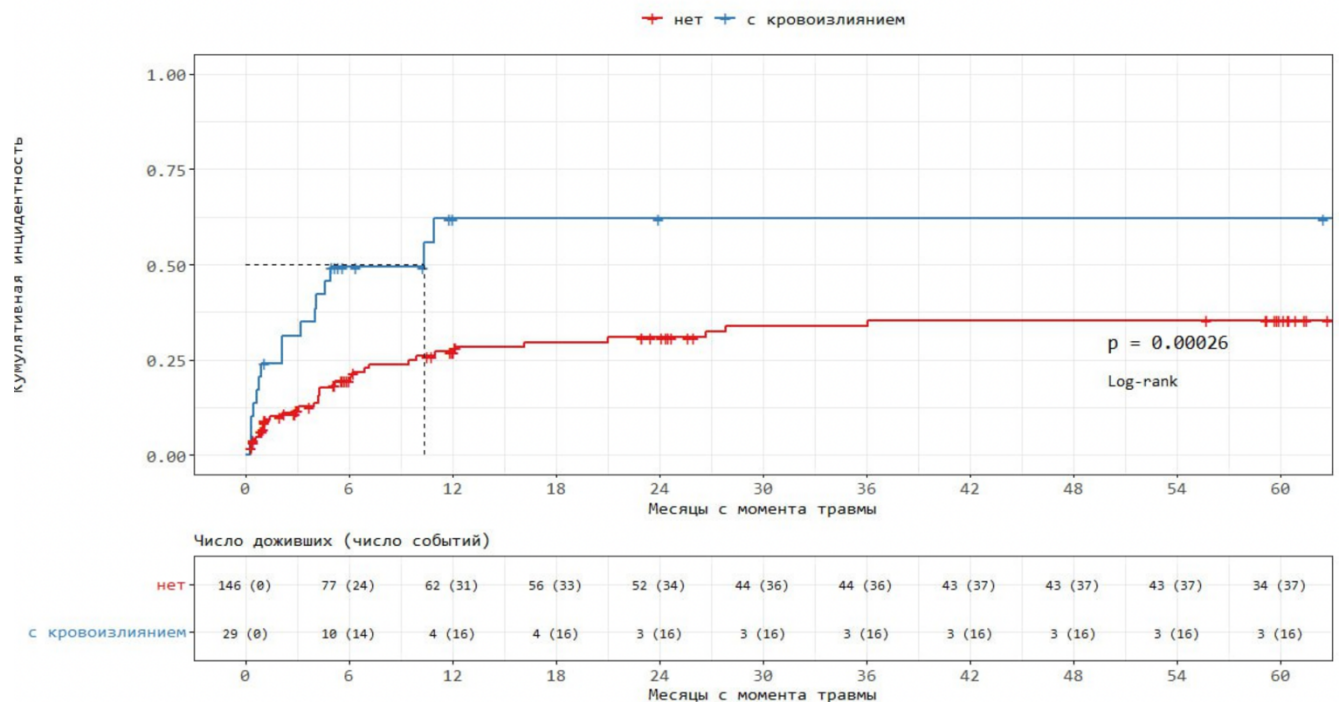


Рисунок 17 – Анализ регрессии Кокса для ППТС и кровоизлияния в полюсе правой ЛД

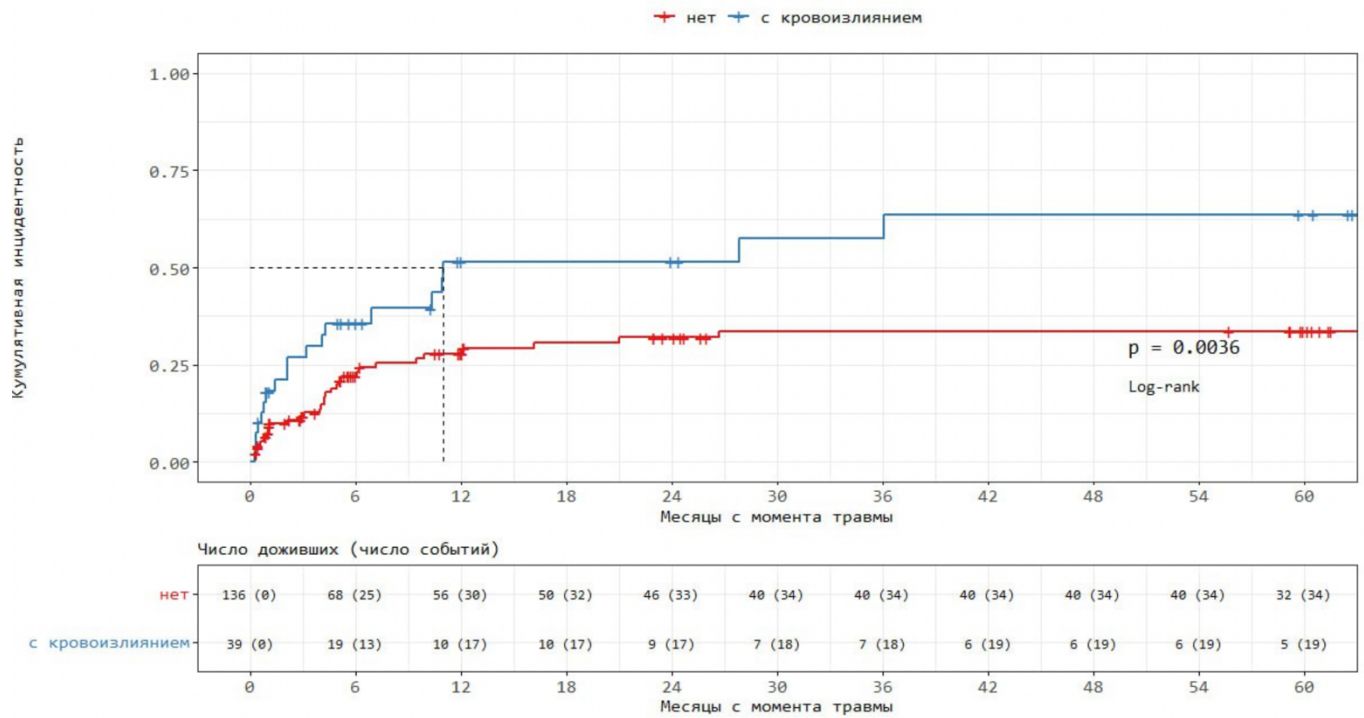


Рисунок 18 – Анализ регрессии Кокса для ППТС и кровоизлияния в базальных отделах правой ЛД

