

DOI: 10.26693/jmbs05.06.009

УДК 616.853-085.213: 616.12

Антоненко С. О.¹, Стоянов О. М.², Грищенко Г. В.³,
Скоробреха В. З.², Капталан А. О.¹

ПОСТТРАВМАТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ

¹Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Україна

³Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

santonenko@ukr.net

Одним з найбільш частих і грізних наслідків черепно-мозкової травми є посттравматична епілепсія, яка є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці. Посттравматична епілепсія розвивається в 11-20% людей, які перенесли черепно-мозкову травму, її частота і тяжкість залежить від ступеня ураження центральної нервової системи внаслідок травми мозку, локалізації травматичного вогнища, стану преморбідного фону, наявності соматичної і виникнення коморбідних патологій, стану вегетативної нервової системи та ін.

У роботі висвітлюються механізми травми мозку, в тому числі окиснювальний стрес, які призводять до розладу функціонування всіх рівнів нервової системи.

У ранньому періоді після черепно-мозкової травми домінують ішемічні пошкодження центральної нервової системи з розвитком глутаматного каскаду, оксидативного стресу та ін. В результаті всіх патологічних реакцій розвивається дезінтеграція роботи нервової системи з розвитком основних нейропатологічних синдромів.

У проміжному періоді, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування, зокрема епілептизації мозку з можливою появою повторних неспровокованих нападів, а також порушенням більшості психоневрологічних функцій внаслідок надмірних нейронних розрядів.

Формування посттравматичної епілепсії має відстрочений період виникнення вогнища епіактивності на основі каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових та інших мереж, розладів функціонування нервової системи і залежить від ряду «тригерних» факторів, в т.ч. від характеру, локалізації, ступеня пошкодження, стану антиепілептичної системи і інших чинників сти-

мулюючих генератор гіперзбудження з можливим виникненням вторинних генераторів. При цьому в повній мірі формується патологічна детермінанта, яка «епілептизує» мозок.

Розглядаються питання диференціації посттравматичної епілепсії від інших епілептичних нападів, залежність її розвитку від тяжкості черепно-мозкової травми, основні фактори ризику такого роду епілептогенезу, а також дезорганізації та пошкодження антиепілептичної системи. Описано існуючий широкий спектр судомних нападів, в т.ч. фокальних з урахуванням характерної для черепно-мозкової травми локалізації.

Ключові слова: посттравматичний епілепсія, епілептогенез, фактори ризику

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» в межах виконання НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822) та «Створення єдиної системи збереження соматичного та психічного здоров'я учасників дорожнього руху» (№ державної реєстрації 0118U001849).

Вступ. Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є грізним і частим відстроченим ускладненням ЧМТ, основною причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці, а також інвалідизації працездатного населення, зниження якості життя.

Симптоматична епілепсія (Е) розвивається у 11-20% людей, які перенесли ЧМТ, її частота і тяжкість залежить від ступеня ураження ЦНС внаслідок ЧМТ, локалізації травматичного вогнища,

стану преморбідного фону, наявності соматичної і виникнення коморбідної патології, стану вегетативної нервової системи (ВНС) та ін. [1-7].

Патогенез розвитку ПТЕ складний та до кінця не вивчений.

У ранньому періоді ЧМТ обов'язковою складовою розвитку патологічного процесу є ішемія нейронів. При цьому «тригерні» механізми – гіперактивація глутаматних (переважно іонотропних, наприклад NMDA) рецепторів, підвищення аж до токсичних рівнів внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів (у т. ч. високореактивного оксиду азоту), активація системи цитокинової відповіді, а також різке посилення утворення активних альтеруючих радикалів з симультанним зниженням вираженості ферментативної і не ферментативної ланок антиоксидантного захисту [8]. Останній механізм відомий як «окиснювальний стрес», який ініціює поширену загибель нейронів [9, 10]. Формується замкнуте патологічне коло де чітко простежується каскад взаємопов'язаних реакцій: травматичне пошкодження нейронів сприяє посиленню вироблення збуджуючих нейротрансмітерів, дефіциту макроергічних субстанцій, накопичення вільного кальцію, оксиду азоту, прозапальних цитокинів, ендогенних канабіоїдів та інших субстанцій, що в сукупності «запускають» посилені процеси ліпопероксидації. Активні радикали при цьому дестабілізують роботу клітинних мембран і, тим самим додатково прискорюючи деградацію ліпідів, сприяють надлишковому надходженню глутамату, іонів кальцію та інших альтеруючих компонентів через мікродефекти всередину клітини [11].

