

УДК 616.8-092

О. А. Кашенко, канд. мед. наук, доц.,
О. В. Денисенко, канд. мед. наук, доц.,
Г. О. Волохова, канд. мед. наук, доц.,
С. Л. Ляшенко, канд. мед. наук, доц.,
О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.

ПОСТТРАВМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ

Одеський національний медичний університет

Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є однією з форм захворювання, що найбільше візуалізується і привертає увагу до розробки надійної стратегії антиепілептогенної терапії. Можливості визначення локалізації ушкодження мозку та наявності тимчасового інтервалу від кількох місяців до років між черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і розвитком перших клінічних судомних проявів дозволяють досліджувати патогенетичні механізми розвитку ПТЕ.

Виявлено, що протягом латентного періоду відзначається розвиток численних змін, викликаних травмою мозку, які включають у себе порушення експресії рецепторів та іонних каналів, нейродегенеративні зміни, нейрогенез, ангіогенез, аксональний спрутинг, нейрозапалення і порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [1; 2].

Втім, незважаючи на значні досягнення в дослідженнях специфічних шляхів, що активуються після ЧМТ, сьогодні слід визнати відсутність загальноприйнятого погляду щодо того,

який із зазначених процесів є пусковим, тригерним у патогенезі ПТЕ. Також дискусійним залишається взаємозв'язок між відповідними процесами.

Подальше з'ясування ролі зазначених та інших факторів ризику розвитку ПТЕ сприятиме розробці більш адекватних експериментальних моделей захворювання, необхідних для дослідження нових терапевтичних підходів. **Мета** цього огляду — підсумовування й аналіз даних останніх років, отриманих у цьому напрямі.

1. Епідеміологічні дані і ризик-фактори посттравматичної епілепсії

Якщо частота епілепсії у загальній популяції дорівнює 1–2 %, то після тяжкої ЧМТ досягає 7–39 %, а після проникної ЧМТ — більше 57 %, що становить близько 20 % пацієнтів з набутою формою епілепсії і 5 % від загальної кількості пацієнтів [1–3]. Результати досліджень останніх років підтверджують концептуальні припущення про те, що зі зростанням тяжкості

ЧМТ збільшується ризик розвитку ПТЕ. Так, після ЧМТ легкого ступеня частота ПТЕ становить 4,4 випадку на 100 пацієнтів, 7,6 і 13,6 після травм середньої тяжкості та тяжкого ступеня відповідно [3]. Показано також, що істотні фактори ризику розвитку ПТЕ — поєднання ЧМТ із трьома і більше коморбідними станами, у тому числі наявності депресії в анамнезі [2].

Більш високу ймовірність розвитку епілепсії у віддаленому періоді після ЧМТ визначають такі фактори: раннє і стійке підвищення збудливості гіпокампа, що є наслідком загибелі нейронів, аксонального спрутингу і реорганізації нейронних мереж [4]. У 35–62 % пацієнтів із ЧМТ епілепсія проявляється у формі скроневої епілепсії (СЕ), її початок супроводжують гіпокампальний склероз, хронічне нейрозапалення і реактивний гліоз. Найбільший ризик розвитку епілепсії відзначається протягом перших двох років як після легкого, так і тяжкого ступеня ЧМТ і залишається підвищеним протягом 10 років після ЧМТ [4; 5]. Ці

дані дещо суперечать раніше отриманим результатам, які виявили відсутність ризику розвитку епілепсії через 5 років після легкого ступеня ЧМТ [6]. Порівняно з даними в загальній популяції ризик розвитку епілепсії був удвічі вищим після ЧМТ легкого ступеня, у 7 разів вищим після тяжкої ЧМТ і вдвічі більшим після переломів черепа [5]. Показано також, що ризик розвитку ПТЕ незначно зростає зі збільшенням віку пацієнтів і був найбільшим у групі після 15 років. У пацієнтів з наявністю епілепсії в родині ризик розвитку ПТЕ був істотно вищим після ЧМТ легкого або тяжкого ступеня [5].

Залежно від особливостей нейронних мереж, ушкоджених унаслідок ЧМТ, розвиток ПТЕ може поєднуватися з розвитком одного або кількох інших посттравматичних захворювань, таких як психічні, у тому числі агресивно-депресивні розлади, посттравматичний стрес, когнітивні порушення, хронічний біль, порушення сну, моторні, сенсорні порушення, ендокринні дисфункції або паркінсонізм [7; 8].

Таким чином, ЧМТ може призводити до широкого спектра порушень функцій внутрішніх органів (ендофенотипів), деякі з яких поєднуються, включаючи епілепсію. Основу кожного з ендотипів становлять одна або кілька ушкоджених нейрональних мереж у одного й того ж суб'єкта. Така фенотипова гетерогенність значно ускладнює аналіз клітинних і молекулярних механізмів, які зумовлюють специфіку кожного з виявлених захворювань у даного індивіда та взаємозв'язок з іншими патогенетично пов'язаними коморбідними станами, наприклад ПТЕ. З другого боку, виникає важливе питання

— як можна вибрати найбільш ефективний терапевтичний підхід для лікування одного порушення без компроментації іншого у даного індивіда [7].

Нині дискусійним залишається питання щодо того, чи є гострі або ранні судоми після ЧМТ факторами ризику подальшого розвитку ПТЕ [4]. У зв'язку з цим становить суттєвий інтерес гіпотеза «подвійного удару» (double-hit). Було показано, що після ЧМТ у тварин існує тимчасове «вікно», протягом якого ушкоджені ділянки мозку виявляють певну, тимчасову (скороминущу) нейропротекцію, яка визначається як прекодиціонінг (preconditioning), до наступного удару [9]. Так, наприклад, введення пілокарпіну дев'ятнадцятиденним щурятам через 1 і 6 год після ЧМТ викликало менш виражену загибель нейронів в обох дорзальних гіпокампах порівняно з тваринами без ЧМТ. Разом з тим подібна нейропротекція, яка виникає в такий ранній період після ЧМТ, не запобігала подальшій реорганізації нейронних мереж у гіпокампі, підвищеній судомній готовності та розвитку хронічних судом у віддаленому періоді.

У результаті експериментальних і клінічних досліджень було виявлено, що резистентність або, навпаки, підвищена чутливість до повторного удару, розвиток тимчасової нейропротекції багато в чому залежать від віку на час травми, тяжкості та виду травми, часу між ЧМТ і повторним ударом [9]. Було висловлено припущення, що зростання рівня позаклітинного калію, спричиненого ЧМТ, індукує розвиток депресії, яка розповсюджується в ранні години після травми мозку, що, у свою чергу, знижує нейрональну активацію у відповідь на по-

вторний удар. Інший можливий механізм зниження реактивності нейронів до повторного удару, можливо, зумовлений метаболічною дисфункцією, викликаною зниженим артеріальним тиском і метаболізмом глюкози після ЧМТ [9].

2. Патолофізіологія посттравматичної епілепсії

Терміном «епілептогенез», запропонованим W. Lothman, E. Bertram [10], позначають «процес трансформаційних перетворень нормального мозку в епілептичний, здатний генерувати спонтанні судоми». Цей процес, як й інші патологічні процеси, містить структурні зміни в нейронних мережах, зумовлені ушкодженням нейронів, що прогресують, і механізмами відновлення ушкоджених тканин, що розвиваються протягом латентного періоду, який змінюється у часі після ЧМТ і кульмінацією якого є розвиток спонтанних, повторних судом.

Концептуальна модель епілептичного синдрому ґрунтується на даних про те, що однією з найважливіших відмінних рис нейрональних мереж епілептичних нейронів є наявність у цьому контурі регуляторного механізму, який не часто зустрічається в біології та підпорядковується принципу позитивного зворотного зв'язку. Як відомо, спирається він на механізм саморегенерації, коли кожний попередній процес є тригером для продукції подальшого, що призводить до лавиноподібного зростання інтенсивності початкового процесу, його необоротності та реалізації за законом «усе або нічого». Останнє лежить в основі фізіології нервового імпульсу та посилення механізмів позитивного зворотного зв'язку в нейрональній мережі й, можливо, є

однією з важливих ланок трансформації нормальної електричної активності в епілептиформну, яка сприяє не тільки її ініціюванню, але й посиленню, стабілізації та набуттю стійкого характеру.

Виникає важливе для розуміння епілептогенезу питання про те, що викликає «збій», який призводить до неконтрольованого позитивного зворотного зв'язку в контурі нейронів. Наявні дані дозволяють припустити два можливих варіанти.

Один з них пояснює посилення існуючого раніше позитивного зворотного зв'язку внаслідок недостатності, дефіциту гальмівного контролю [11]. За приклад може бути загибель мохоподібних клітин у хілузі гіпокампа, які в нормі активують гальмівні корзинчасті інтернейрони в зубчастій звивині, що приводить до розгальмування відповідних нейронних мереж у гіпокампі. Унаслідок загибелі гальмівних нейронів і виключення гальмівних контурів відбувається демаскування функціонального позитивного зворотного зв'язку, який здійснюється в нормі глутаматергічною системою. Разом із тим привертає увагу одна суттєва обставина, отримана за допомогою ультраструктурних досліджень, які виявили, що в зубчастій звивині гіпокампа в процесі епілептогенезу після початкового значного зменшення кількості ГАМК-ергічних терміналей відзначається їх значне зростання, що збігається в часі з появою спонтанних судом [12]. Можливо, у цьому випадку ГАМК-ергічна передача виконує інший, невластивий нормі, збудливий ефект.

Інший можливий механізм, який пояснює посилення позитивного зворотного зв'язку, пов'язаний з розвитком нових си-

наптичних зв'язків між збереженими, деаферентованими нейронами внаслідок ЧМТ [13]. У численних дослідженнях доведено, що спрутинг, який отримав назву «спрутинг мохоподібних волокон», у зубчастій звивині гіпокампа виявлений як у пацієнтів з ПТЕ, так і в умовах різних моделей ПТЕ в експерименті та має сильний корелятивний зв'язок з епілептогенезом. Наприклад, він значно більше виражений після тяжкої ЧМТ, ніж після травми помірного ступеня. Незважаючи на те, що багато деталей щодо ролі спрутингу аксонів різних нейронів у порушенні функції нейронних мереж, що призводять в остаточному підсумку до розвитку повторних спонтанних судом, залишаються нез'ясованими і вимагають подальшого дослідження, очевидно, що внаслідок спрутингу за умов надмірної синаптичної збудливої активації гальмівні механізми виявляються недостатніми і неефективними.