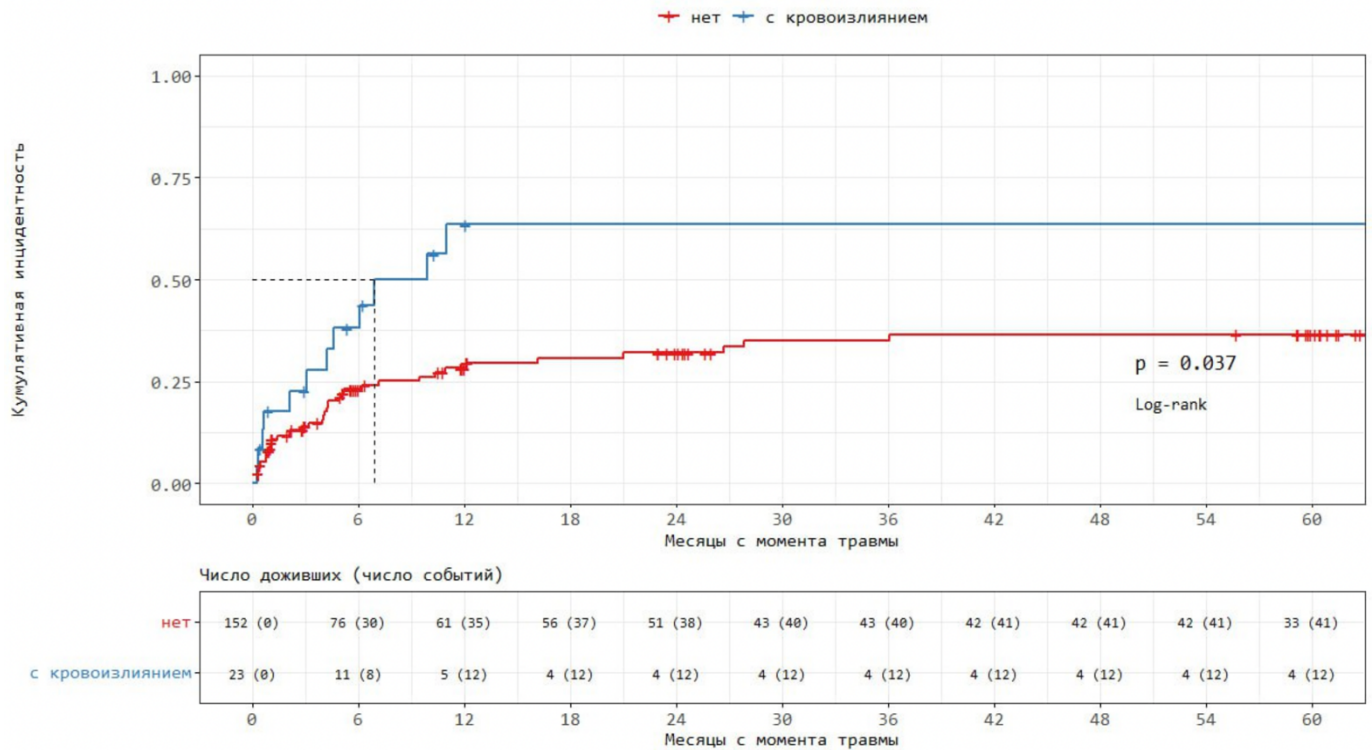


Рисунок 19 – Анализ регрессии Кокса для ППТС и кровоизлияния в области конвексительной поверхности правой ЛД

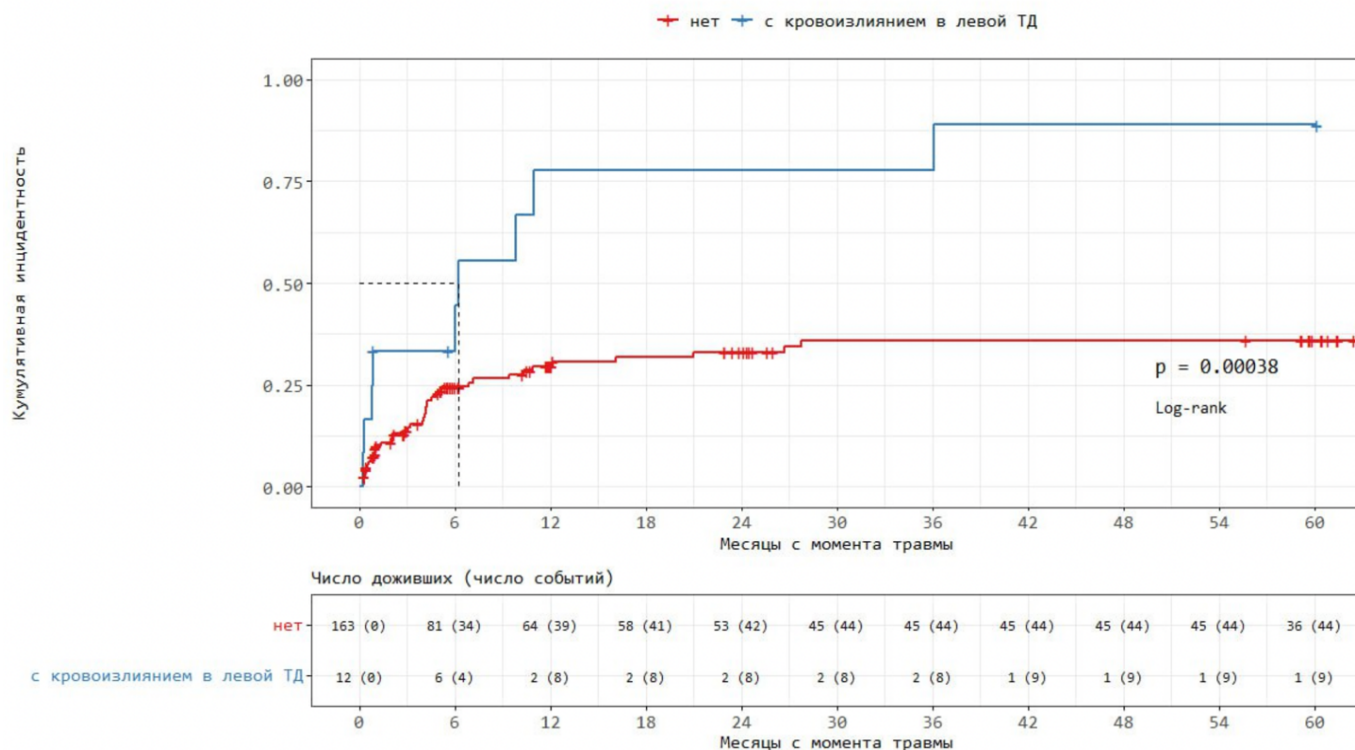


Рисунок 20 – Анализ регрессии Кокса для ППТС и кровоизлияния в левой ТД

Таким образом, анализ всех наблюдений за 10 лет показал, что кровоизлияние в полюсе правой ЛД, базальных отделах правой ЛД, конвекситальной поверхности правой ЛД, а также левой ТД статистически значимо ассоциировано с развитием неблагоприятного события, которое в нашей выборке преимущественно представлено развитием ПТЭ.

6.2. Оценка по шкале тяжести повреждения головного мозга по данным КТ (по Маршалу)

Также была проведена оценка тяжести повреждения головного мозга по шкале Маршала, основанной на данных КТ (приложение В). Были получены следующие результаты, представленные в таблице 33.

Таблица 33 – Анализ результатов оценки по шкале Маршала в контексте развития ранних и поздних судорог

Наличие РПТС или ППТС	n	Средн.	Станд. откл.	Станд. ошибка	95% ДИ нижняя	95% ДИ верхняя	Значение p
Без РПТС	194	3,50	1,393	0,100	-1,277	0,054	0,018
С РПТС	18	4,11	1,079	0,254			
Без ППТС	89	3,27	1,346	0,143	-1,327	-0,509	<0,001
С ППТС	64	4,19	1,139	0,142			

Таким образом, более высокая оценка по КТ-шкале Маршала ассоциирована с большей частотой развития как ранних, так и поздних судорог.

6.3. Анализ постоперационных КТ-исследований головного мозга

При анализе постоперационных КТ-исследований головного мозга было установлено наличие пролабирования тканей головного мозга в костное окно у 20 пациентов, при этом наличие статистически значимой взаимосвязи между развитием РПТС и наличием пролабирования установлено не было ($p>0,05$). Однако была установлена статистически значимая связи между развитием поздних судорог и пролабированием тканей головного мозга в костное окно, подробнее информация отражена в таблице 34, примеры КТ-исследований пациентов с пролабирование и без пролабирования тканей головного мозга в костное окно представлены на рисунках 21-24.