Розвивається дезінтеграція функціонування різних органів і систем, що на думку академіка Р. Н. Крижанівського, є провідним механізмом розвитку основних нейропатологічних синдромів [12, 13].

У проміжному періоді ЧМТ поряд з регресом типових симптомів випадіння, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування. При цьому крім оболонково-больового, тригемінального, підкоркового, значне місце займає епілептогенез з розвитком синдрому ПТЕ. Паралельно протікають процеси демієлінізації, фрагментації аксонів, формування спайкових процесів, кіст і т. інш. [14].

Наявне напруження гомеостазу і виснаження адаптаційних реакцій призводять до віддалених прогресуючих наслідків з розгортанням вогнищевих та дифузних посттравматичних синдромів [14].

У віддаленому періоді ЧМТ продовжується формування ПТЕ – хронічного захворювання, яке розвинулося після перенесеної травми мозку з повторними нападами які не провокуються та по-

рушеннями рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів [15-17].

Однак існує думка [18], що термін ПТЕ не розкриває всієї складності та багатогранності пароксизмальних станів, які можуть супроводжувати перенесену ЧМТ. Необхідно враховувати механізми, умови пошкодження, різноманіття зацікавлених структур і систем, локальність або дифузність ураження, а також їх поєднання; статичний і динамічний вплив за типом удару або імпульсу з контактними або інерційними феноменами, деформаціями, змінами обсягу черепа, варіантів лінійного, кутового обертального прискорення, вплив стискаючих і розтягуючих сил та інших механічних ефектів; порушення мозкового кровообігу, ліквородинаміки, нейродінамічних процесів з вивільненням збуджуючих амінокислот, гіперактивацією глутаматних рецепторів, підвищенням до токсичних рівнів концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів, активних альтеруючих радикалів, а також зниження антиоксидантного захисту, ініціація загибелі нейронів та ін. [19, 20]; обов'язково в патологічний процес втягаються нейроендокринна та імунна система [21].

Складність інтерпретації термінології полягає в тому, що згідно з останньою, під «ПТЕ» можна розглядати будь який епінапад що виник після перенесеної ЧМТ [18]. Т. о. діагноз ґрунтується тільки на наявний факт розвитку епінападу після ЧМТ [18] без урахування його виникнення в паралельному розвитку або існування різних факторів, а також їх комбінації які впливають на епілептогенез.

Ураховуючи що ПТЕ відноситься до симптоматичної Е, остання переважно пов'язана з певною локалізацією патологічного процесу. Тим не менш різні механізми розвитку Е і, зокрема ПТЕ супроводжуються різноманіттям клінічних і параклінічних проявів, у т. ч. частотою, відтермінуванням виникнення і охопленням усього відомого спектру епілептичних пароксизмів [22]. Можливі різні комбінації епінападів з іншими патологічними проявами наслідків ЧМТ [13, 23].

Як було сказано вище, у випадках епінападів раннього періоду на перший план виступають зміни метаболізму і функціонування мозку в екстремальних умовах з розвитком пошкодження судин, аксонів, змін внутрішньочерепного тиску, вазопарезів, вазоспазмів, зміною кровонаповнення, електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги, ліквородинаміки, набрякання і дислокаційного синдромів [13]. Наявність такого роду проявів Е без сумніву найважливіший фактор ризику розвитку ПТЕ.

В. Н. Гримайло і Т. А. Литовченко (2015) [24] вказують на пряму залежність між тяжкістю ЧМТ і

розвитком ПТЕ, особливо протягом перших 5 років після ушкодження мозку.

У загальній структурі Е посттравматичні форми становлять 5-7 %, а з усіх вперше зареєстрованих – 10% [25] та максимальним значенням у молодих осіб. ПТЕ найбільш часта причина Е у контингенту осіб в діапазоні 15-30 років, у цих випадках на її частку припадає 20% від усіх симптоматичних форм Е [16,17]. Є подібні дані про те, що ПТЕ максимально поширена у осіб 15-24 років, причому, в залежності від тяжкості ЧМТ ці показники становлять від 1,9 до 37% [20]. За даними Ding K. et al [22] у США поширеність ПТЕ залежно від тяжкості ЧМТ становить від 2 до 50%.

Критеріями оцінки ступеня пошкодження мозку можуть служити тривалість втрати свідомості, посттравматична амнезія, і дані нейровізуалізації мозку [22].

