

УДК 616.831-001.31.34

Літовченко Т.А.<sup>1</sup>, Мар'єнко Л.Б.<sup>2</sup>, Дубенко А.Є.<sup>3</sup>, Літовченко А.В.<sup>4</sup>, Мар'єнко К.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>3</sup>ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», ЛДЦЕ КНП ХОР «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», МЦ «Нейрон», м. Харків, Україна<sup>4</sup>Харківська державна академія фізичної культури, м. Харків, Україна

## Черепно-мозкова травма мирного та воєнного часу. Перспективи протинападкових препаратів у профілактиці та лікуванні посттравматичної епілепсії (огляд)

**Резюме.** Згідно з даними світової статистики, на початок 2023 року черепно-мозкові травми (ЧМТ) є найбільш поширеним видом травм і однією з головних причин інвалідизації у всьому світі. Щорічно на земній кулі, внаслідок дорожньо-транспортних пригод, падінь, занять спортом, військових конфліктів, 95–783 особи із 100 тисяч отримують серйозні травми головного мозку. Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є одним з найбільш тяжких наслідків ЧМТ, частота якої, за різними оцінками, коливається від 2 до 50 % залежно від тяжкості травми. Військова ЧМТ має низку особливостей, що обумовлюють розвиток епілептичних нападів навіть після легкої травми. У цьому огляді, що включає результати експериментальних та клінічних досліджень протягом останніх років, здійснено аналіз і узагальнення відомих на сьогодні механізмів епілептогенезу, біомаркерів, клінічних особливостей та коморбідних станів ПТЕ, а також впровадження в практику профілактичних та лікувальних стратегій із застосуванням протинападкових препаратів.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; військова ЧМТ; посттравматична епілепсія; епілептогенез; біомаркери; профілактика; лікування; протинападкові препарати

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є серйозною проблемою громадської охорони здоров'я та однією з найбільш поширених причин смерті у людей різного віку [1]. Згідно з даними центра з профілактики та контролю захворювань (США, 2019), найчастішими причинами ЧМТ є спортивні травми, падіння, автомобільні аварії та військові конфлікти. Щорічно близько 2,87 млн американців страждають від ЧМТ, при цьому більш ніж 56 000 помирають, а 280 000 потребують госпіталізації [2].

Ступінь фізичних та економічних втрат внаслідок ЧМТ сильно варіює залежно від віку, статі та її тяжкості [3]. Фізичний тягар виходить за рамки початкового пошкодження, викликаючи вторинні наслідки для здоров'я: головний біль, погіршення зору, шум у вухах,

труднощі з концентрацією уваги, втрату зорово-моторної координації, когнітивні порушення та афективні розлади [4]. Крім того, ЧМТ піддає пацієнтів більш високому ризику посттравматичних епілептичних нападів [5]. За деякими оцінками, вони виникають в одного із 10 госпіталізованих з ЧМТ середнього або тяжкого ступеня. Доведеними факторами ризику розвитку посттравматичної епілепсії (ПТЕ) є ЧМТ з втратою свідомості, внутрішньочерепний крововилив, хронічний алкоголізм, вдавнені переломи черепа та забій головного мозку [6].

ПТЕ характеризується неспровокованими повторними нападами, що виникають внаслідок ЧМТ. За часом виникнення епілептичні напади поділяються на

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоànij»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дубенко Андрій Євгенович, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

For correspondence: Andriy Dubenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

негайні (протягом перших 24 годин), ранні (1–7 днів після травми) і пізні (> 7 днів після травми). Негайні та ранні напади можуть бути віднесені до розряду «ситуаційно обумовлених» або «гострих симптоматичних» і не завжди потребують встановлення діагнозу «епілепсія». Діагноз посттравматичної епілепсії правомочний тільки в осіб з повторними неспровокованими епілептичними нападами, які перенесли травму голови більш ніж за 7 днів до їх початку [7, 8].

Таким чином, ПТЕ — це епілепсія із генералізованими та/або фокальними нападами й структурною причиною (раніше відома як фокальна, симптоматична епілепсія). За даними останніх досліджень, її частота становить 5 % від усіх випадків епілепсії, а сукупна частка захворюваності через 1 рік після тяжкої ЧМТ — від 5,8 до 26 % [9, 10]. Ще більша поширеність ПТЕ зустрічається серед ветеранів бойових дій — 35–45 %, особливо при проникній травмі голови (до 53 %).

У 35–62 % хворих з ПТЕ розвивається скронева епілепсія, зокрема склероз гіпокампа [118]. ПТЕ, як і епілепсія будь-якого генезу, за відсутності належного лікування являє собою серйозну проблему, яка закономірно асоційована з несприятливими клінічними наслідками: епілептичним статусом (ЕС), синдромом раптової смерті, підвищеним ризиком летального результату. Тоді як випадки посттравматичних нападів можуть виникати гостро, для ПТЕ характерний тривалий «мовчазний» період від 6 міс. до 20 років [11]. При цьому, згідно з даними S. Fordington et al. (2020), ризик розвитку ПТЕ є максимальним протягом перших 2 років з моменту травми, однак він залишається високим і через десятиліття після пошкодження мозку [12].

Відстроченість ПТЕ у часі дозволяє ідентифікувати пацієнтів групи ризику та проводити цілеспрямовані терапевтичні втручання. Гострі або негайні напади після ЧМТ лікуються симптоматичними протинападними препаратами (ПНП), але у 30 % пацієнтів спостерігаються стійкі до ПНП епілептичні напади.

## Сучасні механізми епілептогенезу після ЧМТ

Численні роботи показують, що патогенетичні механізми ПТЕ значно різняться залежно від типу пошкодження. Вважається, що проникна травма, яка веде до гліозу, більш тісно пов'язана з виникненням ранніх епілептичних нападів. Закрита травма призводить до дифузного пошкодження аксонів, ішемії та ініціює вторинні структурні, фізіологічні і біохімічні зміни, які супроводжуються розвитком гліозу і мікрогліальних рубців, ретракцією аксонів і валерівською дегенерацією [13–15].

Прогресування епілептогенезу супроводжується нейрозапаленням, пошкодженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), змінами епігенетичного ландшафту та реорганізацією нейрональних мереж [16, 19–21].

### А. Нейрозапалення (16)

Місцеве запалення є значною мірою компенсаторною захисною реакцією у відповідь на травматичне пошкодження. Однак абераційні запальні реакції мо-

жуть змінити функцію нейронів і призвести до серйозних наслідків, як-от порушення ГЕБ та розвиток судом (Vezzani et al., 2013) [123]. Активована мікроглія та астроцити відіграють велику роль у запаленні: вони вивільняють прозапальні цитокіни в нейронне середовище та сприяють утворенню рубців навколо пошкодженої тканини. Цитокінові каскади регулюють важливі функції мозку: синаптичну пластичність, метаболізм нейромедіаторів, нейрогенез та кінуреніновий шлях (Paudel et al., 2018) [124]. Ці процеси відіграють помітну роль у збудливості та виживанні клітин, сприяючи гіперзбудливості нейронної мережі. Зокрема, порушується сигнальний шлях інтерлейкіну (IL) 1/толл-подібного рецептора (TLR), а пов'язані з ним рецептори IL-1R1, TLR2, TLR3 і TLR4 швидко активуються після пошкодження клітин і нападів (Ravizza and Vezzani, 2006) [125].

Повідомляється про збуджуючі ефекти IL-1b у кількох ділянках мозку (Vezzani et al., 2011) [126]. Так, IL-1b знижує інгібування ГАМК в ділянці СА3 та підвищує збудливість нейронів у СА1 гіпокампа шляхом зниження N-метил-D-аспартату та потенціал-залежного відтоку кальцієвих каналів (Zhang et al., 2010) [127]. Крім того, запалення, викликане ліпополісахаридами, пов'язане зі зниженням порогу нападів як у постнатальних, так і у дорослих гризунів і може бути зворотним шляхом блокування індукції цитокінів в активованій мікроглії (Galic et al., 2008) [128].

Було показано, що індукція циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) сприяє епілептогенезу та пошкодженню нейронів у тварин (Kulkarni and Dhir, 2009) [137]. Гіперекспресія ЦОГ-2 посилює напади, спричинені каїновою кислотою, та підвищує смертність гризунів (Kelley et al., 1999) [129]. Wei et al. (2018) підтвердили, що експресія мРНК ЦОГ-2 була значно підвищена після електрошоку. Незважаючи на те, що модуляція шляху ЦОГ-2/простагландин E2 розглядається як альтернативна терапевтична стратегія для контролю нападів, ретельне вивчення інгібіторів ЦОГ-2 показало, що вони не змогли повністю запобігти появі та розвитку спонтанних нападів у щурів з епілептичним статусом (Holtman et al., 2010) [130]. Polaschek et al. (2010) виявили, що при епілепсії інгібування ЦОГ-2 погіршує або послаблює нейродегенерацію, залежно від стратегій, що використовуються для втручання в шлях ЦОГ-2 [131].

Важливою також є роль запалення в прогресуючій втраті клітин після травми. При запаленні відбувається накопичення вільних радикалів та протеаз, що сприяють перекисному окисненню ліпідів та білків, пошкодженню ДНК, мітохондріальній дисфункції та індукції апоптозу (Vezzani et al., 2013) [132]. Пошкодження тканин, стрес і подальше вивільнення цитокінів при взаємодії з рецепторами нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та тропоміозиновим рецептором кінази B (TrkB) негативно впливають на нейрогенез і нейропластичність (Goshen and Yirmiya, 2007; Ibrahim et al., 2016; Reddy et al., 2020) [133–135]. У здоровому мозку BDNF відіграє вирішальну роль у дозріванні нейронів, регулюючи рівень хлориду та змінюючи гальмівну ГАМКергічну сигналізацію від деполяризації до гіперполяризації (Rivera et al., 2002) [136]. Однак у контексті

травми вважається, що підвищення регуляції BDNF та його рецептора TrkB сприяє аберантному проростанню мохових волокон (Dinoscourt et al., 2006) [138]. Крім того, травма головного мозку викликає селективну активацію периферичних лімфоцитів, залежну від диференціювання CD74, що може посилити нейродегенерацію (Tobin et al., 2014) [139].

Тривале нейрозапалення впливає на якість життя і ускладнює супутні захворювання, що дає привід для визначення методів лікування, які діють на ПТЕ та нейроповедінкову дисфункцію (Paudel et al., 2018) [140]. Інтерферон  $\alpha$  може знижувати рівень BDNF, уповільнювати швидкість проліферації клітин у гіпокампі та негативно впливати на навчання і консолідацію пам'яті (Lotrich et al., 2013) [141]. Підвищена продукція цитокінів викликає дисбаланс нейромедіаторів, таких як серотонін і дофамін, порушуючи регуляцію кінуренінового шляху і транспортну функцію нейромедіаторів (De la Garza and Asnis, 2003) [142].

У метааналізі Miller et al. (2009) доведено, що найбільш надійними біомаркерами запалення у пацієнтів з депресією є підвищений рівень IL-6, фактора некрозу пухлини (TNF)  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та C-реактивного білка [143]. Разом ці запальні процеси працюють узгоджено, сприяючи депресії, тривозі, когнітивним порушенням та порушенню сну (Dantzer et al., 2008; Mukherjee et al., 2020), зокрема у хворих на ПТЕ [144, 145].

## Б. Порушення гематоенцефалічного бар'єра (16)

ГЕБ — важлива структура, яка підтримує гомеостаз центральної нервової системи (ЦНС). При ЧМТ в ГЕБ виникають значні зміни — порушення ангиогенезу, гемодинаміки та взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, нейрозапалення. Усе це призводить до підвищеної проникності ГЕБ (Marchi et al., 2012) [146]. Епілептичні напади при ЧМТ можуть відбуватися при різному ступені дисфункції ГЕБ: існує зв'язок між проникністю ГЕБ та нападами (Friedman, 2011) [147].

Гостра судинна недостатність з ураженням ГЕБ є достатньою для виникнення нападів, навіть за відсутності патологій ЦНС (Marchi et al., 2007) [148]. Хронічні фокальні напади нерідко зустрічаються у пацієнтів із судинними вадами розвитку, як-от кавернозні ангиоми (Kraemer and Awad, 1994) [149]. Магнітно-резонансна томографія кавернозних ангиом часто демонструє дисфункцію ГЕБ, внутрішньомозкове відкладення заліза і накопичення альбуміну. Усі ці фактори були визначені як загальні ознаки ЧМТ і скроневої епілепсії (van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012) [150, 151].

Було виявлено, що пошкодження ГЕБ викликає і підтримує напади на тваринних моделях і в людській популяції (Marchi et al., 2007; van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012) [148, 150, 151]. Tomkins et al. (2008) спостерігали зв'язок патології ГЕБ у пацієнтів з ПТЕ порівняно з пацієнтами з ЧМТ без епілептичних нападів, що вказує на кореляцію між порушенням ГЕБ та підвищеною збудливістю [152]. Ділянки порушення ГЕБ були пов'язані зі зниженням поглинання глюкози в мозку, гіпометаболізмом та аномальною активністю нейронів.

Після впливу на кору головного мозку у щурів спостерігалася гіперсинхронна епілептиформна активність, що включала зміни глутаматергічної та ГАМКергічної нейротрансмісії, а також ендотеліальну дисфункцію (Seiffert et al., 2004) [153].