Таблица 34 – Анализ влияния наличия пролабирования вещества мозга в трепанационное окно на частоту развития ППТС

Категория	Без ППТС (n)	С ППТС (n)	Значение p
Без нейрохирургического вмешательства	59	18	

Без пролабирования вещества мозга в трепанационное окно	19	25	<0,001
С пролабированием вещества мозга в трепанационное окно	5	11	

Эти результаты могут указывать на необходимость дальнейшего изучения воздействия осложнений нейрохирургических вмешательств на развитие поздних судорожных состояний. Такие выводы могут стать основой для оптимизации нейрохирургических подходов и разработки мер профилактики развития поздних судорог у пациентов с ЧМТ.

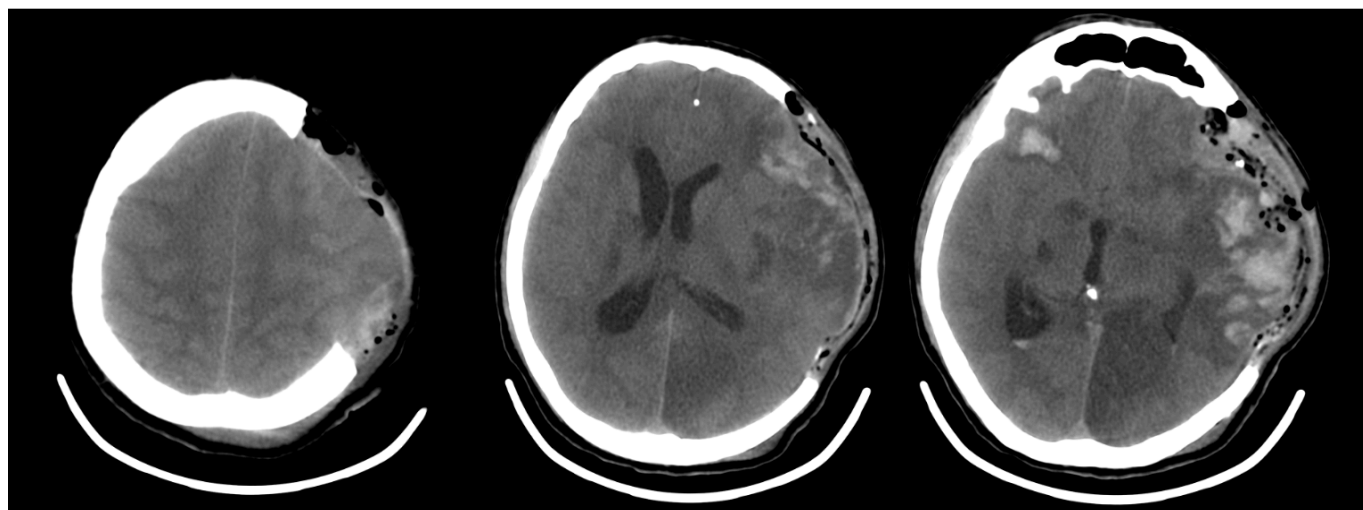


Рисунок 21- Пример постоперационного КТ-исследования с пролабированием вещества головного мозга в трепанационный дефект у пациента А, 37 лет, с диагнозом закрытая тяжелая ЧМТ: ушиб головного мозга тяжелой степени, сдавления головного мозга острой субдуральной гематомой лобно -теменно-височной области слева, геморрагические очаги ушиба 3;4 вида височной доли слева, полюсно-базальных отделов височной доли справа.

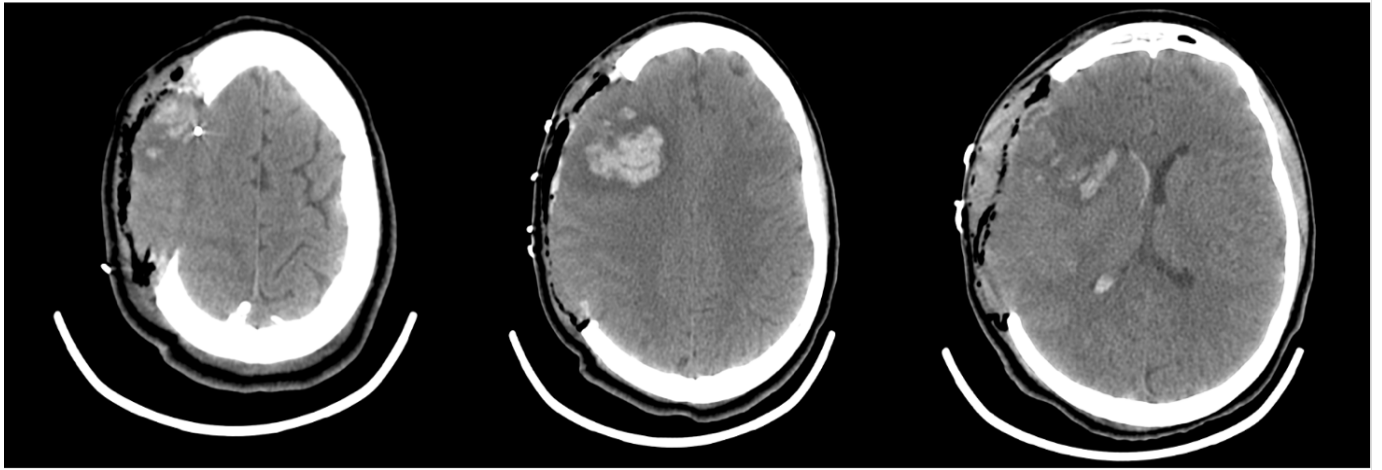


Рисунок 22 – Пример постоперационного КТ-исследования с пролабированием вещества головного мозга в трепанационный дефект у пациентки Б, 18 лет, с диагнозом тяжелая сочетанная травма: открытая проникающая краниофациальная травма: Эпидуральная гематома правой височной области. Диффузный отек правого полушария головного мозга.

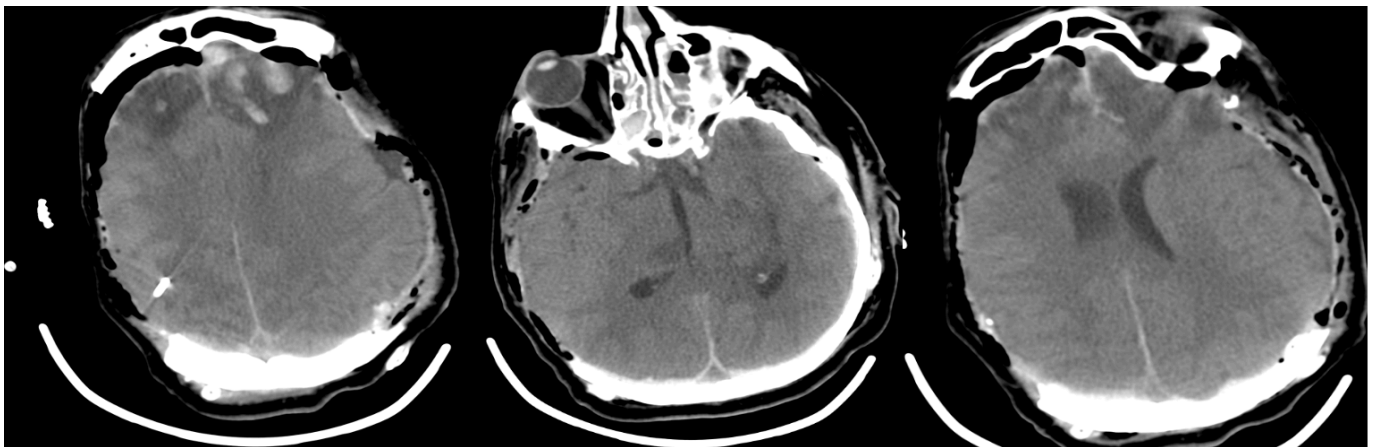


Рисунок 23 – Пример постоперационного КТ-исследования без пролабирования вещества головного мозга в трепанационный дефект у пациента Л, 57 лет, с диагнозом острая открытая проникающая тяжелая ЧМТ. Ушиб лобных долей мозга 3 вида. Массивное базально-конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние. Диффузное повреждение головного мозга IV степени. Пластинчатая субдуральная гематома правой лобной области. Перелом затылочной кости с двух сторон с переходом на основание черепа, перелом пирамид височных костей с двух сторон.