Згідно загальнопопуляційних досліджень важка ЧМТ підвищує ризик розвитку ПТЕ у 29 разів проти легкої, при якій цей показник збільшується в 1,5 рази [17, 26]. У дітей до 14 років питома вага ПТЕ може скласти до 14% [22], в той час у осіб старше 65 років цей показник дорівнює 8%.

Нейрофізіологічний поліморфізм ПТЕ полягає в тому, що для ЧМТ характерний переважно вогнищевий характер розвитку патологічного процесу, проте останнім часом накопичилося безліч клініко-експериментальних підтверджень наявності дифузного ураження мозку. Ці морфофункціональні зміни співіснують і взаємодіють між собою з різним ступенем переважання [22]. Можливості та умови генерації спонтанної активності нейронів до кінця не вивчені. Однак відомо, що каскад перетворень, таких як спайково-запальний процес, гліоз, нейрогенез, синаптогенез, проліферація нейронів, колатеральний спраутинг, як свого роду морфофункціональний «перемонтаж» корковою мережі стимулюють формування епілептичного вогнища [27-29]. Таке виникнення патологічної детермінанти пояснює можливий тривалий латентний період маніфестації ПТЕ [22].

На думку К. Б. Магницької (2007) [30] необхідно враховувати етапність формування генератора патологічно посиленого збудження (порушення пластичності міжнейрональних процесів, збій ансамблевої діяльності нейронів; генетичну схильність і наявні аномалії розвитку мозку; трофічні розлади; кіндлінг; порушення продукції гальмівних медіаторів; електролітного обміну; зміна складу глії). Дисбаланс концентрації ендогенних біоактивних речовин і наявність епілептизованих нейронів індукують інтактні клітини, об'єднуючи і синхронізуючи їх активність, проте в ранніх стадіях її недостатньо для реалізації пароксизму. У пізніх стадіях послаблюється гальмівні механізми, а потужність

генератора патологічного збудження зростає, що дозволяє активувати його слабкими подразниками. Активність зберігається, підтримується і зростає, полегшуючи виникнення подальшого пароксизму. Важливим моментом епілептогенезу є можливість виникнення вторинних генераторів, які з часом можуть домінувати, тим самим визначаючи різноманітність і трансформацію пароксизмів в структурі ПТЕ, а також під впливом протіепілептичних ліків. Кількість вторинних генераторів може збільшуватися, а осередки епіактивності можуть «мігрувати» і мінятися ролями [20, 21, 30].

Генератор гіперзбудження формує патологічну детермінанту, здійснює взаємовідносини з іншими підсистемами ЦНС і «епілептизує» мозок. При формуванні ПТЕ можлива дезорганізація роботи і пошкодження антиепілептичної системи, що проявляється в анатомо-функціональних змінах в хвостатому ядрі, таламусі, склерозі гіпоталамуса, утворення кіст в об'їх мозочковому просторі, мозочку, незвичайному положенні мигдалин та ін. [30,31].

Є відомості, що епілептогенез залежить від характеру травми мозку з деякими відмінностями. У випадках відкритої ЧМТ – превалюють і втручаються у формування Е рубцеві зміни в ділянках конвексимальних відділів мозку, і в першу чергу кори [16].

При закритій ЧМТ виникають множинні забої, у т. ч. в області гіпокампу. У підсумку незалежно від вогнищ в неокортексі, епіактивність в пошкодженому гіпокампі починає поступово домінувати [16].

У віддаленому періоді виникають відстрочені вторинні ушкодження мозку, в т. ч. накопичення глутамату і появою ексайтотоксичності, дії вільних радикалів та ін. Важливу роль відіграють порушення в імунній системі, а також дезорганізація функцій ВНС [18, 32, 33]. Описано кореляційні зв'язки виникнення Е і ступенем розвитку гідроцефалії, гіпоперфузії скроневої частки. Можливе виникнення ПТЕ при недостатньому формуванні гліального бар'єру в місці пошкодження мозку [34]. Вище перелічене безсумнівно буде сприяти поступовому формуванню судомної активності ЦНС з проявом пароксизмів через кілька років, т. е. можливий тривалий латентний період. Це положення підтверджується статистичними даними про розвиток другого нападу протягом двох років у 18-86% у осіб що перенесли ЧМТ. Ці обставини забезпечують всі підстави для постановки діагнозу ПТЕ.

За термінами маніфестації пароксизмів ПТЕ розподіляється таким чином: 40% в перші 6 місяців; 50-60% – протягом року і 80 % – протягом двох років від моменту ЧМТ. Зв'язок пароксизмів з перенесеною травмою мозку повністю втрачається і

досягає фонового значення при значному часовому інтервалі – до 10-15 років [22].