Накопичення альбуміну в паренхімі мозку пов'язане з пригніченням внутрішніх випрямляючих калієвих каналів в астроцитах, що впливає на буферну здатність та сприяє гіперзбудливості (Ivens et al., 2007) [154]. Втрата аквапоринів у кінцевих відділах астроцитів впливає на приплив води та регуляцію калію, ще більше порушуючи гомеостатичне середовище мозку (Binder and Steinhauser, 2006) [155]. Крім того, пошкодження ГЕБ може призвести до проникнення циркулюючого цинку у мозок, що призводить до надмірної гіперзбудливості та нападів (Carver et al., 2016; Chuang and Reddy, 2018) [156, 157].

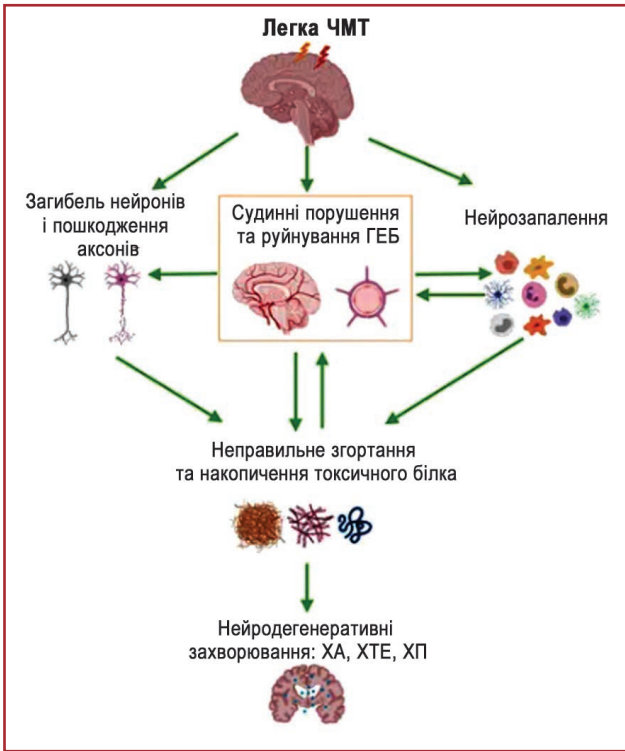
Вирішальну роль у проникності ГЕБ відіграє нейрозапалення. Підвищений рівень IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$  може збільшити проникність ГЕБ та сприяти переміщенню периферично розташованих цитокінів до ЦНС. Ці цитокіни зв'язуються з рецепторами в судинній системі мозку, утворюючи вторинні месенджери та токсичні побічні продукти, які ще більше порушують цілісність ГЕБ (Fabene et al., 2010; Yarlagadda et al., 2009) [158, 159]. Ці фактори також можуть викликати активацію астроцитів і мікроглії, сприяти дисфункції нейромедіаторів і подальшій секреції імунорегуляторних маркерів.

Порушення ГЕБ являє собою конвергенцію патогенних аспектів, які часто створюють зворотний зв'язок для подальшого загострення запалення, функціональних порушень і проникності ГЕБ (рис. 1).

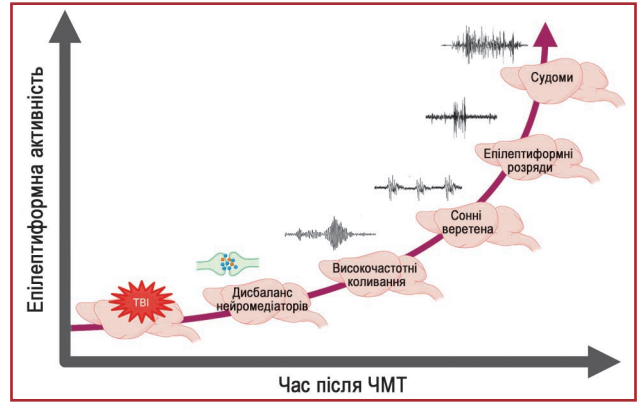
## В. Епігенетичні модифікації (16)

Епігенетичні модифікації проявляються пластичними змінами в експресії генів, які відбуваються без зміни послідовності ДНК. У нормі епігенетичні модифікації необхідні для росту, розвитку, навчання, пам'яті та імунної відповіді (Hwang et al., 2017) [160]. Такі епігенетичні модифікації, як зміни метилювання ДНК/гістонів, ацетилювання, фосфорилування, залучені до величезної кількості захворювань, зокрема раку (Weber, 2010) [161]. Отримані дані свідчать про те, що епігенетична модифікація експресії генів може відіграти вирішальну роль у фізіології як епілепсії, так і ЧМТ (Younus and Reddy, 2017; Nagalakshmi et al., 2018) [162, 163]. Reddy et al. (2018) на тваринній моделі скроневої епілепсії продемонстрували, що введення інгібітора гістондеацетилази (HDAC), бутирату натрію, перед електричною стимуляцією значно уповільнює процес збудження. Це дослідження пропонує, що інгібітори HDAC можуть мати протисудомну дію та здатність скорочувати процес епілептогенезу [164].

Модифікація гістонів є найбільш широко вивченою епігенетичною модифікацією як при епілепсії, так і при ЧМТ. Після введення пілокарпіну спостерігалася зниження ацетилювання H4 у промоторних локусах GluR/Gria2, які кодують субодиниці рецептора AMPA і обмежують проникність кальцію (Huang et al., 2002)

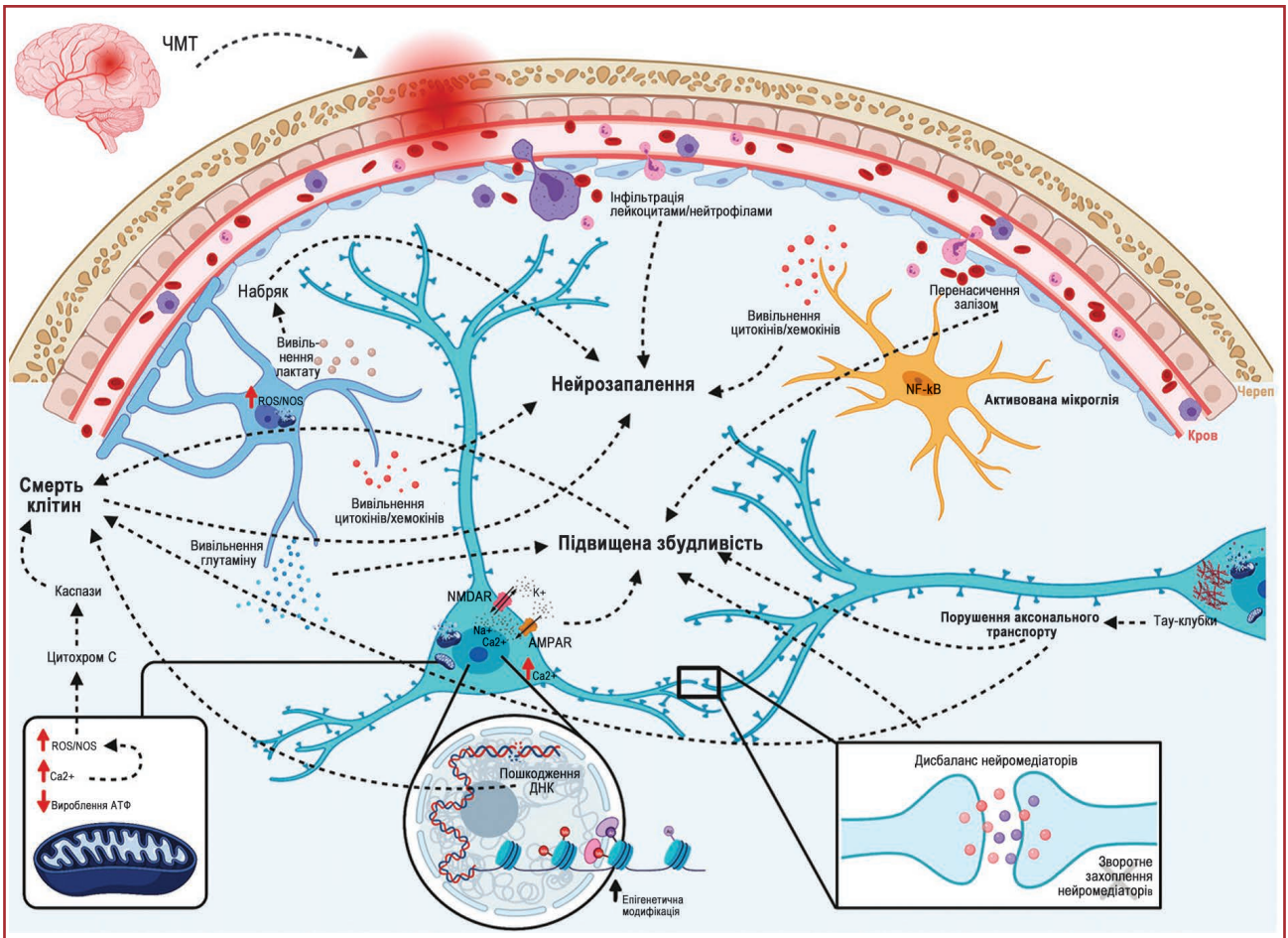


**Рисунок 1. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єра і пов'язані з нею патологічні явища внаслідок ЧМТ [22]**



**Рисунок 3. Еволюція гіперзбудливості і епілептиформної активності, викликані ЧМТ [16]**

Примітка: електрографічні біомаркери можуть передбачати початок нападів, оскільки гіперактивність у мозку прогресує з часом аж до виникнення спонтанних повторюваних нападів. ЧМТ викликає стан сильного запалення, порушення нейромедіаторного і метаболічного гомеостазу. Виникнення цих аномальних електрографічних активностей може відображати різні стадії епілептогенного процесу після травми. Патологічні високочастотні коливання часто випереджають напади на кілька тижнів, при цьому знижується частота і тривалість веретен сну. Спайки і розряди EEG, які в зразках мозку тварин *in vivo* були описані як епілептиформні аномалії, являють собою прогресуюче гіперактивне порушення. Кінцева стадія — закінчення латентності, на що вказує виникнення спонтанних нападів; проте епілептогенез може продовжувати прогресувати навіть після першого нападу.



**Рисунок 2. Механізми посттравматичного епілептогенезу [16]**

[165]. Пригнічення GluR/Gria2 було пов'язане з гіперзбудливістю та ініціацією епілептогенезу. У цьому ж дослідженні також відзначено, що ацетилювання H4 в промоторі BDNF збільшується після нападів активності. Численні дослідження виявили докази фосфорилювання H3 після нападів, спричинених пілокарпіном та каїновою кислотою (Huang et al., 2006; Crosio et al., 2003) [165, 166]. Посилене ацетилювання H3/H4 виявляється у всьому гіпокампі, але особливо помітно в CA3 (Gao et al., 2006) [167]. Підвищена активність HDAC призводить до схильності до нападів та розвитку посттравматичної епілепсії як в експериментальних моделях, так і в клінічних умовах (Huang et al., 2012; Dash et al., 2009) [168, 169].

Показано, що зміни метилювання ДНК/гістонів, специфічних для клітин, зберігаються протягом 8 місяців після ЧМТ (Haghighi et al., 2015) [170]. Ураження Nos1, Il1r1, Homer1, Per3 та Aanat генів були пов'язані з гіперзбудливістю, порушенням циклу сну та нервово-

психічними розладами (Haghighi et al., 2015) [170]. Метилювання ДНК відіграє роль у виникненні запальної реакції на травму. Протягом 24 годин після ЧМТ гіпометилювання мікроглії сприяє активній транскрипції генів у зоні поширеного некрозу (Zhang et al., 2007) [171]. Дослідження за участю пацієнтів зі скроневою епілепсією показало, що експресія Dnmt1 і Dnmt3a генів була значно вищою у хворих на епілепсію порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи. Таким чином, аберантні ДНК-метилтрансферази можуть сприяти патогенезу нападів (Zhu et al., 2012) [172]. Інгібітори метилтрансферази ДНК показали певну перспективність у пригніченні збудливості нейронів гіпокампа (Nelson et al., 2008; Levenson et al., 2006) [173, 174].

### Г. Реорганізація нейрональних мереж (16)

Кульмінація нейрозапальних каскадів, ослаблена цілісність ГЕБ та епігенетична модифікація призводять до наступної реорганізації нейронних ланцюгів через прогресуючу втрату клітин, аберантне проростання аксонів і нейрогенез. Декілька експериментальних моделей підкреслили втрату гальмівних інтернейронів у поєднанні з рекурентними збудливими ланцюгами як основу для гіперсинхронної епілептиформної активності (Dudek and Spitz, 1997; McCormick and Contreras, 2001; Golub and Reddy, 2022) [16, 175, 176].

Нейродегенерація після ЧМТ впливає як на основні нейрони, так і на інтернейрони. Як показали попередні дослідження, спостерігалася найбільша втрата гальмівних інтернейронів (Hunt et al., 2011; Gupta et al., 2012)

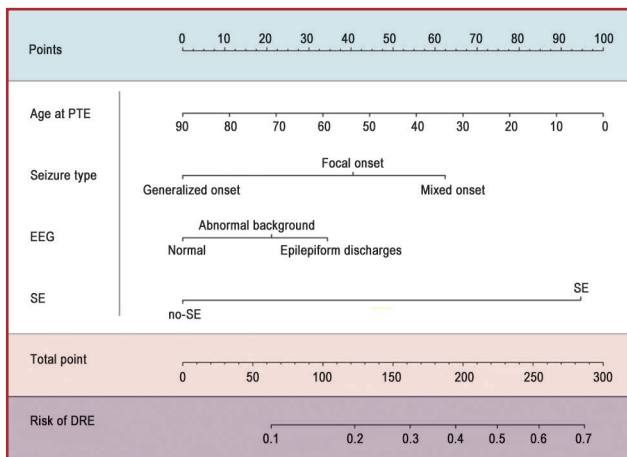


Рисунок 4. Номограма для прогнозування ризику розвитку резистентної ПТЕ [105]

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА У СПРАВАХ ВЕТЕРАНІВ США (VA) ТА МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ США (DoD) "ЛІКУВАННЯ ТА ДОГЛЯД ЗА ПАЦІЄНТАМИ ЗІ СТРУСОМ МОЗКУ – ЛЕГКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ"

Міністерство у справах ветеранів США  
Міністерство оборони США

УТОЧНЮЮЧЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США ґрунтується на оптимально доступних даних, наявних на момент публікації. Вона призначена для надання інформації та допомоги у прийнятті рішень. Настанова не має на меті визначення стандарту догляду та не повинна тлумачитись як така, більш того, вона не пропонує єдиний винятковий алгоритм лікування.