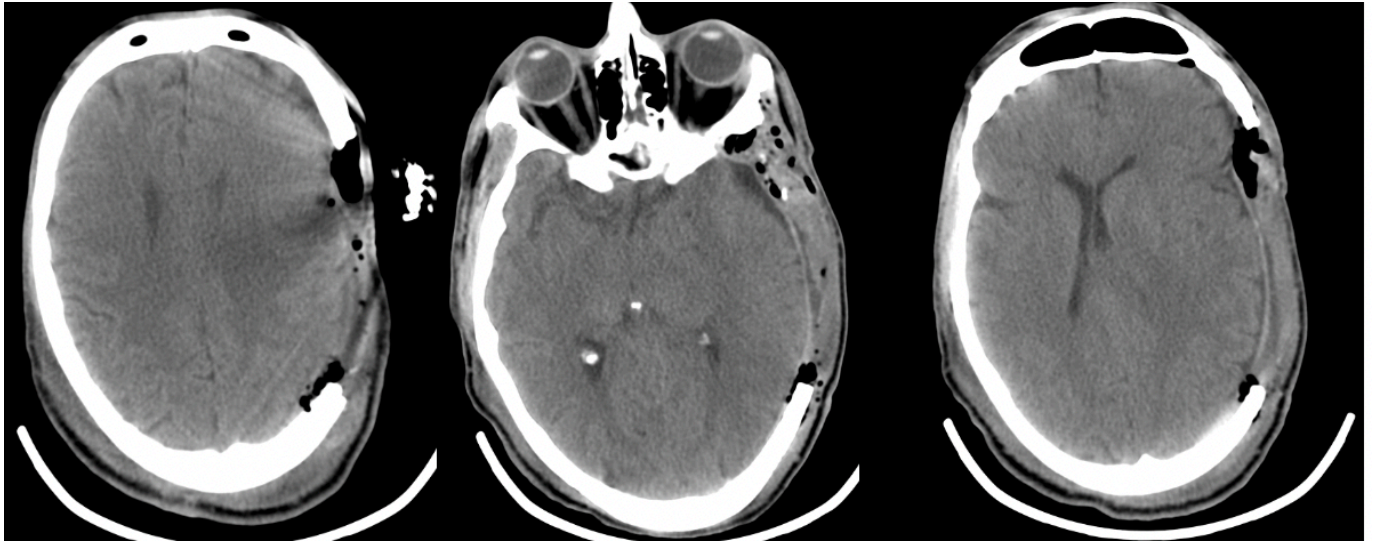


Рисунок 24 – Пример постоперационного КТ-исследования без пролабирования вещества головного мозга в трепанационный дефект у пациента М, 39 лет, с диагнозом тяжёлая открытая ЧМТ. Острая эпидуральная гематома левой лобно-теменно-височной области. Ушиб головного мозга. Субарахноидальное кровоизлияние. Перелом левой теменной и височной костей.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ

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

Большинство исследований в области ПТЭ сосредоточены на единовременном изучении одной модальности биомаркеров [19]. Одновременно с этим, учитывая чрезвычайную гетерогенность как тяжелой ЧМТ, так и ПТЭ, мультимодальный подход, вмещающий одновременно факторы нескольких категорий кандидатов-биомаркеров, представляется наиболее оптимальным [118]. 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 [126; 127].

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 (таблица 2, таблица 3).

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 ППТС также хорошо изучена и показана в большом числе работы [93]. 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.

Как было упомянуто в главе 1, 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 анамнез 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. Гриненко под руководством профессора О. Зайцева в работе «Клинико-электроэнцефалографический анализ посттравматической эпилепсии» [128].

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 (частота дискретизации 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 [111], также

ВЧО были зарегистрированы у пациентов с ПТЭ с помощью МЭГ [115], что оправдывает нашу попытку зарегистрировать ВЧО с помощью скальповой ЭЭГ. Более того, как мы уже упоминали в главе 1 согласно протоколу мультицентрового международного проспективного клинического исследования по изучению ПТЭ [118], ВЧО заявлены как потенциальный биомаркер 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 [115]. 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 [129].

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 [130]. 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).

Другой интересной работой, которая показала схожие с нашими результаты, но в контексте другой патологии, является работа группы А. Ротенберга, в которой исследовалась эпилепсия, развивающаяся после церебральной малярии, в детской популяции. В данной работе аналогично нашим данным отмечалось повышение соотношения дельта-гамма в группе с развившейся симптоматической эпилепсией, авторы связывают полученные данные, в том числе, с выраженностью воспалительного процесса (учитывалась, например, температура тела пациентов) [131]. Мы также фиксировали маркеры воспаления и температуру тела, однако ввиду малочисленности выборки по изучению нейрофизиологических предикторов анализ воспалительных маркеров в данной выборке не представлялся целесообразным.

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 [32; 33; 34]. Вероятно, на данном этапе также происходит перевозбуждение ингибиторных интернейронов [132; 133]. Предположительно эти процессы могут быть связаны с увеличением гамма-активности на ЭЭГ [133]. 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 отличие 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 [130]. Большое количество работ в области эпилептогенеза, показали, что замедление нейрональной активности головного мозга, также как и её ускорение, может быть связано с развитием эпилептогенеза [134; 135], 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 [136].

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) [137]. Вместе с тем, в последние годы значительно увеличился интерес к гену ApoE в контексте не только когнитивных нарушений, но и эпилепсии, и ЧМТ [61; 64; 69], также в литературе описаны противоречивые данные о роли ОНП гена ApoE в контексте ПТЭ [63; 70], 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 НарМар (Международный проект НарМар) [124; 125].

ADORA1 (rs10920573) и IL-1b (rs114363), 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 [138],

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 [139; 140]. Заинтересованность лобных долей также ранее уже была показана [140], 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 Маршала и развитием поздних судорог также соответствует данным литературы [126].

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 [141].

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 работ, посвященных анализу клинических данных больных с острой черепно-мозговой травмой и проверке имеющихся гипотез.

В рамках настоящего исследование мы установили, что наличие очаговых повреждений с кровоизлиянием 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

кровоизлияния 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.

Мы также показали, что посттравматическая гидроцефалия, требующая установки шунтирующей системы, значительно увеличивает риск развития посттравматической эпилепсии.

Нами также было показано, 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. Мы провели анализ на достаточно большой выборке с длительным периодом наблюдения, с учетом того, что при

реализации исследования мы следовали основным критериям положения GRIPS (Genetic Risk Prediction Studies – Генетические Исследования Прогнозирования Риска), эти данные также могут использоваться другими учеными и, возможно, сыграть важную роль при анализе больших выборок.

