

УДК 616.831—001—06: 616.853—092.9.259

## Фактори ризику “пізньої” посттравматичної епілепсії

Черченко А.П., Білоус О.І.

Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П.Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

Вплив доповнюючих факторів ризику на судорожну готовність у віддаленому періоді після черепно-мозкової травми легкого ступеня виявлений у 174 щурів. Встановлено посилення генералізованих судорожних нападів за умови хронічної алкоголізації та алкогольної депривації, а також модулюючий вплив дозованого фізичного навантаження на судорожну готовність травматичного генезу.

Ключові слова: *черепно-мозкова травма, судорожна готовність, хронічна алкоголізація, фізичне навантаження, експеримент.*

Одним з інвалідизуючих наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) є посттравматична епілепсія, яку за строком виникнення первинних судорожних проявів поділяють на “ранню” та “пізню”. “Ранню” посттравматичну епілепсію (посттравматичний судорожний синдром) виявляють у гострому або у ранньому посттравматичному періоді, вона залежить від ступеня тяжкості ЧМТ і є погрозливою ознакою її ускладнень (перелом кісток черепа, внутрішньомозкові гематоми, масивне деструктивне ураження тканин мозку, декомпенсовані метаболічні розлади) [5–7, 14, 15, 18]. “Пізня” посттравматична епілепсія проявляється як хвороба у віддаленому посттравматичному періоді (через 1–3 роки після ЧМТ), ризик її виникнення не залежить від ступеня тяжкості ЧМТ і тільки у 16–20% пацієнтів їй передують судорожні прояви у ранньому періоді [8–11, 16]. Особливості клінічного перебігу “пізньої” посттравматичної епілепсії, тривалий латентний (“безсимптомний”) період, відсутність прямої залежності ризику її виникнення від ступеня тяжкості ЧМТ і від ранніх судорожних проявів значно ускладнюють прогнозування виникнення хвороби і унеможливають своєчасне застосування лікувальних та вторинних профілактичних заходів.

За даними клініко-епідеміологічних досліджень, у 18,2–39,5% хворих “пізня” посттравматична епілепсія проявляється у віддаленому періоді після ЧМТ легкого ступеня (лЧМТ) [3, 8, 11], проте, досить поширеною є недостатня увага щодо її епілептогенного ризику. Легкий перебіг раннього посттравматичного періоду лЧМТ, відсутність ранніх судорожних проявів, функціональна компенсація протягом тривалого періоду і недостатня визначеність ролі доповнюючих і провокуючих чин-

ників є підставою для сумнівів щодо епілептогенної значущості лЧМТ. Робота присвячена дослідженню впливу хронічної алкоголізації, алкогольної депривації і фізичного навантаження на виникнення судорожної готовності (СГ) у експериментальних тварин в динаміці віддаленого періоду лЧМТ з метою визначення їх ролі як доповнюючих факторів ризику посттравматичного епілептогенезу. Робота виконана в Інституті нейрохірургії АМН України за планом комплексної теми: “Дослідити механізми патогенезу і саногенезу закритий черепно-мозкової травми” (ХВ 26.02.0003.91).

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведене у 174 статевозрілих щурів-самців (маса тіла 150–220 г) за умови хронічного експерименту, протягом якого тварини утримувалися в стандартних умовах і на стандартному раціоні. Використана експериментальна модель забою мозку легкого ступеня (лЧМТ) в проекції сенсомоторної кори лівої півкулі великого мозку (імпульс сили удару 3,46 кг/(м·с)); модель хронічної алкоголізації та алкогольної депривації (за методом Ю.В. Бурова [1]) і дозованого фізичного навантаження (біг у тредбані протягом 3 хв, швидкість 70 об./хв). Рівень СГ визначали за даними тесту з бемеридом (10 мг/кг внутрішньом’язово) з реєстрацією протягом 60 хв спостереження кількості (n) клонічних судорожних реакцій (КСР) і генералізованих тоніко-клонічних судорожних нападів (ГСН), латентного періода (ЛП) КСР і ГСН, тривалості епізодів ГСН (Т).

Результати та їх обговорення. Відповідно до умов експерименту тварини були розподілені на групи: 1) щури, обстежені в динаміці віддаленого посттравматичного періоду через 1, 3 і 5 міс після лЧМТ (групи лЧМТ-1, лЧМТ-3, лЧМТ-5); 2) групи відповідного за

віком контролю (контроль-1, контроль-3, контроль-5); 3) групи щурів з лЧМТ і хронічною алкоголізацією, алкогольною депривацією і дозованим фізичним навантаженням; 4) групи інтактних (нетравмованих) щурів з хронічною алкоголізацією, алкогольною депривацією і дозованим фізичним навантаженням (групи порівняння). Результати досліджень представлені в таблиці.