Рисунок 5. Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів США та Міністерства оборони США «Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою» [122]

**TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) & NEUROSURGERY IN THE DEPLOYED ENVIRONMENT**

Published by the Joint Trauma System, the DoD Center of Excellence for Trauma

**IMPROVED OUTCOMES REQUIRE:**

- POINT OF INJURY CARE**
  - TCCC for life threatening injuries
  - Hypotensive → Blood or TXA (2gms ≤ 3 hrs post injury)
  - Normotensive → NS/3% Hypertonic saline
  - GCS ≤ 8 → SBP ≥ 110mmHg
  - SaO2 > 93% → PaCO2 35-40 → EtCO2, 30mmHg
- Scope of TBI Casualties**
  - 14%: Combat casualties
  - 23% - 30%: Prehospital casualties
  - 30% - 45%: Hospital deaths
- Classification**
  - Mild GCS 13 - 15
  - Moderate GCS 9 - 12
  - Severe GCS 3 - 8
- CARE ≤ 5 HOURS POST-INJURY**
  - Who**
    - Penetrating head trauma
    - Open skull fracture
    - All moderate & severe TBI
    - Mild TBI w/ persistent confusion
  - What**
    - Neurosurgeon
    - Advanced imaging
    - Required equipment
    - Critical care
- MONITOR**
  - ICP < 22mmHg
  - CPP 60-70mmHg
  - PbtO2 > 20mmHg
  - Quantitative pupillometry (NP) < 3 concerning for increased ICP
- MEDICAL MANAGEMENT**
  - Maintain normothermia
  - Increase head of bed: ↑ 30°-45°
  - Gastric ulcer prophylaxis
  - Sedation**
    - Propofol 20-75 mcg/kg/min
    - Ketamine 2mg/kg
    - Intermittent narcotics
  - Antiepileptic Meds**
    - Keppra
    - Vimpat
    - Phenytoin
  - Intracranial Hypertension**
    - Hypertonic saline (3%)
    - Na+ 150-160 mmol/L
    - Mannitol 1g/kg Bolus (avoid in hypovolemic/hemorrhagic shock)
- GOALS**
  - SBP > 110mmHg
  - MAP > 60mmHg
  - SaO2 > 93%
  - PaO2 35-40mmHg at every role of care
- INTERVENTIONS**
  - Seizure prophylaxis
  - ASB for open skull fractures
  - NO STEROIDS
  - ICP monitor placed prior to transport
  - Hourly documentation of ICP/ CPP & ventriculostomy drainage

**DHA** Clinical tips based on the Traumatic Brain Injury and Neurosurgery in the Deployed Environment CPG. This CPG and others can be found at: JTS CPGs: [https://jts.health.mil/links/cpgs/jts\\_cpgs/vms](https://jts.health.mil/links/cpgs/jts_cpgs/vms)

Рисунок 6. Рекомендації з лікування ЧМТ [18]

[177, 178]. Втрата клітин, чи то збудлива, чи гальмівна, змушує реорганізувати ці нейронні ланцюги, сприяючи епілептогенезу.

Попередники нервових клітин проліферують у ділянках як проксимальних, так і дистальних щодо впливу ЧМТ. Значна частина цієї проліферації становить астрогліотичний рубець, який утворюється навколо місця пошкодження (Kernie et al., 2001) [179]. Зміни в швидкості нейрогенезу також були виявлені після ЧМТ, і ектопічна міграція цих новонароджених клітин може впливати на збудливість нейронних ланцюгів. Нейрогенез був предметом суперечок в епілептогенезі, деякі звіти свідчать про збільшення клітинної проліферації після ЧМТ (Dash et al., 2001; Gao et al., 2009) [180, 181], тоді як інші дослідники спостерігають зниження нейрогенезу (Rola et al., 2006) [182]. Незалежно від місця, тяжкості чи часу після травми припускають, що флуктуація клітин, які народжуються в гіпокампі, відіграє певну роль в епілептогенезі (Danzer, 2019) [183].

#### Д. Гіперактивність шляху рапаміцину у ссавців (16)

Шлях рапаміцину (mTOR) у ссавців регулює кілька фізіологічних функцій, а в мозку він бере участь у проліферації та виживанні клітин, морфології нейронів і синтезі білка (Bockaert and Marin, 2015) [184]. Порушення регуляції цього шляху пов'язане з кількома розладами головного мозку, включно з комплексом туберозного склерозу, гангліогліомою та вогнищевою кортикальною дисплазією — усі вони потенційно або безсумнівно можуть призвести до епілепсії (Liu et al., 2014) [185]. Крім того, роль сигналізації mTOR була визначена в травмах мозку, хоча щодо цього точаться суперечки (Chen et al., 2007) [186].

Гіперактивація mTOR, очевидно, відіграє вирішальну роль у патогенезі набутої епілепсії, як-от ПТЕ. У клінічних умовах рапаміцин та його похідні були випробувані в основному на тяжких, рефрактерних епілептичних розладах, як-от комплекс туберозного склерозу. Лікування рапаміцином і еверолімусом поліпшувало контроль нападів у дослідженнях I/II фази (Kueger et al., 2013) [187].

Таким чином, пошкодження мозкової тканини ініціює низку процесів, які відбуваються паралельно (рис. 2). Кожен з них або їх поєднання можуть бути важливими факторами епілептогенезу. До них належать пошкодження ГЕБ, дисфункція астроцитів і зміни синаптичної провідності, надлишкове навантаження гематичним калієм, нейрозапалення, перебудова нейрональних мереж, рапаміциновий шлях.

Розглядаючи механізми епілептогенезу, важливо мати на увазі, що як адаптивні, так і дезадаптивні процеси активуються травмою головного мозку. Патогенетичне лікування може перешкоджати як епілептогенезу, так і розвитку коморбідної патології.

#### Біомаркери ПТЕ

Перспективне біоінформаційне дослідження EpiBioS4Rx було проведено за підтримки Національного інституту охорони здоров'я США з метою виявлен-

ня молекулярних і нейровізуалізаційних маркерів епілептогенезу, які зможуть вірогідно прогнозувати ризик розвитку ПТЕ, а також будуть доступні для рутинного визначення у клінічній практиці [24].

#### А. Нейровізуалізаційні біомаркери

Досягнення в галузі нейровізуалізації значно просунули вивчення ПТЕ, дозволивши дослідникам виявляти як глобальні, так і тонкі структурні функціональні зміни, спровоковані травмою і необхідні для подальшої діагностики епілепсії.

Комп'ютерну томографію (КТ) зазвичай використовують у відділеннях невідкладної допомоги для діагностики пошкоджень черепа, кровотеч, набряку і локалізації ураження головного мозку в інтервалі від декількох хвилин до декількох годин після ЧМТ [25]. Тип пошкодження і його локалізація можуть бути важливими біомаркерами ПТЕ.

J. Englander et al. опублікували стратифікацію ризику розвитку ПТЕ за результатами КТ у пацієнтів з ЧМТ середнього та тяжкого ступеня. Пацієнти з проникною травмою головного мозку, а також з наявністю одночасно кісткових і металевих фрагментів мають більший ризик розвитку ПТЕ, ніж пацієнти з іншими механізмами травми. Крім того, встановлено, що пацієнти з ЧМТ та діагностованим забоем головного мозку, яким виконано нейрохірургічне втручання, мали більший ризик розвитку пізніх нападів, ніж пацієнти, яким не проводилося оперативне лікування. Наявність та вираженість синдрому дислокації є найбільш показовою КТ-ознакою, що корелює з більшою ймовірністю розвитку пізніх нападів у пацієнтів з ЧМТ [26, 48].

R. D'Alessandro et al. повідомляють про результати КТ пацієнтів через 3–5 років після травми: у 75 % хворих з геморагічними забоями і пов'язаною з ними екстрацеребральною гематомою розвинулася пізня ПТЕ, у 16,7 % пацієнтів — з внутрішньомозковим крововиливом [27]. Надалі вдалося підтвердити, що найвища частота ПТЕ (44 %) реєструвалася у хворих з геморагічними забоями та супутньою екстрацеребральною гематомою [28]. Ці дослідження підтверджують, що тяжкість травми підвищує ризик розвитку ПТЕ [29].

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) дозволяє дослідникам візуалізувати запальні реакції та метаболічні зміни при пошкодженні нейронів унаслідок ЧМТ. 18F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ) — індикатор церебрального метаболізму, який часто використовується в дослідженнях з ПЕТ. ФДГ-ПЕТ-сканування пацієнтів з тяжкою ЧМТ показує, що гіпергліколіз відбувається протягом 2 тижнів після початкового ураження [31], що може бути пов'язане зі зростанням популяції запальних клітин навколо місця пошкодження. Гіпометаболізм спостерігався протягом перших 24 годин після епілептичного статусу, викликаного каїновою кислотою, що дозволяє припустити, що він також відіграє роль в епілептогенезі [30].

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) детально вивчалися зв'язки між нападами і ГЕБ [32–38]. У дослідженні O. Tomkins et al. спостерігали суттєве порушення цілісності ГЕБ у пацієнтів з ПТЕ,

яке було локалізовано в кортикальних ділянках, що оточували зону пошкодження [77–79]. G. Bar-Klein et al. припустили, що ПТЕ може бути викликана змінами у судинній мережі, що виникають у результаті ЧМТ і ініціюють місцеву нейрозапальну реакцію, яка, у свою чергу, сприяє епілептогенезу шляхом зниження порогу судомної готовності [38].

У дослідженні E.S. Lutkenhoff et al. за допомогою МРТ показаний взаємозв'язок між витонченням кори лівої лобової і скроневої звивини, зміною структури гіпокампа та розвитком ПТЕ [76]. У клінічному дослідженні Н. Akrami et al. [75] використання МРТ дозволило виявити нейроанатомічні предиктори ПТЕ — ураження мозку в ділянці правої/лівої скроневої частки, гіпокампа, поясної, прецентральної звивини та мозочку.

У. Vakhtiar et al. [102] у своєму дослідженні підкреслюють діагностичну цінність МРТ. При обстеженні пацієнтів з ПТЕ, 71,4 % із яких мали фокальні напади з порушеннями свідомості, а 28,6 % — тоніко-клонічні судоми, був виявлений зв'язок клінічної картини ПТЕ з аномальними даними на МРТ: мезіальним скронеvim склерозом, енцефаломалією, атрофією головного мозку та фокальною корковою дисплазією.

Дифузійно-тензорна візуалізація (ДТВ) дозволяє досліджувати найтонші нейронні структури з більшою контрастністю і підвищеною чутливістю [39]. Прогресуючі структурні зміни, що слідує за травмою й обумовлюють розвиток епілепсії, широко досліджувалися в експериментальних моделях. Показано, що проростання мохових волокон у зубчасту звивину гіпокампа пов'язане з підвищеною сприйнятливостю до нападів [40, 80]. Таким чином, аномалії, що виявляються при ДТВ, можуть свідчити про наявність біомаркерів епілептогенезу, унікальних з огляду на їх травматичну етіологію.

Зниження фракційної анізотропії (ФА) на ДТВ постійно спостерігається у когортах хворих з ЧМТ [41, 42], особливо середнього та важкого ступеня, при яких є необоротні пошкодження мієліну [43]. Мозолисте тіло, променистий вінець, поясний пучок, верхні і передні поздовжні пучки, дугоподібний пучок є найбільш сприйнятливими ділянками білої речовини [44, 83]. Повідомляється, що навіть за відсутності вогнищевих травм ділянка середньої лінії та мозолисте тіло особливо сприйнятливий до дифузного аксонального пошкодження [45, 46].

Р.К. Gupta et al. виміряли співвідношення ФА між зонами інтересу (наміченими вручну з метою охоплення вогнищ) і відповідними контралатеральними зонами у вибірці пацієнтів з ЧМТ, у 61 % з яких розвинулася пізня ПТЕ [81]. У хворих з ПТЕ середні коефіцієнти ФА в цих ділянках були значно нижчі, а середня радіальна дифузність вища (0,57) порівняно з пацієнтами без нападів (0,68), що свідчить про посилення гліозу у випадках ЧМТ, обтяженої епілепсією.

## Б. Електрофізіологічні біомаркери

Електрофізіологічними предикторами розвитку ПТЕ, виявленими за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ), є патологічні високочастотні осциляції (rHFOs), повторювані високочастотні осциляції і спайки (rHFOS) та зміни веретен сну.