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 кровоизлиянием 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 левой и правой лобных долей, полюс левой височной доли, левая теменная доля. Наличие очаговых повреждений без кровоизлияния 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 кровоизлияния 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. Аллельные варианты 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА - болезнь Альцгеймера

ВД – височная доля

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВЧО - высокочастотные осцилляции

ВППШ – вентрикуло-перитонеальное шунтирование

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДАП - диффузное аксональное повреждение

ДИ - доверительный интервал

ВЧД – внутричерепное давление

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПТС - немедленные посттравматические судороги

ОНП - однонуклеотидный полиморфизм

ОР – отношения рисков

ОШ - отношение шансов

ППТС - поздние посттравматические судороги

ПТЭ - посттравматическая эпилепсия

ЗД – затылочная доля

ИДК – измеряемый коэффициент диффузии

КПТЧ – костно-пластическая трепанация

ЛД – левая доля

МНК – метод независимых компонент

оСДГ – острая субдуральная гематома

оЭДГ – острая эпидуральная гематома

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РПТС - ранние посттравматические судороги

САК - субарахноидальное кровоизлияние

ТД – теменная доля

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

ШКГ -шкала комы Глазго

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders. – Geneva: World Health Organization, 2023.
2. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. – Москва, 2023. – 277 с.
3. Christensen, J. Epidemiology of posttraumatic epilepsy / J. Christensen // Semin. Neurol. Thieme Medical Publishers. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 218-222.
4. Fordington, S. Review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury / S. Fordington, M. Manford // J Neurol. – 2020. – Vol. 267. – P. 3105-3111.
5. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation / J. Englander, T. Bushnik, T.T. Duong [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2003. – Vol. 84. – P. 365-373.
6. Epidemiology of traumatic brain injury-associated epilepsy and early use of anti-epilepsy drugs: An analysis of insurance claims data, 2004-2014 / X. DeGrauw, D. Thurman, L. Xu [et al.] // Epilepsy Res. – 2018. – Vol. 146. – P. 41-49.
7. Jennett, W.B. Early Traumatic Epilepsy: Definition and Identity / W.B. Jennett // The Lancet. – 1969. – Vol. 293, № 7604. – P. 1023-1025. – doi: 10.1016/S0140-6736(69)91822-4.
8. Зайцев, О.С. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия / О.С. Зайцев, О.А. Гриненко, Г.Г. Шагинян // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2010. – № 4 (21). – С. 20-24.
9. Котов, А.С. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика / А.С. Котов, Ю.А. Белова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 3-2. – С. 48-51.
10. Очаговая травма головного мозга. Клинические рекомендации / Ассоциация нейрохирургов России. – Москва, 2022. – 82 с.

11. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 475-482. – doi: 10.1111/epi.12550.
12. Insights into epileptogenesis from post-traumatic epilepsy / M. Pease, K. Gupta, S.L. Moshé [et al.] // *Nat Rev Neurol*. – 2024. – P. 1-15. – doi: 10.1038/s41582-024-00954-y.
13. Semah, F. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? / F. Semah, D. Cavalcanti, M. Baulac // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, № 3. – P. e378-e385.
14. Karlander, M. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study / M. Karlander, J. Ljungqvist, J. Zelano // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92. – P. 617-621.
15. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries / J.F. Annegers, W.A. Hauser, S.P. Coan, W.A. Rocca // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338. – P. 20-24.
16. Controversies in posttraumatic epilepsy / A.M. da Silva, A.R. Vaz, I. Ribeiro [et al.] // *Neurosurg Aspects of Epilepsy*. Springer Vienna. 1990. – Vol. 50. – P. 48-51. – doi: 10.1007/978-3-7091-9104-0_9.
17. Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients / Y. Zhao, H. Wu, X. Wang [et al.] // *Seizure*. – 2012. – Vol. 21. – P. 322-326.
18. 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. – Vol. 2. – P. 123-144.
19. Association of posttraumatic epilepsy with 1-year outcomes after traumatic brain injury / J. Burke, J. Gugger, K. Ding [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4, № 12. – P. e2133129.

20. Seizure susceptibility and sleep disturbance as biomarkers of epileptogenesis after experimental TBI / P. Andrade, L. Lara-Valderrábano, E. Manninen [et al.] // *Biomedicines*. 2022. – Vol. 10, № 5 – P. 1138
21. Cotter, D. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: A systematic review / D. Cotter, A. Kelso, A. Neligan // *Seizure*. – 2017. – Vol. 46. – P. 53-58.
22. IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study / M.L. Diamond, A.C. Ritter, M.D. Failla [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55. – P. 1109-1119.
23. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury – Preclinical frontiers / R. Immonen, N.G. Harris, D. Wright [et al.] // *Neurobiol Dis*. – 2019. – Vol. 123. – P. 75-85.
24. ADC mapping and T1-weighted signal changes on post-injury MRI predict seizure susceptibility after experimental traumatic brain injury / L. Frey, A. Lepkin, A. Schickedanz [et al.] // *Neurol Res*. – 2014. – Vol. 36. – P. 26-37.
25. Electroencephalographic biomarkers of epilepsy development in patients with acute brain injury: a matched, parallel cohort study / V. Punia, Z. Fitzgerald, X. Zhang [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2019. – Vol. 6. – P. 2230-2239.
26. Early brain biomarkers of post-traumatic seizures: initial report of the multicentre epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) prospective study / E.S. Lutkenhoff, V. Shrestha, J.R. Tejeda [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – P. 1154-1157.
27. Agoston, D.V. Protein biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury / D.V. Agoston, A. Kamnaksh // *Neurobiol Dis*. – 2019. – Vol. 123. – P. 59-68.
28. Golub, V.M. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: Advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions / V.M. Golub, D.S. Reddy // *Pharmacol Rev*. – 2022. – Vol. 74. – P. 387-438.
29. Александрова, Е.В. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга / Е.В. Александрова, А.А.

Потапов, О.С. Зайцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 7. – С. 40-46.

30. Ng, S.Y. Traumatic brain injuries: Pathophysiology and potential therapeutic targets / S.Y. Ng, A.Y.W. Lee // Front Cell Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 528.

31. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome / T. Skandsen, K.A. Kvistad, O. Solheim [et al.] // J Neurosurg. – 2010. – Vol. 113. – P. 556-563.

32. Dienel, G.A. Lactate shuttling and lactate use as fuel after traumatic brain injury: Metabolic considerations / G.A. Dienel // J Cereb Blood Flow Metab. – 2014. – Vol. 34. – P. 1736-1748.

33. Revisiting traumatic brain injury: From molecular mechanisms to therapeutic interventions / A. Jarrahi, M. Braun, M. Ahluwalia [et al.] // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8. – P. 389.

34. Neuropathophysiological mechanisms and treatment strategies for post-traumatic epilepsy / S. Sharma, G. Tiarks, J. Haight, A.G. Bassuk // Front Mol Neurosci. – 2021. – Vol. 14. – P. 612.

35. Pitkänen, A. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy / A. Pitkänen, T.P. Sutula // Lancet Neurol. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 173-181.

36. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure / B.P. Lucke-Wold, L. Nguyen, R.C. Turner [et al.] // Seizure. – 2015. – Vol. 33. – P. 13-23.

37. Epileptogenesis / A. Pitkänen, K. Lukasiuk, F.E. Dudek, K.J. Staley // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – Vol. 5(10). – P. a022822.

38. Antiepileptogenesis and disease modification: Progress, challenges, and the path forward – Report of the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored

antiepileptogenesis and disease modification workshop / A.S. Galanopoulou, W. Löscher, L. Lubbers [et al.] // *Epilepsia Open*. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 276-296.

39. DiSabato, D.J. Neuroinflammation: the devil is in the details / D.J. DiSabato, N. Quan, J.P. Godbout // *J Neurochem*. – 2016. – Vol. 139. – P. 136-153.

40. Inflammation in neurological disorders: The thin boundary between brain and periphery / C. Cervellati, A. Trentini, A. Pecorelli [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2020. – Vol. 33. – P. 191-210.

41. Justiz Vaillant, A.A. Interleukin / A.A. Justiz Vaillant, A. Qurie. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

42. Microglia: Agents of the CNS pro-inflammatory response / J.A. Rodríguez-Gómez, E. Kavanagh, P. Engskog-Vlachos [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 1717.

43. Vezzani, A. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, T. Ravizza // *Nat Rev Neurol*. – 2019. – Vol. 15. – P. 459-472.

44. Goddard, G.V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity / G.V. Goddard // *Nature*. – 1967. – Vol. 214. – P. 1020-1021.

45. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options / W. Löscher, H. Potschka, S.M. Sisodiya [et al.] // *Pharmacol Rev*. – 2020. – Vol. 72. – P. 606-638.

46. A postnatal peak in microglial development in the mouse hippocampus is correlated with heightened sensitivity to seizure triggers / I. Kim, L.M. Mlsna, S. Yoon [et al.] // *Brain Behav*. – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. e00403.

47. Dinarello, C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity / C.A. Dinarello // *Immunol Rev*. – 2018. – Vol. 281. – P. 8-27.

48. Predictive modeling in pediatric traumatic brain injury using machine learning / S.L. Chong, N. Liu, S. Barbier [et al.] // *BMC Med Res Methodol*. – 2015. – Vol. 15, № 22. – P. 1-9.

49. Targeting inflammatory mediators in epilepsy: A systematic review of its molecular basis and clinical applications / G. Costagliola, G. Depietri, A. Michev [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 741244.
50. Pepys, M.B. The pentraxins 1975-2018: Serendipity, diagnostics and drugs / M.B. Pepys // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2382.
51. Neuroinflammation: A signature or a cause of epilepsy? / E. Pracucci, V. Pillai, D. Lamers [et al.] // *IJMS.* – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 6981.
52. Bronisz, E. Matrix metalloproteinase 9 in epilepsy: The role of neuroinflammation in seizure development / E. Bronisz, I. Kurkowska-Jastrzębska // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-14.
53. Younus, I. Epigenetic interventions for epileptogenesis: a new frontier for curing epilepsy / I. Younus, D.S. Reddy // *Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 177. – P. 108-122.
54. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells / M. Göttlicher, S. Minucci, P. Zhu [et al.] // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20, № 24. – P. 6969-6978.
55. High-throughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence reader in 96-well format / D. Huang, B. Ou, M. Hampsch-Woodill [et al.] // *J Agric Food Chem.* – 2002. – Vol. 50, № 16. – P. 4437-4444.
56. Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons / C. Crosio, E. Heitz, C.D. Allis [et al.] // *J Cell Sci.* – 2003. – Vol. 116, № 24. – P. 4905-4914.
57. Immunohistochemical analysis of histone H3 acetylation and methylation – evidence for altered epigenetic signaling following traumatic brain injury in immature rats / W.M. Gao, M.S. Chadha, A.E. Kline [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1070, № 1. – P. 31-34.

58. Boison, D. Epigenetics and epilepsy prevention: The therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies / D. Boison, J.M. Rho // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 167. – P. 107741.
59. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies / A.C. Raulin, S.V. Doss, Z.A. Trottier [et al.] // *Mol Neurodegeneration*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 72.
60. Van Cauwenberghe, C. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives / C. Van Cauwenberghe, C. Van Broeckhoven, K. Sleegers // *Genet Med*. – 2016. – Vol. 18. – P. 421-430.
61. Johnson, V.E. Traumatic brain injury and amyloid- β pathology: a link to Alzheimer's disease? / V.E. Johnson, W. Stewart, D.H. Smith // *Nat Rev Neurosci*. – 2010. – Vol. 11. – P. 361-370.
62. APOE genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury / F.C. Crawford, R.D. Vanderploeg, M.J. Freeman [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58. – P. 1115-1118.
63. APOE4 genetic polymorphism results in impaired recovery in a repeated mild traumatic brain injury model and treatment with Bryostatin-1 improves outcomes / A.O. Giarratana, C. Zheng, S. Reddi [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – P. 19919.
64. Susceptibility of transgenic mice expressing human apolipoprotein E to closed head injury: The allele E3 is neuroprotective whereas E4 increases fatalities / T. Sabo, L. Lomnitski, A. Nyska [et al.] // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 101. – P. 879-884.
65. Takahashi, K. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 / K. Takahashi, C.D.P. Rochford, H. Neumann // *J Exp Med*. – 2005. – Vol. 201. – P. 647-657.
66. TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia / F.L. Yeh, Y. Wang, I. Tom [et al.] // *Neuron*. – 2016. – Vol. 91. – P. 328-340.

67. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model / Y. Wang, M. Cella, K. Mallinson [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 160. – P. 1061-1071.
68. McKee, C.A. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury / C.A. McKee, J.R. Lukens // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 231.
69. APOE4 promotes tonic-clonic seizures, an effect modified by familial Alzheimer's disease mutations / L. Lamoureux, F.M. Marottoli, K.Y. Tseng [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 656521.
70. APOE genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury / M.A. Miller, Y. Conley, J.M. Scanlon [et al.] // *Brain Injury*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1468-1477.
71. Astrocytic expression of the Alzheimer's disease risk allele, ApoEε4, potentiates neuronal tau pathology in multiple preclinical models / A.M. Jablonski, L. Warren, M. Usenovic [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 3438.
72. APOE is associated with serum tau following uncomplicated mild traumatic brain injury / S.M. Lippa, R.T. Lange, C.L. Dalgard [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 816625.
73. Нейрохирургия: национальное руководство. Т. 2: Черепно-мозговая травма / ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; под редакцией Д.Ю. Усачёва. – [Б. м.]: НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 2022. – 515 с.
74. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 3. Хирургическое лечение (опции) / А.А. Потапов, В.В. Крылов, А.Г. Гаврилов [и др.] // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. – 2016. – Т. 80, № 2. – С. 93-101.
75. Талыпов, А.Э. Методы трепанации в хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы / А.Э. Талыпов, Ю.В. Пурас, В.В. Крылов // *Скорая медицинская помощь*. – 2009. – № 1. – С. 8.

76. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research / A.I.R. Maas, D.K. Menon, G.T. Manley [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2022. – Vol. 21. – P. 1004-1060.
77. Evaluation of outcomes among patients with traumatic intracranial hypertension treated with decompressive craniectomy vs standard medical care at 24 months: A secondary analysis of the RESCUEicp randomized clinical trial / A.G. Kolias, H. Adams, I.S. Timofeev [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2022. – Vol. 79, № 7. – P. 664-671.
78. 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. – Vol. 57. – P. 1968-1977.
79. Prevalence and risk factors for early seizure in patients with traumatic brain injury: Analysis from national trauma data bank / S. Majidi, Y. Makke, A. Ewida [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 90-95.
80. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study / M.A. Tubi, E. Lutkenhoff, M.B. Blanco [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2019. – Vol. 123. – P. 115-121.
81. Early seizure prophylaxis in traumatic brain injuries revisited: A prospective observational study / D. Khor, J. Wu, Q. Hong [et al.] // *World J Surg.* – 2018. – Vol. 42. – P. 1727-1732.
82. Temkin, N.R. Risk factors for posttraumatic seizures in adults / N.R. Temkin // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44. – P. 18-20.
83. Frey, L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review / L.C. Frey // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44. – P. 11-17.
84. Risk factors and prognosis of early posttraumatic seizures in moderate to severe traumatic brain injury / J Laing, B Gabbe, Z Chen [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2022. – Vol. 79, № 4. – P. 334-341.
85. Asikainen, I. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: Brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on

long-term outcome / I. Asikainen, M. Kaste, S. Sarna // *Epilepsia*. – 1999. – Vol. 40. – P. 584-589.

86. Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: Risk factors and clinical significance / H. Wiedemayer, K. Triesch, H. Schäfer [et al.] // *Brain Injury*. – 2002. – Vol. 16. – P. 323-330.

87. Incidence and risk factors of posttraumatic epilepsy following pediatric traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis / F.P. Mariajoseph, Z. Chen, P. Sekhar [et al.] // *Epilepsia*. – 2022. – Vol. 63. – P. 2802-2812.

88. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis / T. Xu, X. Yu, S. Ou [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 67. – P. 1-6.

89. Epidemiology, risk factors, and biomarkers of post-traumatic epilepsy: A comprehensive overview / D. Kazis, S. Chatzikonstantinou, A. Ciobica [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. 410.

90. Risk factors for post-traumatic epilepsy / H. Khalili, N.R. Kashkooli, A. Niakan [et al.] // *Seizure*. – 2021. – Vol. 89. – P. 81-84.

91. Acute thalamic damage as a prognostic biomarker for post-traumatic epileptogenesis / E. Manninen, K. Chary, N. Lapinlampi [et al.] // *Epilepsia*. – 2021. – Vol. 62. – P. 1852-1864.

92. Neuroimaging of subacute brain inflammation and microstructural changes predicts long-term functional outcome after experimental traumatic brain injury / S. Missault, C. Anckaerts, I. Blockx [et al.] // *J Neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36. – P. 768-788.

93. Clinical characteristics of post-traumatic epilepsy and the factors affecting the latency of PTE / T. Yu, X. Liu, L. Sun [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 21, № 301. – P. 1-11.

94. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy / Z. Liu, Q. Chen, Z. Chen [et al.] // *Arq Neuro-Psiquiatr.* – 2019. – Vol. 77. – P. 375-380.

95. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy / R.K. Gupta, S. Saksena, A. Agarwal [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1465-1471.

96. Посттравматические приступы: проспективное когортное исследование / В.В. Крылов, А.М. Теплышова, Р.Ш. Мутаева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2018. Т. 10, № 2. – С. 3-8.
97. Incidence and predictors of early posttraumatic seizures among patients with moderate or severe traumatic brain injury in Northwest Ethiopia: An institution-based prospective study / N.D. Baye, F.D. Baye, A.A. Teshome [et al.] // BMC Neurol. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 41.
98. Predicting long-term global outcome after traumatic brain injury: Development of a practical prognostic tool using the traumatic brain injury model systems national database / W.C. Walker, K.A. Stromberg, J.H. Marwitz [et al.] // J Neurotrauma. – 2018. – Vol. 35, № 14. – P. 1587-1595.
99. Quantitative diffusion MRI of hippocampus as a surrogate marker for post-traumatic epileptogenesis / I. Kharatishvili, R. Immonen, O. Gröhn [et al.] // Brain. – 2007. – Vol. 130. – P. 3155-3168.
100. Posttraumatic epilepsy risk factors: One-year prospective study after head injury / F. Angeleri, J. Majkowski, G. Cacchio [et al.] // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40. – P. 1222-1230.
101. Posttraumatic epilepsy: The endophenotypes of a human model of epileptogenesis / R. Diaz-Arrastia, M.A. Agostini, C.J. Madden [et al.] // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50. – P. 14-20.
102. Kharatishvili, I. Association of the severity of cortical damage with the occurrence of spontaneous seizures and hyperexcitability in an animal model of posttraumatic epilepsy / I. Kharatishvili, A. Pitkänen // Epilepsy Res. – 2010. – Vol. 90. – P. 47-59.
103. Острый период при моделировании черепно-мозговой травмы у крыс: немедленные судороги, повреждение функциональных зон новой коры и нарушения поведения / И.Г. Комольцев, С.О. Франкевич, Н.И. Широбокова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 11-2. – С. 88-91.

104. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury / A. Bragin, L. Li, J. Almajano [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 735-745.
105. High-frequency oscillations after status epilepticus: Epileptogenesis and seizure genesis / A. Bragin, C.L. Wilson, J. Almajano [et al.] // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45. – P. 1017-1023.
106. Jirsch, J.D. High-frequency oscillations during human focal seizures / J.D. Jirsch // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – P. 1593-1608.
107. High-frequency oscillations: What is normal and what is not? / A. Bragin, J. Engel Jr, C.L. Wilson [et al.] // *Epilepsia*. – 2009. – Vol. 50. – P. 598-604.
108. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain / J. Jacobs, P. LeVan, R. Chander [et al.] // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – P. 1893-1907.
109. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy / G.A. Worrell, L. Parish, S.D. Cranstoun [et al.] // *Brain*. – 2004. – Vol. 127. – P. 1496-1506.
110. Perucca, P. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: Effect of underlying pathology / P. Perucca, F. Dubeau, J. Gotman // *Brain*. – 2014. – Vol. 137. – P. 183-196.
111. Ранние предиктивные биомаркеры посттравматической эпилепсии / К.К. Крюкова, Е.В. Александрова, О.Н. Воскресенская [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко*. – 2021. – № 5. – С. 110-116.
112. Distinction in EEG slow oscillations between chronic mild traumatic brain injury and PTSD / L.M. Franke, W.C. Walker, K.W. Hoke [et al.] // *Int J Psychophysiol*. – 2016. – Vol. 106. – P. 21-29.
113. Macroperiodic oscillations are associated with seizures following acquired brain injury in young children / R.M. Guerriero, M.J. Morrissey, M. Loe [et al.] // *J Clin Neurophysiol*. – 2022. – Vol. 39. – P. 602-609.
114. Aladjalova, N.A. Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex / N.A. Aladjalova // *Nature*. – 1957. – Vol. 179. – P. 957.

115. Marsh, B. Network effects of traumatic brain injury: From infra slow to high frequency oscillations / B. Marsh, M. Huang, M. Bazhenov // *bioRxiv*. – 2023. – doi: 10.1101/2023.08.31.555809.
116. MEG measured delta waves increase in adolescents after concussion / E.M. Davenport, J.E. Urban, C. Vaughan [et al.] // *Brain Behav.* – 2022. – Vol. 12. – P. e2720.
117. Mild traumatic brain injury is associated with dysregulated neural network functioning in children and adolescents / K. Safar, J. Zhang, Z. Emami [et al.] // *Brain Commun.* – 2021. – Vol. 3. – P. fcab044.
118. The epilepsy bioinformatics study for anti-epileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol / P.M. Vespa, V. Shrestha, N. Abend [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2019. – Vol. 123. – P. 110-114.
119. The progression of electrophysiologic abnormalities during epileptogenesis after experimental traumatic brain injury / A.Y. Reid, A. Bragin, C.C. Giza [et al.] // *Epilepsia.* – 2016. – Vol. 57. – P. 1558-1567.
120. Chemically activated luminopsins allow optogenetic inhibition of distributed nodes in an epileptic network for non-invasive and multi-site suppression of seizure activity / J.K. Tung, F.H. Shiu, K. Ding [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2018. – Vol. 109. – P. 1-10.
121. Posttraumatic seizures and epilepsy in adult rats after controlled cortical impact / K.M. Kelly, E.R. Miller, E. Lepsveridze [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2015. – Vol. 117. – P. 104-116.
122. Generalized seizures after experimental traumatic brain injury occur at the transition from slow-wave to rapid eye movement sleep / P. Andrade, J. Nissinen, A. Pitkänen [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2017. – Vol. 34. – P. 1482-1487.
123. Validation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy / R. Ottman, C. Barker-Cummings, C.L. Leibson [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 191-197.
124. The International HapMap Project // NCBI. – URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov> – Текст : электронный.