Особливості будови черепа, причини і механізми травматичного пошкодження обумовлюють найбільш часту локалізацію вогнища зміненої активності нейронів в лобовій і скроневій областях мозку, які в свою чергу є епілептогенними зонами [22]. За даними відео ЕЕГ моніторингування [16] встановлено, що вогнища епілептичної активності локалізуються в: скроневої (56%), лобової (36%), тім'яній (5%) та потиличній (3%) частках.

На підставі наявності анатомо-фізіологічних кореляцій травми мозку і епілептиформної активності виділяють лезіональну форму ПТЕ, коли патологічна активність виникає перифокально осередку пошкодження.

Нелезіональна форма симптоматичної Е стосується пошкоджень відділів гіпокампу і переважає в структурі придбаної Е.

Як було сказано вище, ПТЕ охоплює весь спектр існуючих судомних випадків: без зміни свідомості, фокальних – з потьмаренням свідомості, а також білатеральних тоніко-клонічних. Останні судоми як і абсанси зустрічаються значно рідше і можливо, ЧМТ не є їх причиною [22].

На думку В. О. Генералова [35, 36], лезіональний – є основним типом нападів включає в себе фокальні, білатеральні тоніко-клонічні з повільною клініко-енцефалографічною генерацією. Автор вказує на часте поєднання таких нападів з фокальними з та без потьмарення свідомості, при цьому, кожен з них може бути вдруге білатеральними. Фокальні напади дуже різноманітні по своїй клінічній картині – від відхилень у поведінці до тоніко-клонічних судом. Їх легко пропустити через можливі субклінічних проявів, коли відзначають лише суб'єктивні переживання і наявність поведінкових корелятивів.

Важливою особливістю скроневих судом є те, що у 2/3 спостереженнях виникають вегетативна, психотична, соматосенсорна, нюхова, смакова та інші види аури. Прояви простих нападів різноманітні і пов'язані з контрлатеральними розрядами в відповідних полях скроневої кори мозку та співвідносні з аурую. Складні напади супроводжуються порушеннями свідомості і можуть починатися з простого. Локалізація вогнища в лобовій частці рідко провокує розвиток аури, переважають моторні компоненти [37].

Хочеться відзначити, що не у кожного пацієнта який переніс ЧМТ, навіть при наявності факторів ризику розвивається ПТЕ. Мабуть слід враховувати генетичну детермінацію. Відомо, що сімейний анамнез підвищує ризик розвитку ПТЕ на 6-17% в порівнянні з 3-4% без нього. Однак вроджена та/або генетична схильність є відносно слабким про-

вокуючим фактором ПТЕ, порівняно з тяжкістю отриманої травми [22]. Найбільш значущими з них для ранніх судом є: молодий вік, особливо діти до 5 років; гостра внутрішньомозкова гематома; дифузний набряк мозку; внутрішньочерепне чужорідне тіло; вогнищевий неврологічний дефіцит; перелом кісток черепа; втрата свідомості в момент травми більше 30 хвилин [16].

До основних факторів ризику розвитку ПТЕ відносять: тривалість коми після ЧМТ більше 7 діб; відсутність реакції на світло одного з зіниць в гострому періоді травми; наявність ранніх нападів в анамнезі (у дорослих); проникаюча ЧМТ; втиснутий перелом черепа; забиття мозку; вогнищевий неврологічний дефіцит; зміщення серединних структур мозку більше 5 мм; преморбідний хронічний алкоголізм; множинні нейрохірургічні втручання; субдуральна гематома; вік старше 65 років; втрата тканини мозку [37, 38].

Згідно з формулою «зважених категорій травм» [38] значна частота розвитку ПТЕ пов'язана з центр-парієтальною локалізацією ЧМТ; ранніми нападами; наявністю внутрішньомозкової гематоми.

Як вже було сказано вище, в умовах важкої ЧМТ з наявністю неврологічних ускладнень пізні випадки можуть реєструватися у 50% пацієнтів. Найбільш високий ризик ПТЕ пов'язаний з вогнепальними пораненнями мозку, пенетрацією оболонок кісткою або металевим предметом, при цьому, ризик формування ПТЕ збільшується до 60% [16].

Також є відомості, що ймовірність виникнення ПТЕ підвищується при великих вогнищах поразки, залучення лобових і скроневих часток [24], множинних білатеральних контузій (до 66%) [21], вогнепальному нелінійному ураженні двох часток мозку. Ризик ПТЕ підвищений у пацієнтів після геморагічних інфарктів [34], при спонтанній внутрішньомозкової гематоми [40], що можливо підтверджує висунуту Willmore L. J. (1978) [41] гіпотезу про те, що кровотеча в контакт з нервової тканини – важливий фактор розвитку ПТЕ [42].