Патологічні високочастотні осциляції — це короткочасні швидкі коливання локальних польових потенціалів, що спостерігаються в зоні ініціації епіактивності [40, 41]. У дослідженні А. Bragin et al. [40] в експерименті на щурах вперше виявили стійку кореляцію між швидкістю виявлення високочастотних осциляцій і збільшеною кількістю спонтанних судом, а також зниженим латентним періодом між ін'єкцією каїнової кислоти і виявленням судомних нападів. При цьому встановлені два типи високочастотних осциляцій: з частотою 100–200 та 200–500 Гц. Слід зазначити, що обидва типи вважаються патологічними з огляду на потенційну епілептогенність [40].

Reid et al. виявили повторювані високочастотні осциляції і спайки у 61 % тварин з рідинно-перкусійною ЧМТ і тільки у 14 % тварин з групи контролю. Слід також зазначити, що вони зустрічалися значно частіше у тварин з тяжкою ЧМТ, ніж з ЧМТ середнього ступеня тяжкості. За результатами даного дослідження, у 71 % тварин із судомними проявами підтверджено наявність rHFOS [42].

Веретена сну характеризуються частотою 11–16 Гц і тривають близько 0,5 с у нормі, спостерігаються в другій стадії Non-REM-сну [43]. Генерація веретен сну пов'язана з взаємодією ГАМКергічних нейронів у ретикулярних ядрах таламуса. А. Irimia et al. у ході дослідження з використанням рідинно-перкусійної моделі ЧМТ показали, що 92 % судом реєструвалися під час переходу з 3-ї фази сну в стадію REM-сну. При цьому у тварин з епілепсією відзначалися статистично значимо більш короткі і повільні веретена сну під час переходу з 3-ї фази сну в фазу REM-сну, ніж у тварин без епілепсії [44].

Т. Shannon et al. у гострому періоді ЧМТ на експериментальній моделі у мишей, у яких в подальшому розвинулась ПТЕ, реєстрували чіткі електрографічні аномалії (спайки 0,3–0,5 Гц в гіпокампі) і назвали їх динамічними високоамплітудними ритмічними спайками (DHRS). DHRS можуть бути в подальшому ЕЕГ-маркерами розвитку ПТЕ у хворих з ЧМТ [119].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні «випадок — контроль» за участю 126 пацієнтів Y. Chen et al. [102] на основі багатофакторного логістичного регресійного аналізу виявили, що у когорті пацієнтів з тяжкою ЧМТ більша бета-варіабельність на ЕЕГ асоціювалася з 4,6-кратним підвищенням ризику ПТЕ. Серед 116 (92 %) пацієнтів з наявними аномаліями на КТ додавання кількісних ознак електроенцефалографії поліпшувало прогнозування ПТЕ.

Електрографічні біомаркери можуть передбачити початок нападів і епілептогенез (рис. 3), дозволяючи розробити цільову профілактичну терапію. На сьогодні немає валідованих електрофізіологічних біомаркерів для ПТЕ, однак експериментальні дослідження виявили потенційних кандидатів, зокрема патологічні високочастотні коливання (HFO), зменшення тривалості веретен сну, зміни тета-коливань, домінуючу частоту на стадії III до сну з швидкими рухами очей (REM) і епілептиформні спайки перед початком нападу.

## В. Молекулярні біомаркери

Маркери біологічної рідини корисні для визначення тяжкості ЧМТ і відіграють вирішальну роль у моніторингу прогресування захворювання та клінічного прогнозу [45]. Молекулярні біомаркери мають біофізичні властивості, що дозволяють проводити вимірювання в біологічних зразках, як-от кров, плазма, спинномозкова рідина (ліквор), слина або тканинний біоптат. Маркери циркулюючої біорідини, як-от мікроРНК, білки, позаклітинні везикули та цитокини, широко вивчалися як при ЧМТ, так і при епілепсії [46], але лише деякі дослідження об'єднали зусилля для ідентифікації біомаркерів епілептогенезу та ПТЕ.

Тяжка і проникна ЧМТ являє собою найвищий ризик розвитку ПТЕ через ступінь пошкодження тканин, кровотечі, запалення і переломи кісток. Ці процеси викликають поступове збільшення рівня циркулюючих запальних цитокинів, регуляторів кісткових морфогенних білків, забезпечуючи молекулярну основу для класифікації тяжкості пошкоджень [47]. Наявність кісткових уламків та інших сторонніх тіл у паренхімі мозку є одним з найважливіших факторів ризику судом після ЧМТ [48]. Підвищений рівень клаудину-5, VEGF, оклюдину, аквапорину-4 та фактора фон Віллебранда в сироватці крові та/або спинномозковій рідині може свідчити про порушення ГЕБ та/або пошкодження судин при ПТЕ [49].

Через надмірну кровотечу підвищення рівня заліза збільшує ризик ПТЕ [50]. Накопичення заліза в тканині головного мозку може бути цитотоксичним, що призводить до дисфункції мітохондрій та розвитку окиснювального стресу з утворенням вільних радикалів. У клінічних умовах у пацієнтів з ЧМТ і низьким рівнем церулоплазміну, важливого білка, що бере участь у метаболізмі заліза і відновленні після травм, розвивається підвищений внутрішньочерепний тиск, що може призвести до посттравматичних нападів [51]. Нейрозапалення при ЧМТ викликає підвищення рівня цитокинів і запальних білків, як-от IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , CD53 і MIP1 $\alpha$  [52].

З огляду на роль нейрозапалення в патогенезі ЧМТ та ПТЕ такі білки, як інфламасоми, які є невід'ємною частиною цього процесу, можуть бути потенційними біомаркерами не лише прогресування неврологічних порушень при ЧМТ, але й епілептогенезу. Інфламасоми можуть являти собою важливу терапевтичну мішень для лікування нейрозапалення та поліпшення результатів пацієнтів, включно з ПТЕ після ЧМТ [120].

Дослідження генетичних біомаркерів продемонструвало, що більш висока концентрація IL-1 $\beta$  у спинномозковій рідині/сироватці крові пов'язана зі збільшенням захворюваності на ПТЕ [53]. Через роль астроцитів як у запаленні, так і в метаболізмі глюкози рівень гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) у спинномозковій рідині та/або сироватці крові може дати уявлення про ПТЕ. Цілком ймовірно, що поєднання порушення нейронних зв'язків через втрату клітин, метаболічну дисрегуляцію та запалення є важливим компонентом негайного та раннього початку нападів після ЧМТ [54].

МікроРНК — це некодуючі молекули РНК, які стали потенційними молекулярними біомаркерами низки неврологічних розладів [55]. МікроРНК у плазмі крові можуть бути пов'язані з білком argonaute-2 або утримуватися в позаклітинних везикулах, які беруть участь у міжклітинних комунікаціях і переносі біомолекул — ДНК, мРНК, мікроРНК, білків та ліпідів.

R. Raoof et al. провели дослідження у пацієнтів із скроневою ПТЕ та ЕС, яке виявило, що miR-19-3P пов'язаний з білком argonaute-2 в обох станах, а miR-21-5P переноситься у позаклітинні везикули [57]. Наявність, було показано, що рівні фрагментів транспортної РНК — 5' GluCTC, 5' AlaTGC і 5' GlyGCC підвищуються до початку нападу та зменшуються після його закінчення [58]. Оскільки позаклітинні везикули можуть бути вилучені з усіх рідин організму, вони мають вражаючий потенціал для ідентифікації посттравматичного епілептогенезу [59–61].

P.C. Saletti et al. [103] використовували модель латеральної флюїдної перкусійної ЧМТ середнього або тяжкого ступеня для виявлення біомаркерів плазми крові, що передбачають посттравматичні напади, та зміну їх рівня при призначенні леветирацетаму.

Результати дослідження продемонстрували, що низький рівень 2d фосфорильованого тау-білка Thr231 (pTAU-Thr231) у комбінації з s100b є предиктором проведення трепанації черепа (діагностичний біомаркер). За рівнями 2D-НМGB1, 2D-pTAU-Thr231 та 2D-UCHL1 порівнювали щурів, які отримували або не отримували леветирацетам (фармакодинамічний біомаркер). У групі леветирацетаму спостерігалось зниження рівнів pTAU-Thr231 та UCHL1, що запобігало виникненню нападів, тоді як в групі порівняння вони були підвищеними (прогностичний біомаркер ранніх нападів). Ранні судоми, резистентні до леветирацетаму, прогнозувалися за високим рівнем 2D-IFN $\gamma$ . Нейровідновлення за нейрошкалою від 2d до 7d було найкращим при високому рівні 2d-S100B, низькому 2D-НМGB1, збільшенні НМGB1 та зниженні TNF (прогностичні біомаркери нейровідновлення).

## Г. Геномні предиктори ПТЕ

Прогностичними факторами розвитку тих чи інших клінічних проявів у гострому і підгострому періодах ЧМТ можуть служити геномні маркери деяких ключових молекул, що беруть участь в патогенетичних механізмах травматичного пошкодження мозку.

В експерименті E. Avsar et al. було показано, що аденозин при ПТЕ має деякі протисудомні ефекти [62, 72]. Ген Adora1, який впливає на рецептори аденозину, збільшує частоту виникнення ЕС [63]. Дефіцит аденозинових рецепторів посилює пошкодження мікроглії та нейронів після ЧМТ [64]. Генотип rs1143634 гена IL1B призводить до більш високого вмісту IL-1 в цереброспинальній рідині і пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення посттравматичної епілепсії [65].

Для визначення ролі позаклітинного матриксу в розвитку ПТЕ Pjet et al. [66] використовували мишей з надмірною експресією матричної металопротеїнази-9 (MMP-9). Було продемонстровано, що надмірна ек-

пресія ММР-9 призводить до збільшення частоти ПТЕ і зниження порогу нападів. Крім того, було виявлено, що миші, схильні до відкладення бляшок та гліозу, мали більш виражені симптоми ПТЕ та когнітивні порушення [67, 68].

Ген декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD1) асоційований з розвитком ПТЕ. GAD1 впливає на ГАМК-ергічні шляхи нейротрансмісії при ЧМТ і, таким чином, на ймовірність розвитку нападів [70]. Rs3828275 корелював лише з ранніми нападами, що виникали протягом перших 7 днів після травми. Rs3791878 і rs769391 корелювали з розвитком судом в період від 1 тижня до 6 місяців після травми [42]. Гени SLC1A1 і SLC1A6, що кодують нейрональні транспортери глутамату та транспортери збудливих амінокислот, можуть обумовлювати більш виражену ексайтотоксичність та підвищений ризик ПТЕ [71].

У когортному дослідженні за участю чоловіків-військовослужбовців з повторними ЧМТ показано, що наявність ферменту метилентетрагідрофолату C677T є передумовою виникнення ПТЕ [73]. Нарешті, роль гена APOE вивчалася в контексті клінічної ПТЕ. Було виявлено, що у 50 % людей з генотипом APOE E4/E4 спостерігаються посттравматичні епілептичні напади, що свідчить про те, що цей варіант може мати більший ризик розвитку ПТЕ [74].

#### Д. Предиктори виникнення резистентної ПТЕ

Yu Tingting et al. [105] був проведений ретроспективний клінічний аналіз пацієнтів з ПТЕ, які лікувалися у пекінському центрі епілепсії з січня 2013 року по грудень 2018 року. Для оцінювання факторів ризику ПТЕ спостереження за всіма учасниками тривало не менше ніж 3 роки. Повна клінічна інформація була отримана для 2830 пацієнтів з ЧМТ, серед яких 21,06 % мали ПТЕ. Серед можливих факторів ризику ПТЕ оцінювалися: стать, вік, сімейний анамнез, тяжкість ЧМТ, поодинокі або множинні травми, локалізація ураження, лікування після ЧМТ, гострі судоми, латентність ПТЕ, тип нападу, ЕС та результати ЕЕГ.

Вплив на розвиток ПТЕ показали чотири предиктори — молодий вік, фокальні або поліморфні напади, наявність ЕС та епілептиформні розряди під час міжнападного моніторингу ЕЕГ. Відповідно до результатів множинної логістичної регресії була створена модель, що включала ці предиктори, та розроблена номограма для обчислення ймовірності ПТЕ з використанням коефіцієнтів моделі (рис. 4).

Запропонована номограма має значний клінічний потенціал для прогнозування резистентної ПТЕ. Визначення індивідуального ризику проходить у три етапи: крок 1 — для кожної змінної зліва підраховуйте бали, зазначені вгорі; крок 2 — складіть бали в загальну оцінку; крок 3 — визначте пов'язаний з цим ризик виникнення резистентної ПТЕ.

Таким чином, ризик розвитку ПТЕ в окремих пацієнтів може бути оцінений за допомогою цієї номограми. Пацієнти з високим ризиком можуть отримати користь від комплексного обстеження та медикаментозної терапії на ранній стадії ПТЕ.

#### Військова ЧМТ ≠ ЧМТ в умовах мирного часу

ЧМТ у військовослужбовців асоціюється з підвищеним ризиком струсу мозку внаслідок вибухів або інших факторів, пов'язаних з воєнними діями. Було підраховано, що приблизно 15–20 % військовослужбовців США мали струс мозку/легку ЧМТ (лЧМТ). У рамках бойових дій ця цифра може бути набагато вищою. Крім того, у 20 % виникає повторний струс протягом 2 тижнів після першого, ще у 87 % — через 3 місяці. Більшість цих інцидентів пов'язані з мінно-вибуховою травмою. Доведено, що незалежно від етіології ЧМТ після першого струсу мозку шанси на відновлення значно вищі, ніж при повторних струсах, а їх кумулятивний ефект збільшує ймовірність посттравматичних неврологічних порушень.

Військова ЧМТ за механізмами, наслідками і необхідними лікувальними заходами значно відрізняється від ЧМТ мирного часу.