У щурів у віддаленому посттравматичному періоді формується СГ мозку, яка досягає найвищого рівня через 3 міс після лЧМТ. Це проявляється: збільшенням відносної частоти виявлення КСР в групах лЧМТ-1, лЧМТ-3 і лЧМТ-5 (відповідно 85,7, 100 і 75%) порівняно з відповідними групами контролю (55, 50 і 40%); збільшенням кількості епізодів КСР у щурів групи лЧМТ-3 до  $29,5 \pm 2,1$  у порівнянні з такою в контролі-3 –  $12,7 \pm 1,2$  ( $P < 0,05$ ); частоти ГСН в групах лЧМТ-1 і лЧМТ-3 (відповідно 14,3 і 100), в той час, як в групах контролю ГСН не провокувалися. Відзначене зниження СГ в групі лЧМТ-5 і такі самі тенденції в групі контроль-5. Вірогідне збільшення тривалості ЛП провокованих бемегридом КСР в групі контроль-5 до  $(20,8 \pm 5,6)$  хв порівняно з такою в групі контролю-1 ( $9,9 \pm 0,8$ ) хв ( $P < 0,05$ ) свідчить про підвищення порогу збудливості ЦНС у щурів цього віку. Вірогідне збільшення тривалості ЛП КРС у щурів групи лЧМТ-5 порівняно з такою в групі лЧМТ-3 – відповідно  $(23,0 \pm 1,3)$  хв і  $(8,0 \pm 0,9)$

хв ( $P < 0,05$ ), а також відсутність в групі лЧМТ-5 провокованих ГСН, вказують, що віковий фактор, який взагалі визначає поріг збудливості ЦНС, також впливає на процеси епілептогенного збудження і генералізації епілептичної активності за умови лЧМТ і, таким чином, є значущим для судорожних проявів посттравматичного епілептогенезу.

Хронічна алкоголізація та алкогольна депривація інтактних (нетравмованих) щурів сприяла підвищенню рівня СГ порівняно з таким в контролі, що проявлялося: значним збільшенням частоти КСР (у 93,7% спостережень – при алкоголізації, 100% – при депривації); вірогідним збільшенням кількості епізодів КСР (відповідно  $14,2 \pm 1,3$  і  $14,6 \pm 1,7$ , в контролі –  $8,8 \pm 1,5$ ,  $P < 0,05$ ); провокацією ГСН (у 12,5 і 9,1% спостережень). Рівень СГ алкоголізованих нетравмованих щурів вищий, ніж в контролі, проте нижчий, ніж у травмованих тварин з подальшою хронічною алкоголізацією. За умови алкоголізації щурів з лЧМТ спостерігали: через 1 міс після лЧМТ – збільшення тривалості епізодів ГСН; через 3 міс – збільшення кількості епізодів ГСН та їх тривалості порівняно з такими у тварин групи лЧМТ-3 без алкоголізації – відповідно  $(42,3 \pm 2,1)$  с і  $(25,9 \pm 2,1)$  с ( $P < 0,05$ ); через 5 міс – провокацію ГСН у 25% тварин, тоді як в групі лЧМТ-5 без алкоголізації ГСН не виявили. За умови алкогольної депривації у щурів з лЧМТ-1 спостерігали скорочення ЛП КРС і

#### Характеристика судорожних реакцій в тесті з бемегридом у щурів з лЧМТ, з хронічною алкоголізацією, алкогольною депривацією і фізичним навантаженням

Групи	Кількість тварин	Поодинокі КСР		ГСН			Кількість тварин з ПКР і ГСН, %	
		п	ЛП, хв	п	ЛП, хв	Т, с	ПКР	ГСН
Контроль-1	20	8,8±1,5	9,9±0,8	—	—	—	55	—
лЧМТ-1	7	9,1±0,8	22,7±1,7*	1	27,5	48,8	85,6	14,3
Хронічна алкоголізація	16	7,1±0,8	29,2±1,8*	1	29,3	45	93,7	12,5
лЧМТ-1 та алкоголізація	12	10,3±0,8	28,8±2,3*	1	35,3	90	83,3	16,7
Алкогольна депривація	11	14,2±1,3*	16,0±2,1*	1	26,5	87	100	9,1
лЧМТ-1 та депривація	11	14,6±1,7*	19,5±1,9*	1	23,1	42	90,9	18,2
Контроль-3	10	12,7±1,2	10,9±0,9	—	—	—	50	—
лЧМТ-3	11	29,5±2,1*	8,0±0,9	1,4±0,2	22,8±0,9	25,9±2,1	100	100
лЧМТ-3 та алкоголізація	20	17,5±2,1	6,3±0,8*	1,7±0,6	12,3±1,3	42,3±2,1#	100	100
Фізичне навантаження	10	14,5±1,8#	11,3±0,9	—	—	—	50	—
лЧМТ-3 та фізичне навантаження	12	17,1±1,6#	15,7±1,3 #	2,0±0,5	5,4±1,1#	29,2±1,9	100	33,3
Контроль-5	10	7,2±0,9	20,8±5,6Δ	—	—	—	40	—
лЧМТ-5	8	6,6±0,5	23,0±1,3 #	—	—	—	75	—
лЧМТ-5 та алкоголізація	16	2,6±0,8	32,0±2,1	1,2±0,2	38,5±2,1	50,1±2,3	100	25