Протягом першого року після ЧМТ ймовірність розвитку епіпаду в 12 разів вище, ніж в популяції [41]. У цей період судомні пароксизми дебютують у 57% пацієнтів, що страждають ПТЕ. Можливо спрацьовує механізм тривалої компенсації (навіть при легкій травмі ЦНС) або спроба регенерації, що призводить до формування патологічних нервових зв'язків, при цьому критичний час виникнення ПТЕ становить до 2 років [22]. Після 5 років від ЧМТ кореляційний зв'язок виникнення епілептичних випадків слабшає і вже не має лінійної залежності [24].

Заключення. У ранньому періоді після ЧМТ домінують ішемічні пошкодження ЦНС з розвитком глутаматного каскаду, оксидативного стресу та ін.

У результаті всіх патологічних реакцій розвивається дезінтеграція різних рівнів ЦНС з розвитком основних нейропатологічних синдромів.

У проміжному періоді, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування, в яких значне місце займає епілептогенез, який триває в віддаленому періоді ЧМТ з повторними пароксизмами що не провокуються, а також порушенням психоневрологічних функцій внаслідок надмірних нейронних розрядів.

Незважаючи на те, що ПТЕ відноситься до симптоматичної Е з наявністю осередків, складність патогенезу нормалізує наявність всього відомого спектра епіпападів, їх комбінації.

Формування ПТЕ має відстрочений період виникнення вогнища епіактивності на основі каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових та інших мереж, розладів функціонування нервової системи і залежить від ряду «тригерних»

факторів, в т.ч. від характеру, локалізації, ступеня пошкодження, стану антиепілептичної системи та інших чинників стимулюючих генератор гіперзбудження з можливим виникненням вторинних генераторів. При цьому в повній мірі формується патологічна детермінанта, яка «епілептизує» мозок.

Перспективи подальших досліджень. Приведені положення розширяють сучасні уявлення про формування ПТЕ. Необхідність подальшого вивчення основного каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових мереж, «тригерних» факторів, стану антиепілептичної системи, можливого виникнення вторинних генераторів гіперзбудження, що формує патологічну детермінанту з подальшої «епілептизації» мозку. Вище перелічене дозволить в клініці своєчасно та адекватно впливати на основні ланки епілептогенезу в різні періоди посттравматичної хвороби мозку та запобігати розвитку ПТЕ.

References

1. Stoyanov OM, Muratova TM, Kolesnyk OO, Oliynyk SM. Neyrovehetatyvni rozlady v klinitsi posttravmatychnoi epilepsiyi [Neurovegetative disorders in the clinic of post-traumatic epilepsy]. *Ukr visnyk psyhonevrolohiyi*. 2017; 25(1): 108. [Ukrainian]
2. Stoyanov OM, Kolesnik OO, Mashchenko SS, Antonenko SA. Participation of the vegetative system on paroxysmality and formation of posttraumatic epilepsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(11): 889-904.
3. Mamalyga ML. Vozmozhnosti autoregulyaczii czerebral'nogo krovotoka pri khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i ikh svyaz s proyavleniemyai sudorozhnoj gotovnosti [Possibilities of autoregulation of cerebral blood flow in chronic heart failure and their relationship with the manifestation of I and convulsive readiness]. *Materialy 2 nats kongressa «Kardionevrologiya»*. M; 2012. s. 401. [Russian]
4. Mamalyga ML. *Fiziologicheskie osnovy vzaimoobuslovlennykh processov v mozge i serdce* [Physiological bases of interdependent processes in the brain and heart]. Nauchno-prakticheskie i uchebno-metodicheskie rekomendaczii. M: MPGU; 2014. 124 s. [Russian]
5. Matyash MM, Khudenko LI. Travmatichna enczefalopatiya – osoblivosti reabilitatsiyi z vikoristannyam suchasnikh metodiv refleksoterapiyi [Traumatic encephalopathy - features of rehabilitation using modern methods of reflexology]. *Fitoterapiya*. 2014; 2: 30-33. [Ukrainian]
6. Iliev RT, Dostaeva BS. Posttravmaticheskaya epilepsiya [Post-traumatic epilepsy]. *Vestnik KazNMU*. 2015; 2: 385-386. [Russian]
7. Grinenko OG, Zajczev OS, Oknina LB, Urakov SV, Golovtsev AL, Potapov AA. Diagnostika i lechenie posttravmaticheskoi epilepsii [Diagnostics and treatment of post-traumatic epilepsy]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3: 13-17. [Russian]
8. Isaeva RKh, Avtonyuk IA, Gridyakina AV, Evstafeva AE. Immunologicheskie izmeneniya pri cherepno-mozgovoju travme [Immunological changes in traumatic brain injury]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovanij*. 2014; 8(2): 41-47. [Russian]
9. Seo W, Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2009; 6(1): 36-43.
10. Niizuma K, Endo H, Chan PH. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem*. 2009; 109(1): 133-138.
11. Wu L, Xiong X, Wu X, Ye Y, Jian Z, Zhi Z, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Mol Neurosci*. 2020; 13: 28. doi: 10.3389/fnmol.2020.00028
12. *Dizregulyaczionnaya patologiya nervnoj sistemy* [Dysregulatory pathology of the nervous system]. Pod red EI Guseva, GN Kryzhanovskogo. M: OOO «Med informaczionnoe agentstvo»; 2009. 512 s. [Russian]
13. Kurbanova SA. *Kliniko-nejrofiziologicheskie osobennosti simptomaticheskoi posttravmaticheskoi epilepsii* [Clinical and neurophysiological features of symptomatic post-traumatic epilepsy]. Abstr. PhD. (Med.). M; 2007. 18 s. [Russian]
14. Likhterman LB. Klassifikaczija ChMT. Chast 3. Slagaemye diagnoza ChMT i principy ego postroeniya [TBI classification. Part 3. Terms of TBI diagnosis and principles of its construction]. *Sudebnaya mediczina*. 2015; 1(4): 34-40. [Russian]