125. SNP Database // NCBI. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>. – Текст : электронный.
126. Acute physiologic prediction of pediatric post-traumatic epilepsy / B. Appavu, M. Hamed Temkit, M. Kuwabara [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2022. – Vol. 183, – P. e106935.
127. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury / V. Raymont, A. Salazar, R. Lipsky [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 224-229.
128. Гриненко, О.А. «Клинико-электроэнцефалографический анализ посттравматической эпилепсии»: дис. канд. мед. наук: 03.03.01/ Гриненко Олеся Александровна. - М., 2013. - 110 с.
129. 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.
130. Predicting posttraumatic epilepsy using admission electroencephalography after severe traumatic brain injury / M. Pease, J. Elmer, A. Shahabadi [et al.] // *Epilepsia*. – 2022. – Vol. 64, – P. 1842-1852.
131. EEG markers predictive of epilepsy risk in pediatric cerebral malaria – A feasibility study/ A. Patel, S. Dhamne, M. Sapuwa [et al.] // *EpilepsyBehav*. – 2020. – Vol. 113, – P. e107536.
132. Feedforward inhibition ahead of ictal wavefronts is provided by both parvalbumin- and somatostatin-expressing interneurons. / R. Parrish, N. Codadu, C. Mackenzie-Gray Scott [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2019. – Vol. 597, – P. 2297–2314.
133. Increase in Seizure Susceptibility After Repetitive Concussion Results from Oxidative Stress, Parvalbumin-Positive Interneuron Dysfunction and Biphasic Increases in

Glutamate/GABA Ratio./ P. MacMullin, N. Hodgson, U. Damar Scott [et al.] // *Cerebral Cortex* . – 2020. – Vol. 30, – P. 6108-6120.

134. Neuronal ion transport in epilepsy / K.J. Staley, G.K. Mody, R.A. Jensen, [et al.] // *J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 110. – P. 455-461.

135. Seizure development in the acute intrahippocampal epileptic focus / L.Lin, K.Kriukova, A. Bragic [et.al] // *Scientific Reports*. – 2018 – Vol. 8. – P. e1423.

136. Газарян, Л.М. Роль полиморфизма гена GRIN1 в формировании посттравматической эпилепсии / Газарян Л.М. Селянина Н.В. Каракулова Ю.В. // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2021. – № 4 (21). – С. 20-24.

137. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: A systematic review / D. Cotter, A. Kelso, A. Neligan // *Seizure*. – 2017. – Vol. 46. – 53-58.

138. 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

139. Neuroanatomic Markers of Posttraumatic Epilepsy Based on MR Imaging and Machine Learning / H. Akrami, R. Leahy, A. Irimia [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2022 – Vol. 4(3). – P. 347-353

140. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study / M. Tubi , E. Lutkenhoff, M. Blanco [et al.] // *Neurobiol Dis*. – 2019– Vol. 123. – P. 115-121. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.014. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29859872; PMCID: PMC6274611.

141. The utilization of bench-to-bedside approaches in pharmacogenomics / E. Rytkin, K. Kriukova, N. Denisenko [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol.14. – doi: 10.3389/fphar.2023.1234219.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Опросник Оттмана**

1. Вам когда-нибудь говорили, что у вас был судорожный приступ из-за высокой температуры в детстве?

2. [Помимо судорожных (ого) приступов (па), вызванных (ого) высокой температурой, если таковые (ой) случались (ся)] Вам когда-либо говорили, что у Вас был эпилептический приступ или эпилепсия после ЧМТ?

Следующие вопросы задаются, если пациент ответил «нет» на вопрос 2:

3. [Помимо судорожных (ого) приступов (па), вызванных (ого) высокой температурой, если таковые (ой) случались (ся)] Вам когда-либо говорили, что у вас были какие-либо из следующих состояний после ЧМТ?

А. Судорожный приступ, судороги или какое-либо другое состояние при любых обстоятельствах?

В. Неконтролируемые движения частей тела или всего тела, такие как подёргивание, рывки, тряска или внезапное ослабление?

С. Необъяснимое изменение вашего психического состояния или уровня осознанности; или эпизоды «отстранённости», которые Вы не могли контролировать?

Д. Вам когда-нибудь говорили, что, когда Вы были маленьким ребёнком, Вы чаще других детей задумывались или отстраненно смотрели в одну точку?

Е. Замечали ли Вы когда-нибудь необычные движения тела или ощущения при воздействии стробоскопических огней, видеоигр, мерцающих светов или солнечного блеска?

Ф. Сразу после пробуждения, утром или после дневного сна, замечали ли Вы неконтролируемые рывки или неуклюжесть, например, выпадение предметов из рук или внезапное «вылетание» вещей из рук?

Г. Были ли у Вас какие-либо другие типы повторяющихся необычных приступов?

Каждый вопрос можно ответить: «нет», «да», «возможно» или «не знаю».

Фраза [Помимо судорожных (ого) приступов (па), вызванных (ого) высокой температурой, если таковые (ой) случались (ся)] добавляется только если субъект ответил «да» или «возможно» на вопрос 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Классификация видов ушибов головного мозга по В.Н. Корниенко, Васину Н.Я., Кузьменко В.А., 1987 г

- **Ушиб 1** типа - зоны пониженной плотности вещества головного мозга (+18-25 HU)
- **Ушиб 2** типа- очаги контузионного повреждения мозга, проявляющихся в одних случаях некомпактным расположением высокоплотных мелкоточечных включений в зоне пониженной плотности, в других – умеренным повышением плотности в очаге ушиба до 50HU.
- **Ушибы 3** типа - зоны неоднородного повышения плотности мозгового вещества (+64-76 HU)
- **Ушибы 4** типа - одиночные или множественные, массивные, округлой или овальной формы очагами интенсивного гомогенного повышения плотности от +64 до +76 HU

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 — Классификация повреждений головного мозга по данным КТ согласно Маршалу (Marshall, 1992)

Степень	Характеристика
DI-I	Нет видимых изменений
DI-II	• поперечная дислокация менее 5 мм • базальные цистерны не изменены • нет повреждений высокой или смешанной плотности более 25 мл
DI-III	• I-II + компрессия или отсутствие базальных цистерн
DI-IV	• I-III + смещение срединных структур более 5 мм
Эвакуируемые повреждения	Все повреждения, требующие хирургического удаления
Неэвакуируемые повреждения	Повреждения высокой или смешанной плотности, оказывающие объемный эффект, но не подлежащие удалению хирургически

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 — Шкала комы Глазго (458. Teasdale G, 1974)

Действие	Баллы	
1. Лучший двигательный ответ:	6	
• выполнение инструкций	5	
• защитная реакция на боль	4	Ясное сознание-----15 баллов
• отдергивание на боль	3	
• декортикационная ригидность	2	Умеренное оглушение---13-14
• децеребрационная ригидность	1	баллов
• отсутствие реакции		
2. Лучшая вербальная реакция:		
• Речь нормальная, ориентация не нарушена	5	Глубокое оглушение -----11-12
• Речь спутанная, дезориентировка	4	баллов
• Бессвязные слова, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3	Сопор-----8-10
• Нечленораздельные звуки	2	баллов
• Реакция отсутствует	1	Кома 1-----6-7 баллов
3. Открывание глаз:		
• Спонтанное	4	Кома 2-----4-5 баллов
• На речь	3	
• На боль	2	Кома 3-----3 балла
• Нет открывания глаз	1	