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* — в контролі ( $P < 0,05-0,01$ ); # — з лЧМТ; Δ — в контролі-1 ( $P < 0,05$ ).

ГСН, а також збільшення частоти КСР (до 90,9%) і ГСН (до 18,2%).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що хронічна алкоголізація та алкогольна депривація є значущими епілептогенними чинниками, які у віддаленому посттравматичному періоді лЧМТ виступають як доповнюючі фактори СГ, підвищують ризик виникнення ГСН, зумовлюють більш тяжкий їх перебіг. Ми припускаємо, що збільшення вираженості судорожних проявів у тварин з лЧМТ за умови хронічної алкоголізації зумовлене односпрямованістю дії епілептогенних чинників, а саме, порушенням в норадренергічних нейрональних системах. Розлади метаболізму норадреналіну є однією з ключових ланок механізмів генералізації епілептичної активності і судорожних проявів епілепсії [13]. В гострому і ранньому періоді ЧМТ виявляють суттєві зрушення метаболізму катехоламінів в тканинах мозку, які, за певних умов, можуть прогресувати у віддаленому періоді, зокрема, після лЧМТ [4, 12, 17]. За умови хронічної алкоголізації змінюється метаболізм катехоламінів, активуються ферменти синтезу нейротоксичних альдегідів, суттєво зменшується вміст норадреналіну в тканинах мозку [1, 19]. Таким чином, сумація факторів метаболічної та функціональної дефектності норадренергічних систем, які виникають за умови лЧМТ і хронічної алкоголізації, провокує ГСН і клінічні судорожні прояви посттравматичної епілепсії.

Різні перевантаження, особливо емоційні, зумовлюють підвищення рівня СГ, з огляду на це, хворим на епілепсію рекомендують дотримувати так званого "застережливого" режиму. Проте, деякі автори вважають, що активний спосіб життя сприяє більш ефективній реабілітації та соціальній адаптації хворих на епілепсію [2].

З метою визначення впливу фізичного навантаження на СГ травматичного генезу нами були проведені дослідження на щурах через 3 міс після лЧМТ, тобто в період високого рівня посттравматичної СГ. У нетравмованих щурів фізичне навантаження практично не впливало на рівень СГ, у щурів групи лЧМТ—3 після фізичного навантаження спостерігали значне зменшення частоти виникнення ГСН (у 33,3% спостережень), тобто дозоване фізичне навантаження сприяло зниженню рівня СГ. Проте, слід відзначити, що у тварин з групи лЧМТ—3, у яких фізичне навантаження не провокувало судорожні напади, ГСН характеризувалися більш тяжким перебігом (скорочення ЛП

і частоти епізодів ГСН). Такі ефекти фізичного навантаження свідчать, що вони самі по собі не є епілептогенними, проте, можуть справляти модулюючий вплив на СГ травматичного генезу, спрямованість яких залежить від її фонового рівня.

Висновки. 1. СГ травматичного генезу формується протягом тривалого періоду після лЧМТ, має певну динаміку, процеси генералізації судорожних нападів посттравматичного генезу залежать від загального рівня збудливості ЦНС, який визначається віком хворого.

2. Хронічна алкоголізація та алкогольна депривація є доповнюючими епілептогенними факторами, які посилюють СГ травматичного генезу, підвищують ризик виникнення ГСН, сприяють більш тяжкому їх перебігу.

3. Дозоване фізичне навантаження справляє модулюючий вплив на СГ мозку травматичного генезу, спрямованість ефектів залежить від вихідного рівня СГ, який визначається факторами лЧМТ.