Таким чином, наслідком порушення гальмівного контролю або надмірної збудливої активації є формування агрегатів гіперактивних нейронів, які продукують посилений неконтрольований потік імпульсів. Крім того, неконтрольований позитивний зворотній зв'язок сприяє формуванню патологічного «хибного кола» (*circulus vitiosus*), що підтримує активність нейронів епілептичного вогнища або вогнищ, які є окремим прикладом генераторів патологічно посиленого збудження (ГППЗ) [14]. Формування таких ГППЗ у структурах гіпокампа — патогенетична основа розвитку хронічної епілепсії за різних умов моделювання [14–16].

До найбільш важливих патогенетичних процесів, які відбуваються протягом латентного

періоду і беруть участь у розвитку ПТЕ, окрім спрутингу мохоподібних волокон та ушкодження гіпокампа, або неокортексу, зараховують також загибель нейронів, ушкодження ГЕБ, посилення електричної активності мозку, нейрозапалення, нейрогенез, ангиогенез тощо [17]. Раніше описано два типи загибелі нейронів, які зумовлені ЧМТ і передують початку епілептичних нападів, — класичний гіпокампальний склероз і обмежена загибель нейронів хілуса гіпокампа. Пізні судоми, які є фактором ризику для ПТЕ, зумовлені ушкодженням нейронів вільними радикалами, викликаними звільненням Fe^{2+} і токсичним рівнем глутамату [1; 17]. Нові зв'язки, а отже, і нові аномальні нервові мережі зумовлюють гіперзбудливість знову сформованих синаптичних шляхів, особливо в зубчастій звивині гіпокампа. Посилення нейрональної активності призводить до генерації спонтанної епілептиформної активності. Спрутинг мохоподібних аферентів сам по собі не є прямою причиною ПТЕ, але він значно посилює взаємозв'язок між гранулярними клітинами гіпокампа з подальшим різким підвищенням збудливості в гіпокампальному нервовому колі [17].

Патофізіологічні зміни, викликані ЧМТ, розділяють на три окремі часові фази [18]. Перша, рання фаза, налічує від кількох секунд до хвилин після травми і характеризується викидом глутамату, зміною білків іонних каналів і рецепторів, які індукують активацію іонних каналів і кальцієвих струмів. Це, у свою чергу, призводить до ексайтотоксичного ушкодження, порушення компонентів мітохондрій, дефіциту енергії та загибелі найбільш вразливих груп нейронів. Кортикальні струк-

тури, зокрема архікортекс гіпокампа, відрізняються особливою чутливістю до дії ушкоджувальних чинників, викликаних ЧМТ середнього та важкого ступенів. Ці зміни формують початкову альтерацію білків і генів, що зумовлюють посттрансляційну модифікацію білків іонних каналів і рецепторів.

Друга фаза відбувається протягом годин і днів після ЧМТ, і в цей час відзначається загибель нейронів, запалення, мітохондріальна дисфункція й альтерація транскрипційних факторів. Ці зміни можуть призводити до порушення синтезу ростових факторів, які зумовлюють зміни в наступній стадії. Одночасно з розвитком патологічного процесу в мозку індукуються саногенетичні механізми, спрямовані на відновлення порушень ("self-repair mechanisms"), що розвиваються протягом вторинного ушкодження.

Пізня, третя стадія відзначається протягом тижнів, місяців і років після травми, часто містить такі морфологічні зміни як спрутинг мохоподібних волокон, синаптичну пластичність, нейрогенез, ангиогенез і гліоз. Реорганізація синаптичних шляхів може викликати посилення синхронізації нейрональної активності, що сприяє функціональному відновленню, але може також індукувати генерацію спонтанної судомної активності. Судоми, що розвиваються спонтанно протягом цього періоду (пізні судоми), можна вважати ПТЕ, оскільки вони відображають довготривалі зміни нейрональних структур та їх функцій [18].

Найважливішою метою нейропротекторних впливів є запобігання або гальмування вторинного ушкодження мозку і збереження або посилення відновлювальних механізмів. Це

складне завдання, бо механізми репарації не є абсолютно корисними і деякі з них, наприклад аксональний спрутинг і синаптична реорганізація, — важлива складова розвитку спонтанної судомної активності. «Подвійною» виявляється також функція оксиду азоту, цитокинів, нейротрофічних ростових факторів та інших молекул залежно від порушення їх синтезу в окремих нейрональних структурах і ендотелії.

Останнім часом інтенсивно досліджується роль ГЕБ у розвитку ПТЕ [більш детально в оглядах 19; 20]. Загальноприйнято, що ЧМТ супроводжує запальна відповідь гліальних клітин і нейронів мозку [21], а також порушення цілісності ГЕБ. Незважаючи на те, що позитивна кореляція між проникністю ГЕБ і повторними судомами переконливо доведена на моделі епілептичного статусу (ЕС), взаємозв'язок між судомами, ПТЕ і порушенням ГЕБ є складним і недостатньо з'ясованим. Дисфункція ГЕБ спричинює екстравазацію клітин крові й білків, запальних молекул і клітин, одночасно запальні сигнали з ушкоджених ділянок мозку сприяють підвищенню проникності ГЕБ і формуванню своєрідного «хибного», або «зачарованого», кола.

Висловлено припущення, що локальні порушення цілісності ГЕБ навколо ділянки ушкодження тканини мозку є тригером, який індукує низку епілептогенних процесів. Виявлено, що фактори сироватки крові, які надходять до паренхіми мозку після порушення проникності ГЕБ, можуть безпосередньо індукувати судомну активність [21]. Крім того, екстравазація білків крові (альбумін, фібриноген, тромбін, плазміноген) може опосередковано активувати

епілептогенез. Наприклад, в експериментах *in vitro* та *in vivo* показано, що альбумін індукує утворення збудливих синапсів, викликає гіперсинхронізовані відповіді на електричну стимуляцію. Один з можливих механізмів формування епілептиформної активності, викликаної альбуміном, опосередкований активацією (TGFR- β) астроцитів і подальшою ініціацією сигнального каскаду, опосередкованого за допомогою трансформуючого ростового фактора β (TGF- β) білків (GLT-1) [22].

Виявлені участь TGF- β і порушення його регуляції під час таких захворювань ЦНС, як хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, ішемія мозку і ЧМТ. З іншого боку, з'ясовано, що TGF- β здійснює нейропротекторну дію шляхом активації мікроглії. Парадоксально, але TGF- β сприяє посиленню ексайтотоксичності, доповнюючи двоїсту роль запалення залежно від типу клітин, залучених до процесу порушення експресії рецепторів, синтезу багатьох медіаторів і молекул запалення та інших елементів цього типового патологічного процесу. Участь TGF- β у механізмах епілептизації після ЧМТ ґрунтується на даних про посилення збудливого синаптогенезу в умовах моделі ПТЕ. Оскільки нейронна реорганізація і синаптогенез є важливими патогенетичними механізмами хронічних судом і досить переконливо документованим наслідком ЧМТ, висловлено припущення, що ця дія TGF- β відіграє, можливо, ключову роль у прогресуванні від травми мозку до епілепсії [22].

3. Експериментальні моделі посттравматичної епілепсії

Більшість сучасних уявлень про клітинні та молекулярні

механізми епілептогенезу базуються на даних, отриманих в умовах експериментальних моделей на тваринах. Сьогодні для дослідження впливу ЧМТ на розвиток ПТЕ зроблені та використовуються кілька різноманітних моделей ЧМТ в експерименті [23]. Одна з найбільш вивчених моделей ЧМТ у гризунів — рідинно-перкусійна травма (РПТ) мозку (fluid-percussion brain injury — FPI).

Дана модель дозволяє відтворити як локальні, так і дифузні травматичні зміни на відстані від локалізації первинного вогнища (особливо у гіпокампі, таламусі та інших відділах мозку), які зумовлені вторинним ушкодженням мозку. Запропоновано кілька модифікацій цієї моделі, дві з яких є провідними — це бокова та парасагітальна, які відрізняються локалізацією краніотомії та напрямком ушкоджувальної дії енергії стовпчика рідини. Залежно від особливостей модифікації кількість тварин з розвитком спонтанних судом становить від 30–40 до 100 % (табл. 1). Одним з найбільш суттєвих недоліків цієї моделі є те, що з не з'ясованих

причин тяжкість ЧМТ, яка необхідна для подальшого розвитку ПТЕ, — занадто тяжка та зумовлює високу летальність (близько 30 %) [24]. Крім того, механізм травматичного ушкодження мозку за умов цієї моделі потребує попередньої краніотомії, що не зовсім відповідає клінічним умовам виникнення ЧМТ у пацієнтів.

«Модель контрольованого кіркового ушкодження» (ККУ) запропонована Lighthall у 1988 р. Як і вищезгадана, ця модель потребує проведення невеликої краніотомії з подальшим контрольованим на комп'ютері пневматичним ушкодженням кори мозку у тварин різних видів (вівці, миші, щури). Вона певною мірою відтворює проникну ЧМТ і залежно від ступеня тяжкості травми викликає розвиток ПТЕ у 5–40 % тварин. Важлива особливість даної моделі — судоми, які часто виникають протягом так званого раннього вікна (1–7-й дні після ЧМТ) [24] і рідко трапляються за умов інших моделей ЧМТ. У разі ККУ мозок зазнає майже місцевих, вогнищевих, менш жорстких змін на відміну від фокальних і дифузних тяжких травматичних

змін за умов моделі РПТ. Частота виникнення спонтанних судом варіює від 13 до 40 % (див. табл. 1) [24].

Під час відтворення «моделі ЧМТ у результаті падіння вантажу» (модель Feeney і Marmagou), травму наносять під загальною анестезією шляхом вільного падіння вантажу на голову тварин [25]. Голова має бути фіксованою з подальшим розрізом скальпа й оголенням верхніх черепів. Регулюючи масу вантажу і висоту його падіння, модулюють ступінь тяжкості ЧМТ. За умов даної моделі виявляють різні дифузні ушкодження — від легких, що моделюють струс мозку, до вогнищевих забоїв у місці падіння вантажу на череп з більш вираженими дифузними ушкодженнями різних частин мозку на відстані. У разі цієї моделі ПТЕ спостерігається рідко, натомість виявляється стійке підвищення збудливості мозку (див. табл. 1) [24]. За нашими даними [16], в умовах моделі ЧМТ у результаті падіння вантажу спостерігається підвищення збудливості мозку та прискорення формування хімічного й електростимуляційного кіндлінгу (рис. 1).

Таблиця 1

Посттравматичні епілептичні синдроми в умовах різних експериментальних моделей порівняно з розвитком посттравматичної епілепсії у пацієнтів

Показник ПТЕ	Моделі ЧМТ				ПТЕ у пацієнтів
	Падіння вантажу	Рідинно-перкусійна травма	ККУ	Балістична модель	
Латентний період	—	Від 1–2 тиж. до 11 міс.	Від 24 год до 2–4 тиж.	24 год	У 86 % протягом 2 років після ЧМТ
Спонтанні повторні судоми, %	Стійке підвищення збудливості	Від 30–40 до 100 %	Від 13 % до 20–40 %	≈ 70 %	≈ 53 %
Частота судом	—	Від 0,3 судом на день до 7 за год	—	—	—
Тривалість судом	—	Від 10 до 100 с	—	—	—
Поведінкові прояви	—	Парціальні з генералізацією	Парціальні	—	Парціальні та вторинно генералізовані

Примітка. Модифіковано та доповнено з [24].

Кількість ін'єкцій ПТЗ

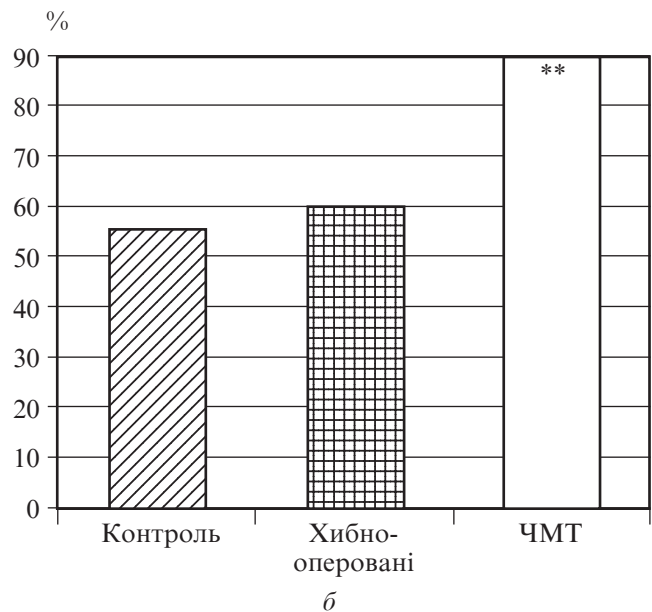
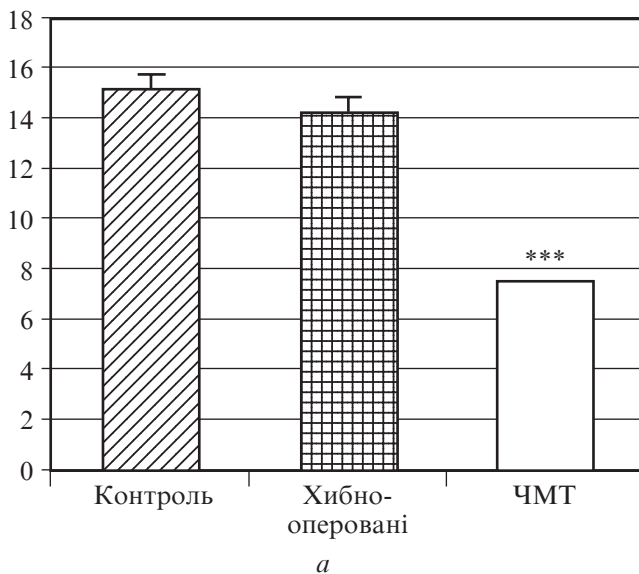


Рис. 1. Вплив черепно-мозкової травми на розвиток пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу у щурів: *а* — вплив на кількість ін'єкцій ПТЗ (30 мг/кг), необхідних для розвитку генералізованих тоніко-клонічних судом; *б* — кількість тварин з генералізованими судочками, %; ** — $p \leq 0,01$ порівняно з контролем та хібнооперованими групами; *** — $p < 0,001$

Ці дані в цілому відповідають результатам [26].

Модель «ударного прискорення» (impact-acceleration model) була описана Marmarou у 1991 р. з метою подолання ризику виникнення переломів черепа, що рідко з'являються за умов ЧМТ у людини. Травму наносять шляхом падіння з висоти на «шолом» вантажу з тупою поверхнею, що забезпечує прискорення голови за умов мінімального локального впливу у точці прикладання травмуючої сили. Особливістю цієї моделі є виникнення більш розповсюдженого та дифузного ушкодження мозку і менш вираженого локального ураження кори, що прилягає до травмованої ділянки черепа. Порівняння особливостей цієї моделі з рідинно-перкусійною моделлю показує суттєво менш виражений вогнищевий характер ушкодження, що корелювало з легкими когнітивними та поведінковими порушеннями і відсутністю ПТЕ. Остання з'являється за умов дуже тяжкої інтен-

сивності ЧМТ з високою летальністю.

Недавно розроблена нова модель проникної, балістично подібної ЧМТ (blast injury) у щурів, яка запропонована для більш релевантного відтворення ЧМТ за умов війни та бойових ушкоджень [27]. Під час формування цієї моделі травма наноситься в зону лобної ділянки кори з використанням комп'ютерного гідравлічного генератора тиску для швидкого нагнітання еластичної водяної кулі на зонді, що приводить до утворення кортикальної порожнини у мозку. Тяжкість ушкодження контролюється ступенем наповнення балону. За умов цієї моделі у 70 % експериментальних тварин судочми розвиваються протягом 72 год після нанесення ушкодження. Частота і тривалість викликаних епілептиформних проявів корелюють згідно з тяжкістю нанесеної травми. Проте залишається нез'ясованим, чи розвиваються у досліджуваних щурів довготривалі спонтанні судочми за умов цієї моделі.

Таким чином, сьогодні розроблено кілька моделей ПТЕ, підхід яких у тому, що ЧМТ — ініціюючий тригерний чинник. Необхідні подальші дослідження у з'ясуванні та поясненні як незначних, так і суттєвих фенотипових відмінностей за умов ПТЕ, їх відповідності та обґрунтованості патогенезу ПТЕ в умовах клініки. У табл. 1 наведені деякі підсумкові характеристики посттравматичних епілептичних синдромів за умов деяких моделей та їх порівняння з ПТЕ у пацієнтів.

4. Прогресування епілептогенезу після черепно-мозкової травми в експерименті та клініці

Експериментальні дослідження. За визначенням А. Pitkänen et al. [28], термін «епілептогенез» означає появу і розвиток здатності мозку до генерації спонтанної судочної активності в результаті розвитку «епілептичних умов і подальшого прогресування епілепсії після її формування». Було виявлено,

що спонтанні судомні напади розвиваються після експериментальної ЧМТ, викликані за умов РПТ або ККУ. В умовах цих моделей залежно від тяжкості травми, виду, віку, статі досліджуваних і особливостей моделювання кількість тварин зі спонтанними судомами варіювала від 3–6 до 50 % протягом терміну від кількох тижнів до 7–12 міс. після травми.

На моделі РПТ отримані докази того, що епілептогенез може відбуватися паралельно з розвитком і подальшим спонтанним відновленням багатьох посттравматичних порушень. Наприклад, порушення соматомоторних і соматосенсорних функцій залежно від тяжкості ЧМТ спостерігалось протягом 2–3 тиж. після травми. Разом із тим дослідження порушень пам'яті за допомогою тесту лабіринту Моріса показало неповне відновлення змін навіть через 8 тиж. після травми. S. R. Shultz et al. [29] досліджували тривалість порушення емоційно-поведінкових порушень у щурів після травми мозку в умовах рідинно-перкусійної моделі та виявили, що протягом місяця після ЧМТ наявна тривожність у тесті «відкритого поля» і піднесеному лабіринті. Повторні дослідження у цих тварин через 3–6 міс. не виявили ознаки поведінкових порушень, що дозволило авторам припустити спонтанне відновлення відповідних нейронних мереж. Разом із тим у тварин цієї групи стан підвищеної тривожності, відзначений через 1 міс. після ЧМТ, не супроводжувався зростанням індексу депресивності в тесті примусового плавання і переваги споживання розчину сахарози. Крім того, поведінковий тест, електроенцефалографія (ЕЕГ) і відеомоніторинг цієї групи тварин протягом 6 міс.

після ЧМТ виявив, що наявність поведінкових порушень і пам'яті, які відзначаються через 1, 3 і 6 міс., не дозволяють передбачити ймовірність процесів епілептогенезу через 6 міс. Не було виявлено відмінностей у порушенні просторової пам'яті й навчання та проявів тривожності у тварин з наявністю або відсутністю ПТЕ. Схожі результати щодо відсутності відмінностей поведінкових порушень у групі тварин з травмою мозку і без, викликані РПТ з наявністю ПТЕ в групі, були отримані у дослідженнях [29]. Загалом викладені дані дозволяють припустити, що різні посттравматичні коморбідності та патогенетичні порушення, що їх зумовлюють, можуть прогресувати незалежно одне від одного [7].

Результати клінічних спостережень виявили у пацієнтів із ЧМТ процеси відновлення порушення функціональних параметрів, які можуть розвиватися паралельно з епілептогенним процесом. Так, наприклад, D. Katz et al. [30], досліджуючи функціональні порушення руки у 44 пацієнтів із ЧМТ середнього і тяжкого ступенів, виявили, що у 72 % повне відновлення відзначалося протягом 2 міс. і у 86 % — протягом 6 міс. після травми. B. Christensen et al. [31] показали, що відновлення більшості когнітивних порушень у 75 % пацієнтів розвивається протягом 5 міс. після травми.

Підсумовуючи отримані дані, A. Pitkänen et al. [7] роблять висновок, що розвиток епілептогенезу здійснюється паралельно з процесами відновлення, саногенезу багатьох супровідних функціональних порушень. Разом із тим розвиток епілептогенного процесу відбувається протягом більш тривалого періоду порівняно з часом, необхідним для розвитку репаратив-

них процесів, наприклад, відновлення моторних або соматосенсорних порушень, депресивного або панічного синдромів.

5. Терапія і профілактика розвитку посттравматичної епілепсії

Аналіз даних літератури, присвячених терапії та профілактиці розвитку ПТЕ, дозволяє виділити три послідовних підходи. Перший включає застосування протиепілептичних препаратів (ПЕП), а у разі їх неефективності проводять нейрохірургічну резекцію. Нарешті, останній підхід — електростимуляційна терапія (електростимуляція блукаючого нерва і глибоких структур мозку). Крім того, останніми роками відзначається альтернативний підхід, оснований на гіпотермічній терапії.

Найбільше досліджень донедавна було присвячено використанню для профілактики ПТЕ фенітоїну і трьох стандартних протиепілептичних препаратів — фенобарбіталу, вальпроату, карбамазепіну, а також магnezії [детально в огляді 32]. Дослідники дійшли висновку, що жодний із препаратів не надає тривалого профілактичного ефекту у разі розвитку пізніх судом. Разом із тим N. Temkin [32] зазначає, що фенітоїн і карбамазепін виявилися ефективними для запобігання раннім судомам і не впливали на пізні. В іншому дослідженні не виявлено ефекту застосування стандартних ПЕП, для їх введення запропоновано дуже обмежене тимчасове «вікно» — усього година після ЧМТ, що може потенційно викликати захисний ефект і не призвести до розвитку ПТЕ [33].

Пропозиція тимчасового «вікна» для прийому ПЕП — цікавий аспект, який необхідно досліджувати. Проте «вікно»

створює потенційні труднощі у визначенні пацієнтів, які отримають користь від ПЕП при спробі зберегти своє життя. Крім того, на ринку з'явилося багато нових препаратів, але вони ще не досить вивчені в напрямку профілактичної ефективності ПТЕ, зокрема габапентин, руфінамід, ламотриджин, лакозамід тощо.

Щодо нейрохірургічної резекції як другого підходу у лікуванні ПТЕ, то її найчастіше застосовують у пацієнтів з обмеженими фокальними проявами, наприклад за умов розвитку СЕ. Проте у разі ПТЕ з багаточисельними кортикальними вогнищами резекція не є ефективною.

У цих випадках більш доцільно використовувати електро-стимуляційну терапію, зокрема стимуляцію глибоких структур мозку і блукаючого нерва [34]. Такий підхід виявляється ефективним також і для пацієнтів з медикаментозно-рефрактерною епілепсією.

Під час стимуляції блукаючого нерва електрод імплантується на лівий блукаючий нерв, що з часом зменшує кількість і потенційну тяжкість судом. У довготривалому дослідженні, під час якого визначали ефективність стимуляції блукаючого нерва, R. Kuba et al. після 5-річного спостереження визначили, що за цих умов у пацієнтів зменшилася частота нападів на 55,9 % на місяць [34]. Таким чином, останній підхід є досить перспективним у лікуванні ПТЕ для окремих груп пацієнтів, але, як зазначають дослідники, тільки у комплексній терапії з ПЕП. Щодо стимуляції глибоких структур мозку, то результати досліджень неоднозначні [35]. Так, стимуляція глибоких структур мозку виявилася успішною для пацієнтів з паркінсонізмом, що поруши-

ло питання про таку ж придатність для пацієнтів з ПТЕ. Проте стимуляція глибоких структур мозку, яка проводилася після кількох нейрохірургічних резекцій та (або) стимуляції блукаючого нерва, була менш ефективною.

Крім зазначених підходів, визначають як перспективний метод — гіпотермію, суть якого у невеликому зниженні температури мозку у перші 4 год після травми. За цих умов було виявлене зменшення проявів спрутингу мохоподібних клітин у зубчастій звивині, а також загальне зниження схильності до судомних нападів. Проте гіпотермія не зменшує втрату клітин у зубчастій звивині і тяжкість судом [36]. Тому, за даними дослідників, застосування даного методу доцільне лише у поєднанні з фармакотерапією.

Таким чином, сьогодні провадиться багато клінічних випробувань, спрямованих на запобігання розвитку ПТЕ, які, на жаль, не є успішними [32], хоча багато з них були обіцяючими. Для кращого моніторингу згаданих вище патогенетичних змін у пацієнтів доцільно більш широко використовувати такі діагностичні методики, як ЕЕГ та магнітно-резонансна томографія, що дозволяють у динаміці спостерігати за змінами у ЦНС, а також збільшити тривалість спостережень у хворих, що може стати вирішальним у появі нових методів лікування та профілактичних заходів. Крім того, багато експериментів проводилися винятково на тваринах, тому для визначення рівня ефективності в клініці потрібні подальші дослідження та клінічні випробування. Необхідні також подальші дослідження для відкриття нових патогенетичних факторів, молекулярних мішеней, залучених

у посттравматичній епілептогенез. Залишаються актуальний пошук і створення нових, більш релевантних експериментальних моделей ПТЕ, які б не тільки відтворювали патогенетичні шляхи, що активуються в результаті ЧМТ і беруть участь у розвитку набуті ПТЕ, а і дозволяли з'ясувати зв'язок між саногенетичними процесами протягом епілептизації.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія, гематоенцефалічний бар'єр, епілептогенез, моделі посттравматичної епілепсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Post-traumatic epilepsy: an overview / A. Agrawal et al. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. Vol. 5 (108). P. 433–439.
2. Frey L. C. Epidemiology of post-traumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2003. Vol. 10 (44). P. 11–17.
3. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury / P. L. Ferguson et al. *Epilepsia.* 2010. Vol. 5 (51). P. 891–898.
4. Analyzing risk factors for late post-traumatic seizures: a prospective, multi-center investigation. Arch / J. Englander et al. *Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 3 (84). P. 365–373.
5. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study / J. Christensen et al. *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9669). P. 1105–1110.
6. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries / J. Annegers et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 1 (338). P. 20–24.
7. Posttraumatic epilepsy — disease or comorbidity? / A. Pitkänen et al. *Epilepsy Behav.* 2014. Vol. 38. P. 19–24.
8. Traumatic Brain Injury: textbook / N. Huusko et al. ; by ed. J. Silver, T. McAllister, S. Yudofsky. 2nd edition. US: American Psychiatric Association Publishing inc., 2016. 686 p.
9. Acute neuroprotection to pilocarpine-induced seizures is not sustained after traumatic brain injury in the developing rat / G. Gurkoff et al. *Neuroscience.* 2009. Vol. 2 (164). P. 862–876.
10. Lothman W., Bertram E. Functional anatomy of hippocampal seizures.

Prog. Neurobiol. 1991. Vol. 1 (37). P. 1–82.

11. Dudek F., Staley K. The Time Course and Circuit Mechanisms of Acquired Epileptogenesis / ed. J. Noebels, M. Avoli, M. Rogawski. 4th edition. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 524 p.

12. Initial Loss but Later Excess of GABAergic Synapses with Dentate Granule Cells in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy / K. Thind et al. *J. Comp. Neurol.* 2010. Vol. 5 (518). P. 647–667.

13. Buckmaster P. Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus; in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies / ed. J. Noebels, M. Avoli, M. Rogawski et al. 4th edition. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 536 p.

14. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Москва: Медицина, 1980. 358 с.

15. Shandra A. A., Godlevsky L. S. Pentylentetrazol-Induced Kindling as a Model of Absence and Convulsive forms of Epilepsy. *Adv. Behav. Biol.* 2005. № 55. P. 49–59.

16. Волохова Г. О. Роль травматического повреждения головного мозга в патогенезе эпилептического синдрома : автореферат дисс. на соискание науч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.16. Одесса, 1995. 26 с.

17. McDonnell E., Kolakowsky-Hayner S. A. Post Traumatic Epilepsy: a Review of Triggers and Potential Treatments after Brain Injury. *Int. J. Neurorehabilitation.* 2014. Vol. 2 (115). P. 2–4.

18. Hunt R., Boychuk J., Smith B. Neural circuit mechanisms of post-trau-

matic epilepsy. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. Vol. 7 (89). P. 1–14.

19. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis / S. Kim et al. *Epilepsia.* 2012. Vol. 53 (6). P. 37–44.

20. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury / D. Shlosberg et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6 (7). P. 393–403.

21. Robel S. Astroglial Scarring and Seizures: A Cell Biological Perspective on Epilepsy. *Neuroscientist.* 2016. P. 1–17.

22. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury / K. Webster et al. *J. Neuroinflammation.* 2017. Vol. 1 (14). P. 1–10.

23. Animal models of post-traumatic epilepsy / T. Ostergard et al. *J. Neurosci Methods.* 2016. Vol. 272. P. 50–55.

24. Kharatishvili I., Pitkänen A. Post-traumatic epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2010. Vol. 2 (23). P. 183–188.

25. Weight Drop Injury Model; in Animal Models of Acute Neurological Injuries / C. Marmarou et al.; ed. C. Zao, X. Xiao-Ming, J. Zhang. *Humana Press.* 2009. P. 393–407.

26. Traumatic brain injury accelerates kindling epileptogenesis in rats / M. Eslami et al. *Neurol. Res.* 2016. Vol. 3 (38). P. 269–274.

27. Lu X., Hartings J., Si Y. Electrocortical pathology in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *J. Neurotrauma.* 2011. Vol. 1 (28). P. 71–83.

28. Epileptogenesis / A. Pitkänen et al. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol. 5 (10). P. 1–16.

29. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? / S. Shultz et al. *Epilepsia.* 2013. Vol. 7 (54). P. 1240–1250.

30. Katz D., Alexander M., Klein R. Recovery of arm function in patients with paresis after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998. Vol. 5 (79). P. 488–493.

31. Recovery of cognitive function after traumatic brain injury: a multilevel modeling analysis of Canadian outcomes / B. Christensen et al. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008. Vol. 89 (12). P. 3–15.

32. Temkin N. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia.* 2009. Vol. 50 (2). P. 10–13.

33. Benardo L. Prevention of epilepsy after head trauma: do we need new drugs or a new approach? *Epilepsia.* 2003. Vol. 44 (10). P. 27–33.

34. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years / R. Kuba et al. *Seizure.* 2009. Vol. 18 (4). P. 269–274.

35. Deep brain stimulation for refractory epilepsy / T. Tykocki et al. *Arch. Med. Sci.* 2012. Vol. 8 (5). P. 805–816.

36. Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy / C. Atkins et al. *Eur. J. Neurosci.* 2010. № 32 (11). P. 1912–1920.

Надійшла до редакції 01.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 09.02.2018

УДК 616.8-092

О. А. Кашченко, О. В. Денисенко, Г. О. Волохова,
С. Л. Ляшенко, О. А. Шандра

ПОСТТРАВМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ

Метою огляду літератури став аналіз сучасних наукових даних про патогенетичні механізми розвитку посттравматичної епілепсії (ПТЕ). Незважаючи на істотні успіхи в експериментальних і клінічних дослідженнях у цьому напрямі, сьогодні не існує загальноприйнятої точки зору, який з нейропатологічних процесів є пусковим у патогенезі ПТЕ, і, відповідно, не існує надійної стратегії антиепілептичної терапії. У статті також проведено огляд існуючих підходів у терапії та профілактиці розвитку ПТЕ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія, гематоенцефалічний бар'єр, епілептогенез, моделі посттравматичної епілепсії.

UDC 616.8-092

O. A. Kashchenko, O. V. Denisenko, G. O. Volokhova,
S. L. Lyashenko, O. A. Shandra

POST-TRAUMATIC EPILEPSY

The purpose of the review was the analysis of modern scientific data on the pathogenetic mechanisms of development of post-traumatic epilepsy (PTE). Despite significant advances in experimental and clinical studies in this direction, there is currently no generally accepted point of view which of the neuropathophysiological processes is triggered in the pathogenesis of PTE and accordingly there is no reliable strategy for antiepileptic therapy. The article also reviews existing approaches in the treatment and prevention of PTE.

Key words: craniocerebral trauma, post-traumatic epilepsy, haemato-encephalic barrier, epileptogenesis, post-traumatic epilepsy models.