*На сьогодні в умовах війни з РФ це явище має безпрецедентний характер, коли масивно застосовуються новітні методи високоенергетичної зброї, яка впливає як на організм в цілому, так і на центральну нервову систему, що не має аналогів серед інших війн останніх часів.*

Згідно з дослідженнями, більшість черепно-мозкових травм у військовослужбовців виникає внаслідок впливу вибуху.

Вибухова ЧМТ становить приблизно 60 % ЧМТ серед військових, з яких 80 % припадає на легку травму, тобто струс головного мозку.

За даними JTS & DoD Center, США (клінічні поради «ЧМТ & нейрохірургія у військових умовах», вересень 2023 р.), у військових умовах ЧМТ має набагато тяжчі наслідки [121]:

- 14 % — бойові випадки;
- 23–30 % — догоспітальні смерті;
- 30–45 % — лікарняні смерті;
- тяжкі ЧМТ — смертність до 69,7 %.

Грунтовні дослідження військової ЧМТ почали проводитись здебільшого в США лише на початку XXI сторіччя, коли Америка вступила до епохи постійних війн. Саме тоді, починаючи з 2003 року, відомі університети США, вчені, лікарі почали досліджувати складний механізм дії вибухової хвилі на мозок людини та взагалі фізику вибуху.

Термін, який з'явився під час Першої світової війни (shell shock), Другої світової війни («контузія» на теренах СРСР), на сьогодні не застосовується, бо не є таким, що відповідає дійсності.

#### Мінно-вибухова травма: струс головного мозку, акубаротравма

За даними JTS & DoD Center, США (клінічні поради «ЧМТ & нейрохірургія у військових умовах», вересень 2023 р.), струс головного мозку від дії мінно-вибухової хвилі значно відрізняється від такого в результаті удару, спортивних травм чи дорожньо-транспортної пригоди. Це окремий травматичний вплив на головний мозок, до якого додається ураження слухового та вестибулярного

апарату, аналогів якому не існує в клініці захворювань мирного часу [121].

Симптоми такої недуги є неспецифічними, що часто ускладнює діагностику, а відповідно, і лікування. Клінічна картина наслідків лЧМТ включає три групи симптомів: соматичні, когнітивні, емоційно-поведінкові.

Мінно-вибухова травма: струс головного мозку, акубаротравма — це і є коректний опис того процесу, який в побуті називають «контузія» (стосовно гострого стану, тобто опис травми, отриманої під час військових дій). За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (або за МК025-2021) цей стан відповідає коду S06.0.

*Треба визначити цілу низку характерних відмінностей військової ЧМТ:*

1. 15–20 % військовослужбовців США мали струс мозку, у військовий час ця кількість збільшується в кілька разів.

2. ЧМТ, пов'язані з воєнними діями, часто повторюються — 87 % військовослужбовців мали повторний струс мозку впродовж 3 місяців.

3. Незалежно від етіології, хоча мозок і може повністю відновитися після однократного пошкодження, повторні ураження легкої інтенсивності та їх накопичувальні ефекти підвищують ймовірність посттравматичних неврологічних порушень.

4. ЧМТ будь-якого ступеня тяжкості може бути пов'язана з постконтузійним синдромом, який містить поєднання когнітивних, соматичних і афективних симптомів, зокрема скарги на пам'ять, головні болі та порушення сну. Часто страждає і психічне здоров'я. Фактично однією вражаючою особливістю випадків лЧМТ, що спостерігалися у ветеранів, була часта наявність посттравматичного стресового розладу [18].

5. Пошкодження головного мозку, пов'язане із зовнішньою нейротравмою, можна представити як поєднання вогнищового і дифузного пошкодження. Вогнищеві ушкодження, в основному забої і крововиливи, є ознаками ЧМТ середнього і тяжкого ступеня.

6. Усі ступені тяжкості ЧМТ пов'язані з тією або іншою формою дифузного ураження, найбільш поширеною формою якого є дифузне аксональне ушкодження.

7. ЧМТ і акубаротравма запускають складні патологічні механізми, які включають елементи ексайтотоксичності, окиснювального пошкодження і цереброваскулярні порушення. Активуються клітинні, субклітинні та молекулярні патологічні процеси, зокрема зниження дихальної здатності мітохондрій (енергетична недостатність), пошкодження ліпосом, активація механізмів апоптотичної та неапоптотичної відстроченої загибелі клітин, запуск каскадів запалення та деградація білків. Крім того, як ЧМТ, так і акубаротравма викликають складні метаболічні зміни, включно із обміном амінокислот, вуглеводів і ліпідів, які впливають на багато органів, а не тільки на мозок. Неврологічні та поведінкові порушення, що спостерігаються у пацієнтів з ЧМТ або акубаротравмою, можуть бути тимчасовими або постійними і видимими наслідками клітинних, субклітинних і молекулярних патологічних процесів та їх еволюції з часом. Нещодавно вчені також визнали, що ЧМТ є

фактором ризику розвитку нейродегенеративних захворювань, включно із хворобою Альцгеймера і хронічною посттравматичною енцефалопатією.

Лікування та реабілітацію проявів легкої черепно-мозкової травми внаслідок дії вибухової хвилі рекомендовано проводити за клінічною настановою Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США «Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою» в перекладі українською мовою (рис. 5).

## Рання оцінка та лікування в умовах бойових дій

Смерті від ЧМТ становлять третину всіх смертей, пов'язаних з травмами, в США і є найпоширенішою причиною смерті на сучасному полі бою. Позитивні результати потребують *надання допомоги на місці* (рис. 6).

ПНП запобігають раннім посттравматичним нападам, але не запобігають пізнім. До 25 % пацієнтів із тяжкою ЧМТ матимуть напади навіть при профілактичному лікуванні, а 50 % нападав будуть мати несудомний характер.

Субдуральна гематома, нейрохірургічні втручання, проникне поранення мають найбільший ризик розвитку епілептичнихпадів. Посттравматичні напади підвищують захворюваність на епілепсію і смертність [18].

Початкове лікування тяжкої ЧМТ містить у комплексі заходів застосування протинападкових препаратів (леветирацетам 1500 мг в/в) під час первинного обстеження та протягом 30 хвилин після прибуття у шпиталь, потім 1000 мг 2 рази на день.

Препарат другої лінії — лакозамід 400 мг в/в, потім по 200 мг 2 рази на день.

Препарат третьої лінії — фенітоїн 20 мг/кг одноразово, потім 300 мг на добу.

Профілактичне лікування продовжується протягом 7 днів після помірної або тяжкої ЧМТ. За наявності епілептиформної активності на ЕЕГ лікування триває і після 7-го дня. Активні напади лікують уведенням лоразепаму 1–2 г в/в або мідазоламу 5–10 мг в/в.

Треба відзначити, що таке лікування застосовується для запобігання розвитку негайних і ранніхпадів та поліпшення результатів лікування гострої черепно-мозкової травми в бойових умовах. Застосування протинападкових препаратів у гострому періоді ЧМТ не є методом профілактики розвитку ПТЕ.

Поширеним наслідком ЧМТ є розвиток посттравматичної епілепсії. В епідеміологічних дослідженнях, які були проведені серед ветеранів Першої та Другої світової війни, Корейської війни, частота її виникнення становить 35–45 % [117]. Під час війни у В'єтнамі у 53 % ветеранів розвинувся хоча б один судомний напад, обумовлений тяжкою проникною ЧМТ. Серед них у 50 % пацієнтів виникнення першого нападу спостерігалось протягом 1 року після ЧМТ, ще у 15 % — через 5 років. Як правило, факторами ризику розвитку ПТЕ після проникної ЧМТ були залишки металевих уламків, внутрішньочерепний крововилив, втрата паренхіми головного мозку та значний неврологічний дефіцит.

У ветеранів із закритою черепно-мозковою травмою ймовірність розвитку ПТЕ становила від 10 до 25 % і була пов'язана з наявністю пошкодження головного мозку, яке візуалізувалося на КТ або МРТ. При непроникній ЧМТ середньої тяжкості без видимих пошкоджень на КТ або МРТ ризик виникнення ПТЕ становив близько 5 %; при легкій вибуховій ЧМТ — 1–5 %.

J.W. Chen et al. [117] відзначають, що ПТЕ загрожує серйозними наслідками — нещасними випадками, медичними ускладненнями та раптовою несподіваною смертю. Крім того, наявність нападів є соціальною стигмою, яка ставить під загрозу реінтеграцію ветеранів у суспільство.

## Лікування ПТЕ

На сучасному рівні можна виділити такі стратегії щодо лікування ПТЕ:

— Більшість дослідників вважають за необхідне призначення ПНП усім пацієнтам як з ранніми, так і з пізніми нападами (навіть поодинокими).

— Деякі автори пропонують превентивне призначення ПНП усім хворим з наявністю факторів ризику, що поліпшує прогноз у плані розвитку *ранніх епілептичних нападів*.

— Немає вірогідних даних про можливість медикаментозної профілактики пізніх нападів і посттравматичної епілепсії.

Зважаючи на механізми епілептогенезу при ЧМТ, можна визначити декілька фармакологічних стратегій при ПТЕ, переважна більшість яких знаходиться на стадії експериментальних досліджень:

- A. Протинападкові препарати.
- B. Вплив на шляхи збудливості нейронів.
- C. Нейрозапальна модуляція.
- D. Вплив на порушення шляху рапаміцину у ссавців.
- E. Моделювання нейронної пластичності.
- F. Гіпотермія.
- G. Електростимуляція.
- H. Вплив на гіперфосфорилування тау.
- I. Терапія трансплантацією клітин.
- J. Дієтичні та фітохімічні терапевтичні стратегії.
- K. Новітні епігенетичні втручання.

На жаль, на сьогодні недостатньо доказів щодо можливості профілактики епілепсії.

У низці опублікованих неконтрольованих обсерваційних досліджень оцінювався вплив фенобарбіталу + фенітоїну [107], фенобарбіталу [108, 109], фенітоїну [110] і вальпроєвої кислоти (VPA) на профілактику ПТЕ [111]. У кожному дослідженні з періодом спостереження від 6 місяців до 13 років брали участь від 62 до 390 пацієнтів. Результати цих досліджень показали тенденцію до зниження ймовірності виникнення нападів у групах, які отримували лікування (від 0 до 10 %), порівняно з групами нелікованих пацієнтів (2–50 %). Найбільша різниця між групами (2 vs 25 %) спостерігалася при комбінованому лікуванні фенобарбіталом та фенітоїном [107]. Ці оптимістичні результати не були підтверджені в більш пізніх рандомізованих дослідженнях. Експерти не змогли відтворити позитивний ефект профілактичного лікування з використанням фенітоїну, фенітоїну +

фенобарбіталу або карбамазепіну [112]. У кокранівському метааналізі, який об'єднав дані 10 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та 2036 пацієнтів, було показано, що профілактичне лікування фенітоїном або карбамазепіном є ефективним лише для зменшення ризику ранніх спровокованих судом після ЧМТ, але не для профілактики ПТЕ [113]. Хоча слід зазначити, що в проведених дослідженнях не використовувалися протинападкові препарати нового покоління.

У клінічному дослідженні Nazama et al. [114] оцінили користь призначення леветирацетаму після ЧМТ. У дослідженні взяли участь 403 пацієнти, 227 з яких отримували леветирацетам для ранньої профілактики посттравматичних нападів. Продемонстровано, що у пацієнтів, які отримували лікування леветирацетамом, спостерігалася тенденція до більш низької частоти нападів, однак вона не досягала статистичної значущості.

R. Atwood et al. проаналізували ретроспективну когорту із 687 пацієнтів з бойовою ЧМТ в період з 2010 по 2015 рік. Дослідження включало 71 пацієнта з ЧМТ та рентгенологічними ознаками переломів черепа або внутрішньочерепного крововиливу [118]. Найбільш поширеним механізмом пошкодження був вибух (76 %) та проникна ЧМТ (51 %). Більшості пацієнтів (88,7 %) призначалася профілактика нападів леветирацетамом (n = 63) або фенітоїном (n = 2); іншим 11,3 % профілактика не проводилася. Частота нападів під час профілактики леветирацетамом була низькою (2,8 %), вони виникли у пацієнтів, які отримали транскраніальні вогнепальні поранення і врешті-решт померли. Ніяких серйозних побічних ефектів леветирацетаму не було виявлено. Автори дослідження дійшли висновку, що леветирацетам є безпечним та ефективним препаратом для профілактики післятравматичних епілептичних нападів у поранених під час бойових дій [116].

У дослідженні Milligan et al. [117] була доведена ефективність леветирацетаму та фенітоїну в профілактичному лікуванні нападів після супратенторіальних нейрохірургічних втручань та черепно-мозкових травм. У підсумку автори дійшли висновку, що обидва препарати були пов'язані з низьким ризиком ранніх післяопераційних нападів і нападів після ЧМТ та їх помірним ризиком надалі.

## Когнітивна дисфункція та деменція — коморбідні стани посттравматичної епілепсії

Відомо, що ЧМТ, окрім нападів, пов'язані з низкою поведінкових та психічних дисфункцій, включно з порушенням навчання та пам'яті, змінами особистості, тривожною поведінкою, труднощами із соціальною взаємодією. Ці особливості можуть мати глибоко негативний вплив на якість життя людини [83]. У популяційному когортному дослідженні було показано, що пацієнти з ПТЕ в 7,85 раза частіше відвідують лікаря на рік порівняно з пацієнтами без епілепсії після ЧМТ, що свідчить про значно збільшене медичне навантаження [84].