#### Список літератури

1. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 239 с.
2. Гролов С.А. Реабилитация больных эпилепсией. — Л.: Медицина, 1987. — 173 с.
3. Лекомцев В.Т. Ранняя диагностика травматической эпилепсии // Журн. невропатологии и психиатрии.— 1989. — Т.98, вып.6. — С.43 — 46.
4. Чопик Н.Г., Васильева И.Г., Черченко А.П. Содержание катехоламинов в функциональных структурах головного мозга кроликов в динамике легкой черепно-мозговой травмы // Докл. АН УССР. — 1992. — №2. — С.146–149.
5. Kugan E.V., Howell J.M. Posttraumatic seizures (review) // Emerg. Med. Clin. N. Amer. — 1994. — V.12, №4. — P.1081–1087.
6. Evans R.W. The postconcussive syndrome: 130 years of controversy // Neurology. — 1994. — V.14. — P.32–39.
7. Faden A.I. Experimental neurobiology of central nervous system trauma (review) // Crit. Rev. in Neurobiol. — 1993. — V.7, №3–4. — P.175–186.
8. Jennett B. Epilepsy after non-missile head injury. — London: Med. Book Ltd., 1975. — 179 p.
9. Jennett B. Prognosis after head injury // Handbook of clinical neurology. — N.Y.: Amer. Elsevier, 1976. — V.24. — P.699–681.
10. Lowenstein K., Hauser A., Salazar A., Hoffman S. Posttraumatic epilepsy: Mechanisms and consequences // Epilepsia. — 1993. — V.34, suppl.6. — P.1–25.
11. Marossero F., Ke Santis A., Ravagnatti L., Sironi V. Epilepsy in brain contusions clinico-epidemiological aspects // Advances in neurotraumatology. —

- Amsterdam; kxford; Princeton: Experta Medica, 1983. – P.170–174.
12. McIntosh T.K., Gennarelli T.A. Alterations in regional brain catecholamine concentrations after experimental brain injury in the rats // J. Neurochem. – 1994. – V.63, №4. – P.1426–1433.
  13. Pintor M., Mefford I.N., Hutter L. et al. Levels of biogenic amines, their metabolites and tyrosine hydroxylase activity in human epileptic temporal cortex // Synapse. – 1990. – V.5, №1. – P.152–156.
  14. Santis Ke A., Rampini P.M., Ravagnati L. et al. Early epilepsy in 165 juvenile head injured patients // Advance in neurotraumatology. – Amsterdam; kxford; Priceton: Experta Medica, 1983. – P.310–312.
  15. Segatore M., Jacobs M. Posttraumatic seizures: consensus and controversies // Axone. – 1993. – V.15, №2. – P.34–39.
  16. Terespolsky P.S. Post-traumatic epilepsy (Review) // Foren. Sci. – 1972. – V.1, №1. – P.147–160.
  17. Vasilyeva I.G., Chopic N.G., Cherchenko A.P. Alteration of neurotransmitter contents in the rabbits brain functional structures at remote periods following experimental mild craniocerebral trauma // Recent advances in neurotraumatology / Eds. N.Nakamura, T. Hashimoto, M.Yasue. — Tokyo: Springer-Verlag, 1993. – P.219–222.
  18. Willmore L.J. Post-traumatic seizures (Review) // Neurol. Clin. — 1993. – V.11, №4. – P.823–834.
  19. Zink B.J., Walsh R.E., Feustei P.J. Effects of ethanol in traumatic brain injury // J. Neurotrauma. – 1993. – V.10, №3. – P.275–286.

## Факторы риска “поздней” посттравматической эпилепсии

Черченко А.П., Белоус А.И.

Влияние дополнительных факторов риска на судорожную готовность в отдаленный посттравматический период после черепно-мозговой травмы легкой степени изучено у 174 крыс. Установлено усиление генерализованных судорожных припадков при хронической алкоголизации и алкогольной депривации, а также модулирующее влияние дозированной физической нагрузки на судорожную готовность посттравматического генеза.

## The risk factors of “late” post-traumatic epilepsy

Cherchenko A.P., Belous A.I.

The impacts of excessive risks upon epileptic readiness among 174 rats within remote post-traumatic period after the light brain injury were investigated. The increase of generalized seizures under chronic alcoholization and alcohol deprivation, and modulating impacts of measured loading test on post-traumatic epileptic readiness were obtained.