15. Ritter AC, Wagner AK, Fabio A, Pugh MJ, Walker WC, Szaflarski JP, et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A Traumatic Brain Injury Model Systems Study. *Epilepsia*. 2016; 57: 1968-1977. doi: 10.1111/epi.13582
16. Zajczev OS, Grinenko OA, Shaginyan GG. Rannie sudorozhnye pristupy i posttravmaticheskaya epilepsiya [Early seizures and post-traumatic epilepsy]. *Nejrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2010; 4(21): 20-24. [Russian]
17. Saviczkiy IV, Mironov AA, Myastkovskaya IV. Endotelialnaya disfunkciya pri posttravmaticheskoy epilepsii [Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy]. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(6): 245-252. [Russian]
18. Alekseenko YuV. Posttravmaticheskaya epilepsiya: problemy` diagnostiki, lecheniya i profilaktiki [Post-traumatic epilepsy: problems of diagnosis, treatment and prevention]. *Mediczijskie novosti*. 2006; 11: 25-28. [Russian]
19. Bramlett HM, Dirtrich WD. Patofiziologiya ishemicheskogo i travmaticheskogo porazheniya mozga: skhodstvo i razlichiya [Pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2006; 5: 36-43. [Russian]
20. Volokhova GA, Stoyanov AN, Vastyanov RS. Intensifikaciya proccessov lipoperoksidacii i ugneteniya aktivnosti antiradikalnykh mekhanizmov kak odnonapravlennye mekhanizmy povrezhdeniya mozga [Intensification of lipid peroxidation processes and inhibition of the activity of antiradical mechanisms as unidirectional mechanisms of brain damage]. *Liky Ukrainy*. 2009; 5(131): 92-97. [Russian]
21. Hertsev VN, Stoyanov AN, Bocherova TI. Applied clinical and pathogenetic aspects of interdisciplinary cooperation in the diagnosis and treatment of concussion of brain. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(5): 913-927.
22. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R, Laskowitz D, Grant G, Eds. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 14.
23. Len TK, Neary JP. Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011; 31: 85-93.
24. Grimajlo VN, Litovchenko TA, Yakubenko YuV, Markova TV. Osobennosti sindroma vegetativnoj distonii u pacientov s posttravmaticheskoy epilepsiej [Features of vegetative dystonia syndrome in patients with post-traumatic epilepsy]. *Mezhdunarodnyj mediczijskij zhurnal*. 2015; 3: 32-35. [Russian]
25. Barkhatov MV, Nosyrev AV, Dekhtyar AV, Galaktionova MYu. Primenenie preparata Meksidol v kompleksnom lechenii detej s posttravmaticheskoy epilepsiej [Application of the drug Mexidol in the complex treatment of children with post-traumatic epilepsy]. *Byulleten eksperimentalnoj biologii i medicziny*. 2006; 1: 9-13. [Russian]
26. Hervas ST. Epilepsy after brain insult: targeting rpileptogenesis. *Neurology*. 2002; 59(Suppl 5): S21-6. doi: 10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21
27. Benjamins JA, Nedelkoska L, Bealmeas B, Lisak RP. ACTH protects mature oligodendroglia from excitotoxic and inflammation-related damage *in vitro*. *Glia*. 2013; 61: 1206-17. doi: 10.1002/glia.22504
28. Gusev EI, Konovalov AN, Skvorczova VI, Gekht AB. *Nevrologiya. Naczionalnoe rukovodstvo* [Neurology. National leadership]. M: GEOTAR-Media; 2013. 1040 s. [Russian]
29. Gardner G. *Struktura razuma: teoriya mnozhestvennogo intellekta* [The structure of the mind: the theory of multiple intelligences]. Per s angl. M: OOO "ID Vilyams"; 2007. 512 s. [Russian]
30. Magniczskaya KB. Epileptogenez i patogeneticheskaya terapiya [Epileptogenesis and pathogenetic therapy]. In: *Epilepsiya u detej: problem i resheniya. Materialy mezhd konf*. Volgograd; 2007. s. 6-13. [Russian]
31. *Patofiziologiya: rukovodstvo k prakt. zanyatijam* [Pathophysiology: a guide to practice]. Uchebnoe posobie. Pod red VV Noviczskogo, OI Urazovoj. M; 2011. 336 s. [Russian]
32. Vastyanov RS, Shandra OA. Funkczionalna perebudova ta zmينا lokalizacii korkovikh motornikh neyroni`v v umovakh khronichnoyi epileptichnoyi aktivnosti [Functional overdrive and change of localization of cortical motor neurons in the minds of chronic epileptic activity]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15(3): 51-53. [Ukrainian]
33. Bushnik T, Englander J, Wright J, Kolakowsky-Hayner SA. Traumatic brain injury with and without late posttraumatic seizures: what are the impacts in the post-acute phase: a NIDRR Traumatic Brain Injury Model Systems study. *J Head Trauma Rehabil*. 2012; 27: E36-E44. doi: 10.1097/HTR.0b013e318273375c
34. Guzeva VI. *Epilepsiya i neepilepticheskie paroksizmalnye sostoyaniya u detej* [Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children]. M: OOO «Mediczijskoe informaczionnoe agentstvo»; 2007. 568 s. [Russian]
35. Generalov VO. *Epilepsiya i strukturnye povrezhdeniya mozga* [Epilepsy and structural damage to the brain]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2010. 35 s. [Russian]
36. Generalov VO, Mishnyakova LP, Fedin AI. Vliyanie lokalizacii ochaga epilepticheskoy aktivnosti na sroki razvitiya posttravmaticheskoy epilepsii [Influence of localization of the focus of epileptic activity on the timing of the development of post-traumatic epilepsy]. *Materialy X Vserossijskogo sjezda nevrologov*. Yaroslavl; 2006. s. 535. [Russian]

37. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013; 382(9905): 1646-1654. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60899-5
38. Feeney DM, Walker AE. The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach. *Arch Neurol*. 1979 Jan; 36(1): 8-12. doi: 10.1001/archneur.1979.00500370038005
39. De Carolis P, D'Alessandro R, Ferrara R, Andreoli A, Sacquegna T, Lugaresi E. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischaemic events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47(12): 1345-1347. doi: 10.1136/jnnp.47.12.1345
40. Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1989; 39(8): 1089-1093. doi: 10.1212/wnl.39.8.1089
41. Golden N, Darmadipura S, Bagiada NA. The difference in seizure incidences between young and adult rats related to lipid peroxidation after intracortical injection of ferric chloride. *Singapore Med J*. 2010; 51(2): 105-109.
42. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93(4): 1721-1741. doi: 10.1152/physrev.00008.2013

УДК 616.853–085.213:616.12

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

**Антоненко С. А., Стоянов А. Н., Грищенко Г. В.,
Скоробреха В. З., Капталан А. О.**

Резюме. Одним из наиболее частых и грозных последствий черепно-мозговой травмы является посттравматическая эпилепсия, которая является основной идентифицированной причиной симптоматической эпилепсии в молодом возрасте. Посттравматическая эпилепсия развивается в 11-20% людей, перенесших черепно-мозговую, ее частота и тяжесть зависит от степени поражения центральной нервной системы вследствие черепно-мозговой травмы, локализации травматического очага, состояния преморбидного фона, наличия соматической и возникновения коморбидной патологии, состояния вегетативной нервной системы и др.