Взаємодія між посттравматичною епілепсією та асоційованим когнітивним зниженням має широку до-

казову базу. Так, у дослідженні Haltiner et al. пацієнти в групі ПТЕ продемонстрували більш виражені когнітивні порушення за всіма нейропсихологічними показниками (моторики, концентрації уваги, розумової гнучкості, швидкості вирішення проблем і здатності до міркування), окрім пам'яті. Це узгоджується з результатами психометричного аналізу в роботі Mazzini et al., у якій також спостерігалось погіршення когнітивного функціонування в групі ПТЕ [93].

Raymont et al. у дослідженні, проведеному на військовому контингенті, повідомили про відмінності в результатах кваліфікаційного тесту збройних сил (AFQT) у фазі 2 (РН2; 15 років після травми) і фазі 3 (РН3; 30–35 років після травми) [93].

При проходженні тесту AFQT група ПТЕ продемонструвала більш значне зниження когнітивних здібностей за показниками РН2 і РН3, ніж група без ПТЕ. Частіші напади були пов'язані з нижчими когнітивними показниками та значним зниженням інтелекту. Пацієнти з фокальними нападами з переходом у двобічні тоніко-клонічні мали найнижчі показники РН3 і найбільш тяжке когнітивне зниження внаслідок ЧМТ. На відміну від цього ті, у кого були фокальні напади без порушення свідомості, мали вищі показники РН3 та найменший спад інтелекту [93].

ЧМТ є провідним фактором ризику деменції, включно з хронічною травматичною енцефалопатією та хворобою Альцгеймера. Профілактичні стратегії, які спрямовані на боротьбу з деменцією, з'явилися завдяки визнанню нейроволатильності, ознаками якої є континуум мережевої гіперзбудливості, порушення гомеостазу або виникнення епілептичних нападів [106].

Нейроволатильність (від англ. *volatility* — мінливість) виникає на ранніх стадіях прогресування нейродегенеративних захворювань і пов'язана з ранньою втратою синапсів. ПТЕ після ЧМТ є поширеним типом нейроволатильності. Дані, які були отримані в різних моделях деменції, свідчать про те, що нейроволатильність викликає прискорення прогресування біомаркерів деменції та/або зниження когнітивних здібностей. Тяжка ЧМТ, повторювані легкі і субконтузійні ЧМТ корелюють з більш високими показниками деменції. Тому перспективною стратегією її профілактики є використання протинападкових препаратів [106].

Christoph Helmstaedter et al. порівнював протиепілептичні ефекти монотерапії леветирацетамом і карбамазепіном, а також їх вплив на когнітивні функції пацієнтів, які оцінювалися до лікування і через 6 місяців після його початку [7]. У дослідженні брали участь 498 пацієнтів: 370 з них отримували леветирацетам і 128 — карбамазепін. Автори дійшли висновку, що леветирацетам і карбамазепін однаково ефективні як протиепілептична монотерапія, проте на тлі прийому леветирацетаму у пацієнтів відзначалося поліпшення когнітивних показників на відміну від пацієнтів, які приймали карбамазепін [89].

Lopez-Gongora et al. оцінювали когнітивні зміни та якість життя пацієнтів з епілепсією протягом одного року лікування леветирацетамом [94]. У дослідженні брали участь 32 пацієнти, з них 27 осіб завершили од-

норічний період спостереження. Пацієнти отримували леветирацетам у дозі 2000 мг/добу. Нейропсихологічні дослідження і оцінка якості життя проводилися на початку лікування і через один, три, шість і дванадцять місяців. Автори виявили, що при однорічному спостереженні відзначалося поліпшення параметрів пам'яті, моторних функцій, вербальної швидкості, уваги і якості життя. Незважаючи на обмежені розміри вибірки і відсутність контрольної групи, автори вважають, що однорічний період лікування дає цінну інформацію про довгостроковий вплив препарату.

Леветирацетам є найбільш перспективним ПНП для переривання посттравматичної нейроволатильності та запобігання виникненню біомаркерів нейродегенеративних захворювань. J. Alfieri et al. [1] оцінювали вплив леветирацетаму на когнітивні функції пацієнтів з хворобою Альцгеймера та деменцією. Тривалість спостереження становила 6 місяців, протягом яких хворі отримували леветирацетам в добовій дозі 1000–2000 мг. Когнітивні здібності оцінювалися за шкалою Mini Mental State Examination (MMSE). Результати дослідження дозволили виявити, що леветирацетам може бути препаратом вибору у пацієнтів з епілептичними нападами і деменцією. Ні в одного хворого не відзначалося зниження бальної оцінки за шкалою MMSE, а у 5 пацієнтів відзначався приріст середнього показника на 1–2 бали.

Це узгоджується з результатами, які були отримані у рандомізованому контрольованому дослідженні L.F. Locskaï et al. за участю пацієнтів з хворобою Альцгеймера та ПТЕ. Ефективність леветирацетаму порівнювали з плацебо. Автори дослідження виявили, що леветирацетам поліпшував когнітивні функції у підгрупі пацієнтів, які мали напади або у яких під час сну на ЕЕГ спостерігалась епілептиформна активність [106].

Таким чином, ці результати свідчать про те, що леветирацетам може бути ефективним для пацієнтів з ПТЕ і деменцією та допомагає поліпшити пам'ять, моторні функції, вербальну швидкість, увагу та якість життя.

## Висновки

— Посттравматична епілепсія — відстрочений наслідок ЧМТ. За даними епідеміологічних досліджень, частота ПТЕ становить 5 % від усіх випадків епілепсії, а сукупна частка захворюваності через 1 рік після тяжкої ЧМТ — від 5,8 до 26 %. Ще більша поширеність ПТЕ зустрічається серед ветеранів бойових дій — 35–45 %, особливо при проникній травмі голови (до 53 %).

— До важливих факторів посттравматичного епілептогенезу належать пошкодження ГЕБ, дисфункція астроцитів і зміни синаптичної провідності, надлишкове навантаження гематичним калієм, нейрозапалення, перебудова нейрональних мереж та зміни функціонування рапаміцинового шляху.

— Предиктивні біомаркери посттравматичної епілепсії дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПТЕ та своєчасно лікувати таких пацієнтів. Як правило, для точної ідентифікації епілептогенезу після ЧМТ може знадобитися їх комбінація.

— Військова ЧМТ за механізмами, наслідками і необхідними лікувальними заходами значно відрізняється від ЧМТ мирного часу. Згідно з дослідженнями, більшість черепно-мозкових травм у військовослужбовців виникає внаслідок впливу вибуху.

— Поширеним наслідком ЧМТ воєнного часу є розвиток посттравматичної епілепсії. Для профілактики і лікування ЧМТ призначається леветирацетам, який забезпечує значне зниження ризику виникнення посттравматичних нападів.

— Леветирацетам може бути ефективним для пацієнтів з когнітивною дисфункцією та деменцією, він допомагає поліпшити пам'ять, моторні функції, вербальну швидкість, увагу та якість життя.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Christensen J. *The epidemiology of posttraumatic epilepsy. Semin Neurol.* 2015;35(3):218-22. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.

2. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., and Xu L. *Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths — United States, 2007 and 2013. MMWR Surveill Summ.* 2017;66:1-16.

3. Christian C.A., Reddy D.S., Maguire J., and Forcelli P.A. *Sex differences in the epilepsies and associated comorbidities: implications for use and development of pharmacotherapies. Pharmacol Rev.* 2020;72:767-800.

4. Malec J.F., Ketchum J.M., Hammond F.M., Corrigan J.D., Dams-O'Connor K., Health T., et al. *Longitudinal effects of medical comorbidities on functional outcome and life satisfaction after traumatic brain injury: an individual growth curve analysis of NIDILRR traumatic brain injury model system data. J Head Trauma Rehabil.* 2019;34:E24-E35.

5. Gilbert K.S., Kark S.M., Gehrman P., Bogdanova Y. *Sleep disturbances, TBI and PTSD: implications for treatment and recovery. Clin Psychol Rev.* 2015;40:195-212.

6. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., Cifu D.X., Zafonte R., Wright J., et al. *Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:365-373.

7. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P., Rocca W.A. *A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N. Engl. J. Med.* 1998;338:20-24.

8. Asikainen I., Kaste M., Sarna S. *Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. Epilepsia.* 1999;40:584-89.

9. Ritter A.C., Wagner A.K., Fabio A., et al. *Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a traumatic brain injury model systems study. Epilepsia.* 2016;57(12):1968-77. <https://doi.org/10.1111/epi.13582>.

10. Brown J.W., Lawn N.D., Lee J., Dunne J.W. *When is it safe to return to driving following first-ever seizure? J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(1):60-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>.

11. Kaur P., Sharma S. *Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1224-38. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>.

12. Fordington S., Manford M. *A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. J Neurol.* 2020;267(10):3105-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.

13. Liu Z., Chen Q., Chen Z., et al. *Clinical analysis on risk factors and prognosis of early posttraumatic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(6):375-80. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.

14. Johnson V.E., Weber M.T., Xiao R., et al. *Mechanical disruption of the blood-brain barrier following experimental concussion. Acta Neuropathol.* 2018;135(5):711-26. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1824-0>.

15. Shi Z.S., Duckwiler G.R., Jahan R., et al. *Early blood-brain barrier disruption after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. J Neuroimaging.* 2018;28(3):283-8. <https://doi.org/10.1111/jon.12504>.

16. Golub V.M., Reddy D.S. *Post-Traumatic Epilepsy and Comorbidities: Advanced Models, Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapeutic Interventions. Pharmacol Rev.* 2022;74:387-438. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000375>.

17. *Joint Trauma System Clinical Practice Guideline (JTS CPG).* [https://JTS.health.mil/index.CFM/PI\\_CPGS/CPGS](https://JTS.health.mil/index.CFM/PI_CPGS/CPGS) Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment 02/03/2023 USA.

18. Dengler B., McCafferty R., Neal C., Bell R., Sonka B.J., Jensen S., et al. *A Joint Trauma System Clinical Practice Guideline: Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment. Military Medicine, usae298.* <https://doi.org/10.1093/milmed/usae298>. Published: 15 June 2024.

19. Wang A., Zhu G., Qian P., Zhu T. *Tetramethylpyrazine reduces blood-brain barrier permeability associated with enhancement of peripheral cholinergic anti-inflammatory effects for treating traumatic brain injury. Exp Ther Med.* 2017;14(3):2392-400. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4754>.

20. Scholl U.I., Choi M., Liu T., et al. *Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(14):5842-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901749106>.

21. Buono R.J., Lohoff F.W., Sander T., et al. *Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. Epilepsy Res.* 2004;58(2-3):175-83. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.003>.

22. Iffland P., Grant G.G., Janigro D. *Mechanisms of cerebral edema leading to early seizures after traumatic brain injury. New York: Springer; 2014. P. 29-36.* [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9_2).

23. Weissberg I., Wood L., Kamintsky L., et al. *Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- $\beta$ /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. Neurobiol Dis.* 2015;78:115-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.029>.

24. Vespa P.M., Shrestha V., Abend N., et al. *The epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol. Neurobiol Dis.* 2019;123:110-4. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.025>.

25. Yuh E.L., Mukherjee P., Lingsma H.F., et al. *Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. Ann Neurol.* 2013;73(2):224-35. <https://doi.org/10.1002/ana.23783>.

26. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., et al. *Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter in-*

- vestigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3):365-73. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022>.
27. D'Alessandro R., Tinuper P., Ferrara R., et al. CT scan prediction of late post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(12):1153-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.12.1153>.
28. D'Alessandro R., Ferrara R., Benassi G., et al. Computed tomographic scans in posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 1988;45(1):42-3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520250048019>.
29. Agoston D.V., Vink R., Helmy A., et al. How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(11):1724-37. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6261>.
30. Jupp B., Williams J., Binns D., Hicks R.J., Cardamone L., Jones N., et al. Hypometabolism precedes limbic atrophy and spontaneous recurrent seizures in a rat model of TLE. *Epilepsia.* 2012;53:1233-1244.
31. Bergsneider M., Hovda D.A., Shalmon E., Kelly D.F., Vespa P.M., Martin N.A., et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg.* 1997;86:241-251.
32. Cornford E.M., Oldendorf W.H. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol.* 1986;44:787-812.
33. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci.* 2004;24(36):7829-36. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>.
34. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019;123:20-6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
35. Librizzi L., Noè F., Vezzani A., et al. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol.* 2012;72(1):82-90. <https://doi.org/10.1002/ana.23567>.
36. van Vliet E.A., da Costa Araújo S., Redeker S., et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007;130(Pt. 2):521-34. <https://doi.org/10.1093/brain/awl318>.
37. Mendes N.F., Pansani A.P., Carmanhães E.R.F., et al. The blood-brain barrier breakdown during acute phase of the pilocarpine model of epilepsy is dynamic and time-dependent. *Front Neurol.* 2019;10:382. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00382>.
38. Bar-Klein G., Lublinsky S., Kamintsky L., et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain.* 2017;140(6):1692-705. <https://doi.org/10.1093/brain/awx073>.
39. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(9):1465-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
40. Immonen R., Harris N.G., Wright D., et al. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury — preclinical frontiers. *Neurobiol Dis.* 2019;123:75-85. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.008>.
41. Bendlin B.B., Ries M.L., Lazar M., et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage.* 2008;42(2):503-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.254>.
42. Sidaros A., Engberg A.W., Sidaros K., et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain.* 2008;131(Pt. 2):559-72. <https://doi.org/10.1093/brain/awm294>.
43. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin B.P., et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007;130(Pt. 10):2508-19. <https://doi.org/10.1093/brain/awm216>.
44. Irimia A., Wang B., Aylward S.R., et al. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: toward personalized outcome prediction. *Neuroimage Clin.* 2012;1(1):1-17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.08.002>.
45. Blumbergs P.C., Scott G., Manavis J., et al. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma.* 1995;12(4):565-72. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.565>.
46. Alstott J., Breakspear M., Hagmann P., et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(6):e1000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>.
47. Bragin A., Li L., Almajano J., et al. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia.* 2016;57(5):735-45. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>.
48. Salazar A.M. and Grafman J. Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handb Clin Neurol.* 2015;128:525-538.
49. De Oliveira C.O., Reimer A.G., Da Rocha A.B., Grivicich I., Schneider R.F., Roisenberg I., Regner A., and Simon D. Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24:1331-1338.
50. Ding K., Gupta P.K., and Diaz-Arrastia R. Epilepsy after traumatic brain injury, in *Translational Research in Traumatic Brain Injury* (Laskowitz D. and Grant G., eds). CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, 2016, FL (Chapter 14).
51. Dash P.K., Redell J.B., Hergenroeder G., Zhao J., Clifton G.L., and Moore A. Serum ceruloplasmin and copper are early biomarkers for traumatic brain injury-associated elevated intracranial pressure. *J Neurosci Res.* 2010;88:1719-1726.
52. Katayama T., Tanaka H., Yoshida T., Uehara T., and Minami M. Neuronal injury induces cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) production in astrocytes. *J Pharmacol Sci.* 2010;109:88-93.
53. Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D., Boles J.A., Conley Y.P., Kochanek P.M., and Wagner A.K. IL-1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia.* 2015;56:991-1001.
54. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., McArthur D., Villablanca P., Ellingson B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol Dis.* 2019;123:115-121.
55. Alles J., Fehlmann T., Fischer U., Backes C., Galata V., Minnet M., et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:3353-3364.
56. Raouf R., Jimenez-Mateos E.M., Bauer S., Tackenberg B., Rosenow F., Lang J., et al. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus. *Sci Rep.* 2017;7:3328.
57. Raouf R., Bauer S., El Naggar H., Connolly N.M.C., Brennan G.P., Brindley E., et al. Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine.* 2018;38:127-141.
58. Hogg M.C., Raouf R., El Naggar H., Monsefi N., Delanty N., O'Brien D.F., et al. Elevation in plasma tRNA fragments precede seizures in human epilepsy. *J Clin Invest.* 2019;129:2946-2951.

59. Redell J.B., Moore A.N., Ward N.H., Hergenroeder G.W., and Dash P.K. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. *J Neurotrauma*. 2010;27:2147-2156.
60. Gorter J.A., Iyer A., White I., Colzi A., van Vliet E.A., Siodiya S., and Aronica E. Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2014;62:508-520.
61. Brennan G.P., Bauer S., Engel T., Jimenez-Mateos E.M., Del Gallo F., Hill T.D.M., et al. Genome-wide microRNA profiling of plasma from three different animal models identifies biomarkers of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2020;144:105048.
62. Avsar E. and Empson R.M. Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy. *Neuropharmacology*. 2004;47:427-437.
63. Kochanek P.M., Vagni V.A., Janesko K.L., Washington C.B., Crumrine P.K., Garman R.H., et al. Adenosine A1 receptor knockout mice develop lethal status epilepticus after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:565-575.
64. Haselkorn M.L., Shellington D.K., Jackson E.K., Vagni V.A., Janesko-Feldman K., Dubey R.K., et al. Adenosine A1 receptor activation as a brake on the microglial response after experimental traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 2010;27:901-910.
65. Diamond M.L., Ritter A.C., Failla M.D., Boles J.A., Conley Y.P., Kochanek P.M., and Wagner A.K. IL-1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2015;56:991-1001.
66. Pijet B., Stefaniuk M., Kostrzevska-Ksiezzyk A., Tsilibary P.E., Tzinia A., and Kaczmarek L. Elevation of MMP-9 levels promotes epileptogenesis after traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55:9294-9306.
67. Miszczuk D., DeRbski K.J., Tanila H., Lukasiuk K., and Pitkanen A. Traumatic brain injury increases the expression of Nos1, Ab clearance, and epileptogenesis in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2016;53:7010-7027.
68. Bolkvadze T., Puhakka N., and Pitkanen A. Epileptogenesis after traumatic brain injury in Plaur-deficient mice. *Epilepsy Behav*. 2016;60:187-196.
69. Kyyriäinen J., Bolkvadze T., Koivisto H., Lipponen A.P., Ekolle Ndode-Ekane X., Tanila H., and Pitkanen A. Deficiency of urokinase-type plasminogen activator and its receptor affects social behavior and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2019;151:67-74.
70. Darrah S.D., Miller M.A., Ren D., Hoh N.Z., Scanlon J.M., Conley Y.P., and Wagner A.K. Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*. 2013;103:180-194.
71. Ritter A.C., Kammerer C.M., Brooks M.M., Conley Y.P., and Wagner A.K. Genetic variation in neuronal glutamate transport genes and associations with posttraumatic seizure. *Epilepsia*. 2016;57:984-993.
72. Wagner A.K., Miller M.A., Scanlon J., Ren D., Kochanek P.M., and Conley Y.P. Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*. 2010;90:259-272.
73. Scher A.I., Wu H., Tsao J.W., Blom H.J., Feit P., Nevin R.L., and Schwab K.A. MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. *J Neurotrauma*. 2011;28:1739-1745.
74. Miller M.A., Conley Y., Scanlon J.M., Ren D., Ilyas Kamboh M., Niyonkuru C., and Wagner A.K. APOE genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:1468-1477.
75. Akrami H., Leahy R.M., Irimia A., Kim P.E., Hecke C.E., Joshi A.A. Neuroanatomic markers of post-traumatic epilepsy based on magnetic resonance imaging and machine learning. *Am J Neuroradiol*. 2022;43:347-53.
76. Lutkenhoff E.S., McArthur D.L., Hua X., et al. Thalamic atrophy in antero-medial and dorsal nuclei correlates with six-month outcome after severe brain injury. *Neuroimage Clin*. 2013;3:396-404. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.010>.
77. Tomkins O., Feintuch A., Benifla M., et al. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in post-traumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;2011:765923. <https://doi.org/10.1155/2011/765923>.
78. Shultz S.R., Cardamone L., Liu Y.R., et al. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? *Epilepsia*. 2013;54(7):1240-50. <https://doi.org/10.1111/epi.12223>.
79. Kharatishvili I., Immonen R., Gröhn O., Pitkänen A. Quantitative diffusion MRI of hippocampus as a surrogate marker for post-traumatic epileptogenesis. *Brain*. 2007;130 (Pt. 12):3155-68. <https://doi.org/10.1093/brain/awm268>.
80. Mishra A.M., Bai X., Sanganahalli B.G., et al. Decreased resting functional connectivity after traumatic brain injury in the rat. *PLoS One*. 2014;9(4):e95280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095280>.
81. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(9):1465-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
82. Mele C., Pagano L., Franciotta D., Caputo M., Nardone A., Aimaretti G., Marzullo P., Pingue V. Thyroid function in the subacute phase of traumatic brain injury: a potential predictor of post-traumatic neurological and functional outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45:379-389. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01656-8/>
83. Boylan K.R., Bieling P.J., Marriott M., Begin H., Young L.T., and MacQueen G.M. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1106-1113.
84. Lin W.J., Harnod T., Lin C.L., and Kao C.H. Mortality risk and risk factors in patients with posttraumatic epilepsy: A population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:589.
85. Calzolari E., Chepishcheva M., Smith R.M., Mahmud M., Hellyer P.J., Tahtis V., et al. Vestibular agnosia in traumatic brain injury and its link to imbalance. *Brain*. 2021;144:128-143.
86. Golub V. and Reddy D.S. Treating neurological diseases through epigenetic inhibition. In: *Epigenetic Inhibitors and Their Use to Treat Human Diseases* (Campeau E, ed.). Wiley & Sons, Hoboken, NJ; 2020. P. 1-17.
87. Madathil S.K., Carlson S.W., Brelsfoard J.M., Ye P., D'Ercole A.J., and Saatman K.E. Astrocyte-specific overexpression of insulin-like growth factor-1 protects hippocampal neurons and reduces behavioral deficits following traumatic brain injury in mice. *PLoS One*. 2013;8:e67204.
88. Mazzini L., Cossa F.M., Angelino E., Campini R., Pastore I., and Monaco F. Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome. *Epilepsia*. 2003;44:569-574.
89. Christoph Helmstaedter, Juri-Alexander Witt. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: A non-interventional surveillance trial. *Epilepsy and Behavior*. 2010;18:74-80.

90. Munyon C., Eakin K.C., Sweet J.A., and Miller J.P. Decreased bursting and novel object-specific cell firing in the hippocampus after mild traumatic brain injury. *Brain Res.* 2014;1582:220-226.
91. Carron S.F., Sun M., Shultz S.R., and Rajan R. Inhibitory neuronal changes following a mixed diffuse-focal model of traumatic brain injury. *J Comp Neurol.* 2020;528:175-198.
92. Paterno R., Folweiler K.A., and Cohen A.S. Pathophysiology and treatment of memory dysfunction after traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:52.
93. Ngadimon I.M., Aledo-Serrano A., Arulsamy A., Mohan D., Khoo C.S., Cheong W.L., Shaikh M.F. An Interplay Between Post-Traumatic Epilepsy and Associated Cognitive Decline: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022;24:13:827571. DOI: 10.3389/fneur.2022.827571.
94. Mariana Lopez-Gongora, Alejandro Martnez-Dameno, Carmen Garcia, Antonio Escartfn. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008;10(4):297-305.
95. Reddy D.S., Thompson W. and Calderara G. Comparative evaluation of experimental models of refractory status epilepticus following exposure of cholinergic agents pilocarpine, DFP, and soman. *Neuropharmacology.* 2021;191:108571.
96. Alfieri J. Epilepsy in Alzheimer patients: which drug? Poster from 27-th International Epilepsy Congress in Singapore, 2007.
97. Brundin L., Bjorkqvist M., Peterse'n A., and Traskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;17:573-579.
98. Biederman J., Feinberg L., Chan J., Adeyemo B.O., Woodworth K.Y., Panis W., et al. Mild traumatic brain injury and attention-deficit hyperactivity disorder in young student athletes. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203:813-819.
99. Dickstein S.G., Bannon K., Castellanos F.X., and Milham M.P. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:1051-1062.
100. Burke J. et al. Association of Posttraumatic Epilepsy With 1-Year Outcomes After Traumatic Brain Injury. *JAMA Network Open.* 2021;4(12):e2140191. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40191.
101. Baye N.G., Baye F.D., Teshome A.A., Ayenew A.A., Mulu A.T., Abebe E.C., Muche Z.T. Incidence and predictors of early posttraumatic seizures among patients with moderate or severe traumatic brain injury in Northwest Ethiopia: an institution based prospective study. *BMC Neurology.* 2024;24:41. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03536-z>.
102. Chen Y., Li S., Ge W., Jing J., Chen H.Y., Doherty D., Herman A. Quantitative Epileptiform Burden and Electroencephalography Background Features Predict Post-Traumatic Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 March;94(3):245-249. doi: 10.1136/jnnp-2022-329542.
103. Saletti P.G., Mowrey W.B., Liu W., Li Q., McCullough J., et al. Early preclinical plasma protein biomarkers of brain trauma are influenced by early seizures and levetiracetam. *Epilepsia Open.* 2023;8:586-608.
104. Durmaz M.O., Doğan A., Ezgü M.C., Kaplan A. Is prophylactic anti-convulsive treatment necessary in subdural hematomas? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023 Aug;29(8).
105. Yu T., Liu X., Sun L., Lv R., Wu J., Wang Q. Risk factors for Drug-resistant Epilepsy (DRE) and a nomogram model to predict DRE development in post-traumatic epilepsy patients. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28:1557-1567.
106. Locskai L.F., Alyenbaawi H., Allison W.T. Antiepileptic Drugs as Potential Dementia Prophylactics Following Traumatic Brain Injury. *Pharmacol. Toxicol.* 2024;64:577-598.
107. Servit Z., Musil F. Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: Results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia.* 1981;22(3):315-20. PMID: 6786866. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb04115.x.
108. Wohns R.N., Wyler A.R. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg.* 1979;51(4):507-9. PMID: 113510. DOI: 10.3171/jns.1979.51.4.0507.
109. Young B., Rapp R., Brooks W.H., Madauss W., Norton J.A. Posttraumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia.* 1979;20(6):671-81. PMID: 115679. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04851.x.
110. Murri L., Arrigo A., Bonuccelli U., Rossi G., Parenti G. Phenobarbital in the prophylaxis of late posttraumatic seizures. *Ital J Neurol Sci.* 1992;13(9):755-60. PMID: 1483858. DOI: 10.1007/BF02229161.
111. Price D. The efficacy of sodium valproate as the only anti-convulsant administered to neurosurgical patients. In: Parsonage MJ, Caldwell AD, editors. *The place of sodium valproate in the treatment of epilepsy.* London (England): Royal Society of Medicine; 1980. P. 23-34.
112. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P., Rocca W.A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-24. PMID: 9414327. DOI: 10.1056/NEJM199801013380104.
113. Schierhout G., Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):108-12. PMID: 9436738.
114. Hazama A., Ziechmann R., Arul M., Krishnamurthy S., Galgano M., and Chin L.S. The effect of keppra prophylaxis on the incidence of early onset, post-traumatic brain injury seizures. *Cureus.* 2018;10:e2674.
115. Chen J.W.Y., Ruff R.L., Eavey R., Wasterlain C.G. Post-traumatic epilepsy and treatment. *JRRD.* 2009;46(6).
116. Atwood R., Walker P., Walper D., Elster E., Bradley M. Use of Levetiracetam for Post-Traumatic Seizure Prophylaxis in Combat-Related Traumatic Brain Injury. *Mil Med.* 2023 Nov 3;188(11-12):e3570-e3574. doi: 10.1093/milmed/usad192.
117. Milligan T.A., Hurwitz S., Bromfield E.B. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology.* 2008;71(9):665-669. 10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46.
118. Sharma R.L. et al. Neuroinflammation in Post-Traumatic Epilepsy: Pathophysiology and Tractable Therapeutic Targets. *Brain Sci.* 2019 Nov 9;9(11):318.
119. Shannon T., Levine N., Dirickson R., Shen Y., Cotter C., Rajjoub N., et al. Early hippocampal high-amplitude rhythmic spikes predict post-traumatic epilepsy in mice. *Front Neurosci.* 2024 Aug 29;18:1422449. doi: 10.3389/fnins.2024.1422449.
120. Javalgekar M., Jupp B., Vivash L., O'Brien T.J., Wright D.K., Jones N.C., Ali I. Inflammation at the crossroads of traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2024 Jul 16;21(1):172. doi: 10.1186/s12974-024-03167-8.
121. Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment. *JTS CPG -2023.* <https://learning-media.allogy.com/api/v1/pdf/1aa68622-1bbe-4eda-b504-ceeda06e709d9/contents>.
122. Лікування та догляд за пацієнтами зі струсом мозку — легкою черепно-мозковою травмою. Клінічна настанова

Міністерства у справах ветеранів США (VA) та Міністерства Оборони США (Dod), 2023. <https://veteranhub.com.ua/onovlenanastanova-shhodo-pacziyentiv-zi-strusom-mozku/>

123. Vezzani A., Friedman A., and Dingledine R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.

124. Paudel Y.N., Shaikh M.F., Shah S., Kumari Y., and Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: implication for therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:145-155.

125. Ravizza T. and Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*. 2006;137:301-308.

126. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M.A., and Bartfai T. IL-1 receptor/toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun*. 2011;25:1281-1289.

127. Zhang R., Sun L., Hayashi Y., Liu X., Koyama S., Wu Z., and Nakanishi H. Acute p38-mediated inhibition of NMDA-induced outward currents in hippocampal CA1 neurons by interleukin-1 $\beta$ . *Neurobiol Dis*. 2010;38:68-77.

128. Galic M.A., Riazi K., Heida J.G., Mouihate A., Fournier N.M., Spencer S.J., et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *J Neurosci*. 2008;28:6904-6913.

129. Kelley K.A., Ho L., Winger D., Freire-Moar J., Borelli C.B., Aisen P.S., and Pasinetti G.M. Potentiation of excitotoxicity in transgenic mice overexpressing neuronal cyclooxygenase-2. *Am J Pathol*. 1999;155:995-1004.

130. Holtman L., van Vliet E.A., Edelbroek P.M., Aronica E., and Gorter J.A. Cox-2 inhibition can lead to adverse effects in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;91:49-56.

131. Polascheck N., Bankstahl M., and Löscher W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2010;224:219-233.

132. Vezzani A., Friedman A., and Dingledine R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.

133. Goshen I. and Yirmiya R. The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity, in *Psychoneuroimmunology*, 4th Edition (Ader R., et al., eds) Elsevier, Inc. Chapter 16; 2007. P. 337-378.

134. Ibrahim S., Hu W., Wang X., Gao X., He C., and Chen J. Traumatic brain injury causes aberrant migration of adult-born neurons in the hippocampus. *Sci Rep*. 2016;6:21793.

135. Reddy D.S., Thompson W., and Calderara G. Does stress trigger seizures? Evidence from experimental models, in *Current Topics in Behavioral Neuroscience* (Jones N., Kanner A., and Damodharan A., eds). Springer Nature Switzerland AG; 2020. P. 1-25.

136. Rivera C., Li H., Thomas-Crusells J., Lahtinen H., Viitanen T., Nanobashvili A., et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K1-Cl-cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl-extrusion. *J Cell Biol*. 2002;159:747-752.

137. Kulkarni S.K. and Dhir A. Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45:135-154.

138. Dinocourt C., Gallagher S.E., and Thompson S.M. Injury-induced axonal sprouting in the hippocampus is initiated by activation of trkB receptors. *Eur J Neurosci*. 2006;24:1857-1866.

139. Tobin R.P., Mukherjee S., Kain J.M., Rogers S.K., Henderson S.K., Motal H.L., Newell Rogers M.K., and Shapiro L.A. Traumatic brain injury causes selective, CD74-dependent peripheral lymphocyte activation that exacerbates neurodegeneration. *Acta Neuropathol Commun.*, 2014, 2:143.

140. Paudel Y.N., Shaikh M.F., Shah S., Kumari Y., and Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: implication for therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:145-155.

141. Lotrich F.E., Albusaysi S., and Ferrell R.E. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- $\alpha$  treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:985-99.

142. De La Garza I.R. and Anis G.M. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN- $\alpha$  induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res*. 2003;977:70-79.

143. Miller A.H., Maletic V., and Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:732-741.

144. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., and Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;9:46-56.

145. Mukherjee S., Zeitouni S., Cavarsan C.F., and Shapiro L.A. Increased seizure susceptibility in mice 30 days after fluid percussion injury. *Front Neurol*. 2013;4:2.

146. Marchi N., Granata T., Ghosh C., and Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012;53:1877-1886.

147. Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? *Epilepsia*. 2011;52 (Suppl 8):19-20.

148. Marchi N., Angelov L., Masaryk T., Fazio V., Granata T., Hernandez N., et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48:732-742.

149. Kraemer D.L. and Awad I.A. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia*. 1994;35 (Suppl 6):S30-S43.

150. van Vliet E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., van Schaik R., Aronica E., and Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:521-534.

151. Raabe A., Schmitz A.K., Pernhorst K., Grote A., von der Bröle C., Urbach H., et al. Cliniconeuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions. *Epilepsia*. 2012;53:539-54.

152. Tomkins O., Shelef I., Kaizerman I., Eliushin A., Afawi Z., Misk A., et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:774-777.

153. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., Bechmann I., Tomkins O., Heinemann U., and Friedman A. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2004;24:7829-7836.

154. Ivens S., Kaufner D., Flores L.P., Bechmann I., Züsteg D., Tomkins O., et al. TGF- $\beta$  receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain*. 2007;130:535-547.

155. Binder D.K. and Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*. 2006;54:358-368.

156. Carver C.M., Chuang S.H., and Reddy D.S. Zinc selectively blocks neurosteroid-sensitive extrasynaptic dGABA<sub>A</sub> receptors in the hippocampus. *J Neurosci*. 2016;36:8070-8077.

157. Chuang S.-H. and Reddy D.S. Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors in the brain: therapeutic insights for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;364:180-197.

158. Fabene P.F., Bramanti P., and Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2010;224:22-27.
159. Yarlagadda A., Alfson E., and Clayton A.H. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edmont).* 2009;6:18-22.
160. Hwang J.Y., Aromolaran K.A., and Zukin R.S. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:347-361.
161. Weber W. Cancer epigenetics. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010;95:299-349.
162. Younus I. and Reddy D.S. Epigenetic interventions for epileptogenesis: a new frontier for curing epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2017;177:108-122.
163. Nagalakshmi B., Sagarkar S., and Sakharkar A.J. Epigenetic mechanisms of traumatic brain injuries. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;157:263-298.
164. Reddy S.D., Clossen B.L., and Reddy D.S. Epigenetic histone deacetylation inhibition prevents the development and persistence of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364:97-109.
165. Huang Y., Doherty J.J., and Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci.* 2002;22:8422-8428.
166. Crosio C., Heitz E., Allis C.D., Borrelli E., and Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling and neuronal response: multiple signaling pathways induce specific histone H3 modifications and early gene expression in hippocampal neurons. *J Cell Sci.* 2003;116:4905-4914.
167. Sng J.C., Taniura H., and Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1269-1282.
168. Huang Y., Zhao F., Wang L., Yin H., Zhou C., and Wang X. Increased expression of histone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models. *Synapse.* 2012;66:151-159.
169. Dash P.K., Orsi S.A., and Moore A.N. Histone deacetylase inhibition combined with behavioral therapy enhances learning and memory following traumatic brain injury. *Neuroscience.* 2009;163:1-8.
170. Haghighi F., Ge Y., Chen S., Xin Y., Umali M.U., De Gasperi R., et al. Neuronal DNA methylation profiling of blast-related traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2015;32:1200-1209.
171. Zhang Z.Y., Zhang Z., Fauser U., and Schluesener H.J. Global hypomethylation defines a sub-population of reactive microglia/macrophages in experimental traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2007;429:1-6.
172. Zhu B., Eom J., and Hunt R.F. Transplanted interneurons improve memory precision after traumatic brain injury. *Nat Commun.* 2019;10:515.
173. Nelson E.D., Kavalali E.T., and Monteggia L.M. Activity-dependent suppression of miniature neurotransmission through the regulation of DNA methylation. *J Neurosci.* 2008;28:395-406.
174. Levenson J.M., Roth T.L., Lubin F.D., Miller C.A., Huang I.C., Desai P., Malone L.M., and Sweatt J.D. Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *J Biol Chem.* 2006;281:15763-15773.
175. Dudek F.E. and Spitz M. Hypothetical mechanisms for the cellular and neurophysiologic basis of secondary epileptogenesis: proposed role of synaptic reorganization. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14:90-101.
176. McCormick D.A. and Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:815-846.
177. Hunt R.F., Scheff S.W., and Smith B.N. Synaptic reorganization of inhibitory hilar interneuron circuitry after traumatic brain injury in mice. *J Neurosci.* 2011;31:6880-6890.
178. Gupta A., Elgammal F.S., Proddatur A., Shah S., and Santhakumar V. Decrease in tonic inhibition contributes to increase in dentate semilunar granule cell excitability after brain injury. *J Neurosci.* 2012;32:2523-2537.
179. Kernie S.G., Erwin T.M., and Parada L.F. Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice. *J Neurosci Res.* 2001;66:317-326.
180. Dash P.K., Mach S.A., and Moore A.N. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2001;63:313-319.
181. Gao X., Enikolopov G., and Chen J. Moderate traumatic brain injury promotes proliferation of quiescent neural progenitors in the adult hippocampus. *Exp Neurol.* 2009;219:516-523.
182. Rola R., Mizumatsu S., Otsuka S., Morhardt D.R., Noble-Haeusslein L.J., Fishman K., et al. Alterations in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol.* 2006;202:189-199.
183. Danzer S.C. Adult neurogenesis in the development of epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2019;19:316-320.
184. Bockaert J. and Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev.* 2015;95:1157-1187.
185. Liu J., Reeves C., Michalak Z., Coppola A., Diehl B., Siodiya S.M., and Thom M. Evidence for mTOR pathway activation in a spectrum of epilepsy-associated pathologies. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:71.
186. Chen S., Atkins C.M., Liu C.L., Alonso O.F., Dietrich W.D., and Hu B.R. Alterations in mammalian target of rapamycin signaling pathways after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:939-949.
187. Krueger D.A., Wilfong A.A., Holland-Bouley K., Anderson A.E., Agricola K., Tudor C., et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2013;74:679-68.

Промономер UA-LACO-PUB-102024-016

Отримано/Received 12.07.2024

Рецензовано/Revised 15.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2024

#### Information about authors

Tetyana Litovchenko, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

Lidiya Maryenko, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Neurology Department, Lviv, Ukraine; e-mail: maryenko.lida@gmail.com

Andriy Dubenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

A. Litovchenko, Kharkiv State Academy of Physical Culture, Kharkiv, Ukraine

Kateryna Maryenko, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Neurology Department, Lviv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

T.A. Litovchenko<sup>1</sup>, L.B. Maryenko<sup>2</sup>, A. Ye. Dubenko<sup>3</sup>, A.V. Litovchenko<sup>4</sup>, K.M. Maryenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>3</sup>State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", TDCE of the MNPE of the KRC "Regional Clinical Psychiatric Hospital 3", Medical Center "Neuron", Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Kharkiv State Academy of Physical Culture, Kharkiv, Ukraine

### **Brain injury in peacetime and wartime. Prospects of anti-seizure medications in the prevention and treatment of post-traumatic epilepsy (review)**

**Abstract.** According to world statistics, traumatic brain injury (TBI) is the most common type of trauma and one of the main causes of disability worldwide as of beginning of 2023. Every year, 95–783 people per 100,000 suffer serious brain injuries due to traffic accidents, falls, playing sports, military conflicts. Post-traumatic epilepsy is one of the most severe consequences of TBI; according to various estimates, its frequency ranges from 2 to 50 %, depending on the severity of trauma. Military TBI has some features that determine the development of epileptic seizures even after a mild injury.

In this review, which includes the results of experimental and clinical research in recent years, an analysis and generalization were made of the currently known mechanisms of epileptogenesis, biomarkers, clinical features and comorbidities of post-traumatic epilepsy, as well as the implementation into practice of preventive and therapeutic strategies using anti-seizure medications.

**Keywords:** traumatic brain injury; military traumatic brain injury; post-traumatic epilepsy; epileptogenesis; biomarkers; prevention; treatment; anti-seizure medications