---

## КОМЕНТАР

*до статті Черченко А.П., Білоуса О.І. “Фактори ризику “пізньої” посттравматичної епілепсії”*

Профілактика інвалідизуючих наслідків черепно-мозкової травми є важливою й актуальною медико-соціальною проблемою, беручи до уваги значну поширеність травматизму у сучасному суспільстві. Ця проблема може бути вирішена за умови поглиблення знань щодо патогенетичних механізмів травматичної хвороби, визначення ендогенних і екзогенних факторів ризику її виникнення. Посттравматична епілепсія як різновид травматичної хвороби є достатньо поширеною патологією, яка може проявлятися первинно через тривалий період після черепно-мозкової травми на тлі так би мовити “одужання” потерпілого, і тому прогнозування її виникнення і своєчасне застосуванням лікувальних і профілактичних заходів є складним завданням.

Робота присвячена вивченню факторів, що зумовлюють формування судорожної готовності мозку травматичного генезу. На експериментальній моделі черепно-мозкової травми легкого ступеня на достатньому за обсягом фактичному матеріалі автори переконливо довели, що легка черепно-мозкова травма спричиняє субкомпенсовану судорожну готовність, рівень якої залежить від віку хворого, а побутові екзогенні чинники (хронічний алкоголізм, алкогольна депривація) є вторинними доповнючими, що сприяють провокації та генералізації судорожних проявів. Робота представляє наукову і практичну цінність і має зацікавити нейроотологів, нейрохірургів і неврологів.

*Доктор мед. наук Лапоногов О.О.  
Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*

## Коментар

*до статті Черченко А.П., Білоуса О.І. «Фактори ризику «пізньої» посттравматичної епілепсії»*

Запропонована читачеві стаття підготовлена авторами для ознайомлення і вивчення особливостей ускладненого перебігу легкої черепно-мозкової травми (ЧМТ) у віддаленому періоді у хворих з різними факторами ризику. Ця робота є результатом накопиченого досвіду досліджень в галузі посттравматичної епілептіології, а також аналізу досліджень вітчизняних вчених з проблеми нейротравматології.

Матеріали дослідження викладені логічно і послідовно, розкриті етіологічні та патогенетичні особливості клінічного перебігу ЧМТ в експерименті.

Стаття присвячена актуальній проблемі клінічної неврології та нейрохірургії – посттравматичній епілепсії, яка є найбільш частим захворюванням з тяжкими розладами функцій головного мозку. Дослідження з епідеміології наслідків ЧМТ активно проводяться в розвинутих країнах Європи та США. Встановлено, що одним з тяжких наслідків ЧМТ є епілептичні напади, які можуть бути локальними або генералізованими, ранніми або пізніми. Рання посттравматична епілепсія виникає в гострому або в ранньому відновному періоді ЧМТ, має пряму залежність від ступеня тяжкості перебігу та структурних змін головного мозку. Пізні епілептичні напади виникають через 1–3 роки після ЧМТ, вони не залежать від тяжкості її перебігу і не мають чіткої кореляції у часі з структурними змінами головного мозку. В останні роки при стабільних параметрах загальної захворюваності на епілепсію визначають динаміку цього показника при ЧМТ легкої форми. При порівнянні з першою половиною ХХ століття значно збільшилась частота виявлення пізньої посттравматичної епілепсії. Відсутність діагностично-прогностичних стандартів для виявлення і профілактики цих форм хвороби зумовлює актуальність виконання цієї роботи.

В статті досліджений вплив різних факторів на перебіг ЧМТ, які негативно діють на перебіг та наслідки захворювання, провокують поглиблення посттравматичного епілептогенезу.

За планом комплексної теми Інституту нейрохірургії АМН України «Дослідити механізми патогенезу і саногенезу закритої черепно-мозкової травми» (ХВ 26.02.0003.91) авторами проведені дослідження у 174 статевозрілих щурів-самців за умови хронічного експерименту, протягом якого тварини утримувалися в стандартних умовах і на стандартному раціоні. За допомогою експериментальної моделі забою мозку легкого ступеня і хронічної алкоголізації та алкогольної депривації отримані клінічні дані свідчили, що хронічна алкоголізація та алкогольна депривація є значними епілептогенними чинниками, які зумовлюють порушення нейромедіаторного обміну. Аналіз отриманих даних дозволив авторам зробити висновки, що посттравматична судорожна готовність формується протягом тривалого періоду, залежить від віку хворого і від загального рівня збудливості ЦНС; доповнюючими епілептогенними факторами, які посилюють судорожну активність, є хронічна алкоголізація і алкогольна депривація.

Таким чином, матеріали, отримані в дослідженні, заслуговують подальшого поглибленого вивчення, можуть бути використані для розробки патогенетичних стандартів лікування та профілактики пізньої посттравматичної епілепсії. Необхідно їх донести до широкого кола читачів.

*Доктор мед. наук Дзяк Л.А.  
Дніпропетровська державна медична академія*