В работе освещаются механизмы травмы мозга, в т.ч. окислительный стресс, приводящие к расстройству функционирования всех уровней центральной нервной системы.

В раннем периоде после травмы мозга доминируют ишемические повреждения центральной нервной системы с развитием глутаматных каскада, оксидативного стресса и др. В результате всех патологических реакций развивается дезинтеграция работы центральной нервной системы с развитием основных нейропатологических синдромов.

В промежуточном периоде, при неблагоприятном течении патологического процесса формируются синдромы раздражения, в частности эпилептизация мозга с возможным появлением повторных неспровоцированных пароксизмов, а также нарушением большинства психоневрологических функций вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Формирование посттравматической эпилепсии имеет отсроченный период возникновения очага эпилептичности на основе каскада морфофункционального «перемонтажа» корковых и других сетей, расстройств функционирования нервной системы и зависит от ряда «триггерных» факторов, в т.ч. от характера, локализации, степени повреждения, состояния антиэпилептической системы и других факторов, стимулирующих генератор гипервозбуждения с возможным возникновением вторичных генераторов. При этом в полной мере формируется патологическая детерминанта, которая «эпилептизирует» мозг.

Рассматриваются вопросы дифференциации посттравматической эпилепсии от других эпилептических пароксизмов, зависимость ее развития от тяжести травматического повреждения мозга, основные факторы риска такого рода эпилептогенеза, а также дезорганизации и повреждения антиэпилептической системы. Описан существующий широкий спектр судорожных припадков, в т.ч. фокальных с учетом характерной для черепно-мозговой травмы локализации.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, эпилептогенез, факторы риска.

UDC 616.853–085.213: 616.12

Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis

**Antonenko S. A., Stoyanov A. N., Gryshchenko G. V.,
Skorobrekh V. Z., Kaptalan A. O.**

Abstract. One of the most frequent and severe consequences of traumatic brain injury is post-traumatic epilepsy, which is the main identified cause of symptomatic epilepsy at a young age. Post-traumatic epilepsy develops in 11-20% of people who have had traumatic brain injury, its frequency and severity depends on the degree of damage to the central nervous system due to traumatic brain injury, the localization of the traumatic

focus, the state of premorbid background, the presence of somatic and comorbid pathology, the state of the autonomic nervous system, etc. According to general population studies, severe traumatic brain injury increases the risk of post-traumatic epilepsy development by 29 times against mild, in which this indicator increases by 1.5 times. In children under 14 years old, the proportion of post-traumatic epilepsy can be up to 14%, while in people over 65 years old, this figure is 8%.

The neurophysiological polymorphism of post-traumatic epilepsy is that traumatic brain injury is characterized by a predominantly focal nature of the development of the pathological process, but recently there have been many clinical and experimental confirmations of the presence of diffuse brain damage. These morphological and functional changes coexist and interact with each other with varying degrees of predominance.

The work highlights the mechanisms of brain injury, including oxidative stress, leading to disruption of the functioning of all levels of the central nervous system.

In the early period after traumatic brain injury, ischemic damage to the central nervous system dominates with the development of glutamate cascade, oxidative stress, etc. As a result of all pathological reactions, disintegration of the central nervous system develops with the development of basic neuropathological syndromes.

In the intermediate period, with an unfavorable course of the pathological process, irritation syndromes are formed, in particular, epileptization of the brain with the possible appearance of repeated unprovoked paroxysms, as well as impairment of most neuropsychiatric functions due to excessive neuronal discharges.

The formation of post-traumatic epilepsy has a delayed period of the emergence of a focus of epiactivity based on a cascade of morphofunctional "rewiring" of cortical and other networks, disorders of the functioning of the nervous system and depends on a number of "trigger" factors, incl. on the nature, localization, degree of damage, the state of the antiepileptic system and other factors stimulating the generator of hyperextension with the possible occurrence of secondary generators. At the same time, a pathological determinant is fully formed, which "epilepsizes" the brain.

Conclusion. The issues of differentiation of post-traumatic epilepsy from other epileptic seizures, the dependence of post-traumatic epilepsy development on the severity of traumatic brain injury, the main risk factors for this type of epileptogenesis, as well as disorganization and damage to the antiepileptic system are considered. The existing wide range of seizures is described, incl. focal, taking into account the localization characteristic of traumatic brain injury.

Keywords: post-traumatic epilepsy, epileptogenesis, risk factors.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування