

УДК 616.853-009.24-08:616.831-001.45
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>



Эпилептические приступы после огнестрельной черепно-мозговой травмы. Роль и место противоэпилептической терапии

С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Н.В. Цыган

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. С учетом возросшего количества вооруженных конфликтов закономерно увеличивается число боевой травмы головы и ее последствий, с которыми сталкиваются не только военные врачи, но и гражданское здравоохранение.

Цель: обратить внимание практикующих неврологов и нейрохирургов на современные принципы диагностики и лечения посттравматических эпилептических приступов после высокоэнергетической боевой травмы головы различной степени тяжести.

Материалы и методы. В статье обсуждаются вопросы клинического применения ряда теоретических понятий, определений и рекомендаций, используемых по отношению к эпилептическим приступам после травмы и посттравматической эпилепсии. Представлен проспективный анализ 224 пациентов с боевой тяжелой черепно-мозговой травмой. Для оценки разных подходов к профилактической терапии эпилептических приступов вся когорта исследуемых пациентов была разделена на две группы: первая группа ($n = 122$, 54,5 % пациентов) — без профилактического применения антиэпилептических препаратов; вторая группа ($n = 102$, 45,5 % пациентов) — с профилактическим применением антиэпилептических препаратов. Всем пациентам выполняли электроэнцефалографию, компьютерную томографию головного мозга, при отсутствии осколков в теле магнитно-резонансную томографию головного мозга. Катамнез составил 12–18 мес. Отдельно проанализированы данные 79 пациентов с сотрясением головного мозга в структуре минно-взрывной травмы.

Результаты. Проведен анализ частоты ранних и поздних острых посттравматических приступов, обсуждаются различные подходы к их лечению в зависимости от клинической картины и диагностических находок. Затрагивается исторический аспект сравнения частоты возникновения посттравматической эпилепсии в крупных войнах XX в. и нынешних вооруженных конфликтах с учетом изменившихся подходов — доступности специализированной медицинской помощи, возможностями современных методов обследования и терапии.

Заключение. Полученные в работе результаты дают основания пересмотреть стратегию профилактического назначения антиэпилептических препаратов пациентам с тяжелой травмой головы в современных условиях оказания специализированной помощи.

Ключевые слова: антиэпилептический препарат; военная травма; огнестрельная травма мозга; острые симптоматические эпилептические приступы; посттравматическая эпилепсия; посттравматические приступы; проникающее ранение головы; профилактика эпилепсии; профилактика эпилептических приступов; черепно-мозговая травма.

Как цитировать

Базилевич С.Н., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В. Эпилептические приступы после огнестрельной черепно-мозговой травмы. Роль и место противоэпилептической терапии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 377–392.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Epileptic seizures after the combat traumatic brain injury. The role and place of antiepileptic therapy

Sergey N. Bazilevich, Igor V. Litvinenko, Miroslav M. Odinak, Nikolay V. Tsygan

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Taking into account the increasing number of armed conflicts, the number of combat head traumatic injuries and their consequences, which are faced not only by military doctors, but also by civilian healthcare, is thereof increasing.

AIM: The purpose of this article is to focus the attention of practicing neurologists and neurosurgeons to the modern principles of diagnostic and treatment of post-traumatic epileptic seizures after high-energy combat traumatic brain injury of various severity.

MATERIALS AND METHODS: The article presents the discussion of the clinical application of a number of theoretical concepts, definitions and recommendations used in cases to epileptic seizures after trauma and post-traumatic epilepsy. A prospective analysis of 224 patients with severe combat traumatic brain injury is presented. To evaluate different approaches to preventive therapy of epileptic seizures, the entire cohort of patients was divided into two groups: the first group ($n = 122$, 54.5% of patients) — without prophylactic use of antiepileptic drugs; the second group ($n = 102$, 45.5% of patients) — with prophylactic use of antiepileptic drugs. All patients underwent EEG, CT of the brain, and MRI of the brain in the absence of metal fragments in the body. The follow-up period was 12–18 months. Data from 79 patients with concussion in the structure of mine-blast injury were analyzed separately.

RESULTS: The analysis of the incidence of early and late acute post-traumatic seizures is carried out, various approaches to their treatment are discussed, depending on the clinical and diagnostic findings. The historical aspect of comparing the incidence of post-traumatic epilepsy in major wars of the twentieth century and current armed conflicts is touched upon, taking into account the contemporary approaches — the availability of specialized medical care, the possibility of current methods of examination and therapy.

CONCLUSION: The results obtained in the work provide grounds for revising the strategy of prophylactic administration of antiepileptic drugs to patients with severe head injury in modern conditions of providing specialized care.

Keywords: acute symptomatic epileptic seizures; antiepileptic drug; combat brain injury; military trauma; penetrating head injuries; post-traumatic epilepsy; post-traumatic seizures; prophylaxis of epilepsy; prophylaxis of epileptic seizures; traumatic brain injury.

To cite this article

Bazilevich SN, Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV. Epileptic seizures after the combat traumatic brain injury. The role and place of antiepileptic therapy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):377–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Received: 09.10.2024

Accepted: 25.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

火器性颅脑损伤后癫痫发作：抗癫痫治疗的作用和地位

Sergey N. Bazilevich, Igor V. Litvinenko, Miroslav M. Odinak, Nikolay V. Tsygan

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。随着武装冲突的增加，战斗性头部创伤及其后果的发生率也在上升，这不仅是军事医生所面临的问题，也涉及民用医疗系统。

研究目的。引起临床神经科医生和神经外科医生对不同程度高能战斗性头部创伤后创伤性癫痫发作的现代诊断和治疗原则的关注。

材料和方法。本文讨论了与创伤性癫痫发作和创伤后癫痫相关的一些理论概念、定义和建议的临床应用。文章对224例重度战斗性颅脑创伤患者进行了前瞻性分析。为评估不同癫痫发作预防治疗方法，将所有患者分为两组：第一组（ $n = 122$ ，占54.5%）未进行预防性抗癫痫药物治疗；第二组（ $n = 102$ ，占45.5%）接受了预防性抗癫痫药物治疗。所有患者均进行了脑电图和头部CT检查，在无异物的情况下还进行了头部MRI检查。随访期为12~18个月。还单独分析了79例因爆炸伤导致脑震荡患者的数据。

结果。分析了早期和晚期急性创伤后癫痫发作的频率，并讨论了基于临床表现和诊断发现的不同治疗方法。通过对比二十世纪的大型战争和当前武装冲突中的创伤后癫痫发生率，考虑了专科医疗的可行性以及现代检查和治疗方法的进展。

结论。研究结果为在现代专科医疗条件下重度头部创伤患者的抗癫痫药物预防策略的重新审视提供了依据。

关键词：抗癫痫药物；战斗性损伤；火器性脑损伤；急性症状性癫痫发作；创伤后癫痫；创伤后发作；贯通性头部伤；癫痫预防；癫痫发作预防；颅脑损伤。

To cite this article

Bazilevich SN, Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV. 火器性颅脑损伤后癫痫发作：抗癫痫治疗的作用和地位. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):377–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Received: 09.10.2024

Accepted: 25.10.2024

Published: 15.11.2024

Теория без практики мертва, практика без теории слепа.
А.В. Суворов

Согласно данным, представленным в «Национальном руководстве по неврологии», в мирное время в Российской Федерации черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают до 600 тыс. человек в год. Из них около 50 тыс. погибают и около 50 тыс. становятся инвалидами. Количество инвалидов вследствие повреждения мозга к концу XX в. достигло 2 млн человек [1].

Если мы обратимся к эпидемиологическим исследованиям эпилепсии в нашей стране, то увидим, что фокальные формы эпилепсии у взрослых составляют более 80 %. При этом первое место среди этиологических факторов занимает ЧМТ [2]. Нет никакого сомнения, что увеличение частоты ЧМТ в последние годы автоматически приведет к увеличению и посттравматической эпилепсии (ПТЭ), с которой сталкиваются не только военные врачи, но и гражданское здравоохранение. Диагноз «посттравматическая эпилепсия» устанавливается при наличии повторных неспровоцированных эпилептических приступов, имеющих причинно-следственную связь с полученной ранее травмой мозга. Важно понимать, что травма мозга не только предшествует приступам, но и является ее причиной. ПТЭ может оказаться единственным последствием ЧМТ и значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Посттравматическая эпилепсия развивается у 4 % пациентов получивших травму мозга. Частота развития ПТЭ зависит от тяжести ЧМТ. После легкой ЧМТ, к которой относятся сотрясение головного мозга (СГМ) и ушиб головного мозга (УГМ) легкой степени, ПТЭ развивается у 0,5–1,5 % пациентов [3]. Следует напомнить, что распространенность эпилепсии в популяции составляет 0,5–1,0 % [1]. Соответственно, при легкой ЧМТ имеется незначительное преобладание ПТЭ, вероятно, за счет последствий УГМ легкой степени тяжести. После тяжелой ЧМТ частота развития ПТЭ резко увеличивается, достигая 15–20 % при непроникающих травмах, эпидуральных гематомах, кортикальных очагах; 25 % при внутримозговых и субдуральных гематомах, вдавленных переломах; 30–50 % при огнестрельных проникающих ранениях черепа [3–5].

В мирной жизни легкая ЧМТ составляет 80–90 % от всех травм головы. В связи с высокой социальной и экономической значимостью полученных военными служащими травм и их последствий, сотрудниками кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии проведен ряд исследовательских работ, посвященных поиску причинно-следственной связи между СГМ и последующим развитием эпилепсии [6, 7]. Один из основных выводов — отсутствие причинно-следственной связи между СГМ и возникающими повторными неспровоцированными приступами. На сегодняшний день под СГМ понимают функционально обратимое состояние без выявляемого очагового поражения мозгового вещества [8, 9]. Понимая,

что в медицине не бывает категоричных выводов и утверждений, авторы пишут о наличии исключений. Индивидуальный подход к оценке связи травмы и приступов возможен, но только в том случае, когда врач располагает убедительными сведениями на основании дополнительной анамнестической и клинической информации о том, что ранее установленный клинический диагноз СГМ был неверным и что в острый период степень тяжести травмы была недооценена, то есть вместо СГМ имел место УГМ легкой степени. Также авторы предполагают, что диагностированное СГМ при минно-взрывной травме (МВТ), которая несет в себе комбинацию механизмов повреждения мозговой ткани, может при определенных условиях рассматриваться как причина ПТЭ, например, при выявленных региональных эпилептиформных изменениях по данным ЭЭГ. Начиная с 2022 г. в клинике нервных болезней получен уникальный опыт оказания медицинской помощи пациентам с достоверно установленным диагнозом СГМ в структуре МВТ. В связи с этим нами комплексно обследованы и проанализированы данные 79 пациентов с СГМ в структуре МВТ, из которых 40,5 % имели сочетанную акубаротравму. Длительность катамнеза составила 6–18 мес. КТ головы и ЭЭГ были выполнены 100 % пациентам. В связи с наличием металлических осколков в теле, МРТ головы с целью верификации повреждений, невидимых на КТ, было проведено у 25 пациентов. У 3 из них на МРТ были обнаружены зоны травматического повреждения при отсутствии таковых по данным проведенной ранее КТ, что позволило установить диагноз УГМ легкой степени тяжести. По данным ЭЭГ эпилептиформная активность (ЭА) не выявлялась (рис. 1, 2).

Это лишний раз подтверждает, что при МВТ, а возможно, и при небоевой травме головного мозга, за клинической, анамнестической и рентгенологической (КТ головы) картиной СГМ может скрываться диагноз УГМ легкой степени тяжести. Эти 3 пациента были исключены из группы пациентов с СГМ для дальнейшего анализа. Ни у одного из 76 пациентов с диагнозом СГМ мы не наблюдали эпилептических приступов. ЭЭГ выявила эпилептиформную активность лишь у 2 (2,6 %) человек. У первого пациента ЭЭГ выполнено на 3-и сут после травмы — выявлены билатерально-синхронные вспышки «острых» волн амплитудой до 210 мкВ длительностью 1 с (рис. 3).

У второго пациента через 107 дней после СГМ на ЭЭГ обнаружена ЭА — на стыках веретен альфа-ритма низкочастотные комплексы «острая-медленная» волна амплитудой 101 мкВ, частотой 3 колеб./с, преобладающие в височно-теменно-затылочной области (слева больше, чем справа), периодически имеющие наклонность к синхронизации (рис. 4). На выполненной пациенту МРТ головного мозга очаговые изменения отсутствовали.

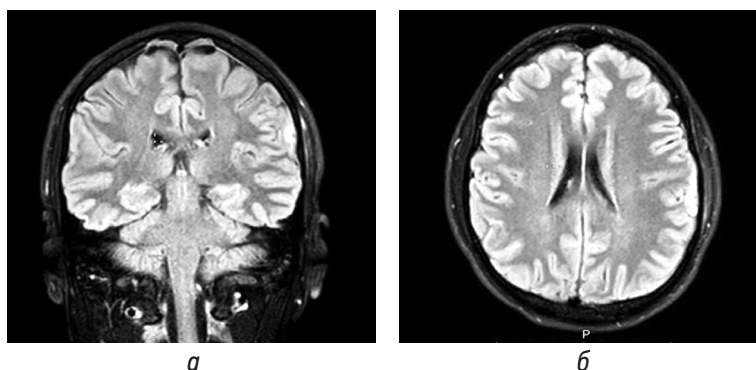


Рис. 1. Пациент Л. МРТ головного мозга — на корональном (а) и аксиальном срезах (б) (режим FLAIR) картина участка контузионных изменений в субкортикально-кортикальных отделах левой теменной доли размерами до $14 \times 6 \times 9$ мм. До проведения МРТ пациент в течение 6 дней проходил лечение с диагнозом ЗЧМТ, СГМ. По данным КТ головы на 3-й день после травмы структурных нарушений выявлено не было

Fig. 1. Patient L. MRI of the brain — on coronal (a) and axial sections (b) (FLAIR mode) the area of contusion in the subcortical-cortical area of the left parietal lobe measuring up to $14 \times 6 \times 9$ mm. Before the MRI, the patient had been treated for 6 days with a diagnosis of traumatic brain injury — brain commotion. According to CT of the head on the 3rd day after the injury, no structural disorders were detected

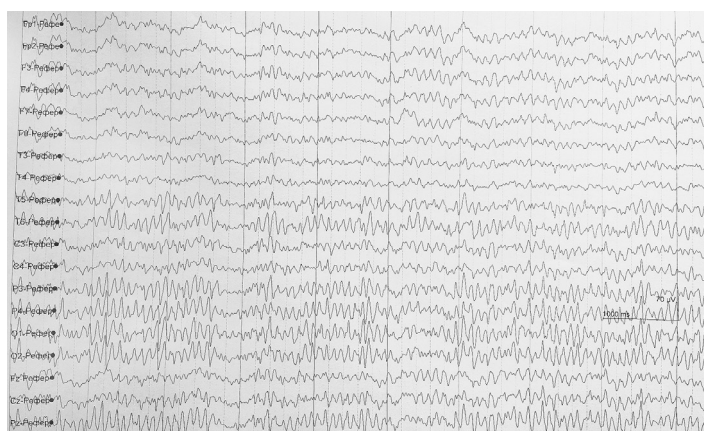


Рис. 2. Пациент Л. ЭЭГ без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 2. Patient L. EEG without signs of focal and paroxysmal activity at rest and during functional tests

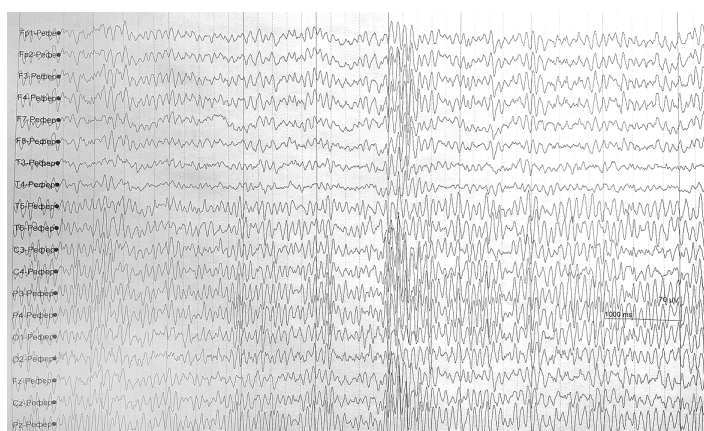


Рис. 3. Пациент А. ЭЭГ в условиях покоя в теменно-затылочных отведениях регистрируется регулярный, хорошо модулированный, экзальтированный, гиперсинхронный, доминирующий альфа-ритм с частотой 10 колебаний в с, амплитудой 140 мкВ, симметричен, искажен билатерально-синхронными всплесками «острых» волн амплитудой 210 мкВ, длительностью 1 с. Зональные различия нарушены, альфа-ритм периодически имеет пароксизмальный характер

Fig. 3. Patient A. EEG in resting conditions shows regular, well-modulated, exalted, hypersynchronous, dominant alpha rhythm with a frequency of 10 oscillations per second, an amplitude of 140 mcV, symmetrical, distorted by bilaterally synchronous bursts of "sharp" waves with an amplitude of 210 mcV, duration of 1 s in the parietal-occipital leads. Zonal differences are impaired, the alpha rhythm periodically has a paroxysmal character

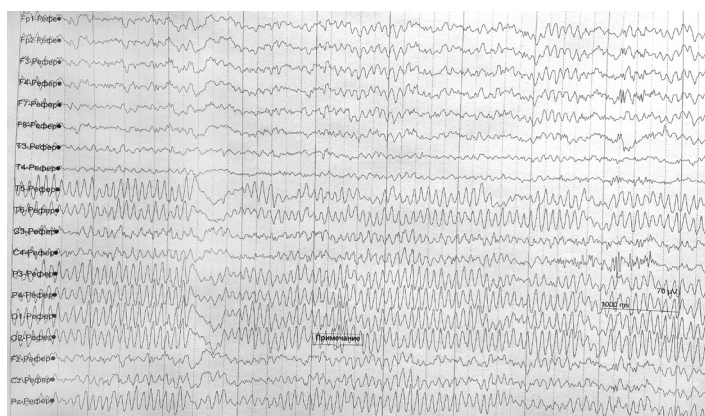


Рис. 4. Пациент В. ЭЭГ — на стыках веретен альфа-ритма низкочастотный бета-ритм, амплитудой 13 мкВ, комплексы «острая-медленная» волна амплитудой 101 мкВ, частотой 3 колеб./с, преобладающие в височно-теменно-затылочной области (слева больше, чем справа), периодически имеющие наклонность к синхронизации

Fig. 4. Patient V. EEG — at the junctions of the alpha rhythm spindles, a low-frequency beta rhythm with an amplitude of 13 mcV, complexes of “sharp-slow” wave with an amplitude of 101 mcV, a frequency of 3 oscillations/s, prevailing in the temporo-parietal-occipital region on the left more than on the right, periodically tending to synchronize

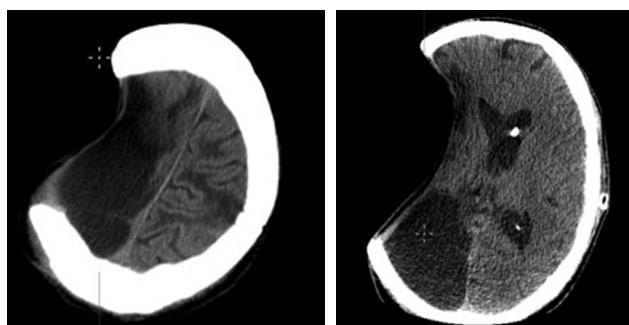


Рис. 5. Пациент С. КТ — трепанационный дефект в лобно-височно-теменной области справа размерами 9,2 × 13,7 см (площадь дефекта 153 см²). Определяется зона кистозно-атрофических изменений правой гемисферы. Срединные структуры смещены влево до 0,4 см. Боковые желудочки расширены, симметричны. В области тела левого бокового желудочка имеется проксимальный край вентрикулярного шунта (в анамнезе минно-взрывная травма)

Fig. 5. Patient S. CT — trepanation defect in the frontal-temporal-parietal region on the right, measuring 9.2 × 13.7 cm (defect area 153 cm²). A zone of cystic-atrophic changes in the right hemisphere is determined. The median structures are shifted to the left by up to 0.4 cm. The lateral ventricles are dilated and symmetrical. In the area of the body of the left lateral ventricle, there is a proximal edge of the ventricular shunt (history of mine-blast injury)

Анализируя этих двух пациентов, у которых ранее отсутствовали эпилептические приступы и которым ранее никогда не выполняли ЭЭГ, мы не можем исключить вероятное влияние высокоэнергетической боевой травмы головы на формирование выявленных патологических изменений биоэлектрической активности. При этом не вызывает сомнений, что выявленные по данным ЭЭГ генерализованные эпилептиформные паттерны связаны с врожденной предрасположенностью к формированию патологической синхронной биоэлектрической активности больших популяций нейронов.

Оптимизм, связанный лишь с незначительным ростом частоты ПТЗ после легкой ЧМТ в структуре MBT, сменяется ожиданием большего числа пациентов с ПТЗ после тяжелых огнестрельных проникающих травм черепа (до 50 %) [3, 4]. Описанный в литературе такой большой процент развития ПТЗ делает результаты обследования пациентов особенно ценными для изучения, так как мы точно знаем, когда происходит факт повреждения структур мозга.

Это дает возможность отслеживать во времени процесс формирования эпилептических систем с последующим дебютом ПТЗ, что лежит в основе поиска средств, блокирующих эпилептогенез.

Изменения структуры санитарных потерь по локализации ранений в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах в основном сводятся к увеличению числа раненных в голову (в 2–2,5 раза), превалируют осколочные ранения и взрывные травмы в результате воздействия высокоэнергетических боеприпасов взрывного действия (снаряды, мины, ракеты, гранаты, бомбы и т. д.) [10, 11]. В современных конфликтах санитарные потери нейрохирургического профиля достигают 30 %, частота ЧМТ 15 %. Взрывные повреждения составляют 51 %; огнестрельные ранения — 38 % (осколочные ранения, пулевые ранения); неогнестрельные травмы — 11 %. Среди ранений черепа и головного мозга: ранения мягких тканей — 34 %; проникающие ранения костей черепа — 15 %; проникающие черепно-мозговые ранения — 51 % (рис. 5, 6).

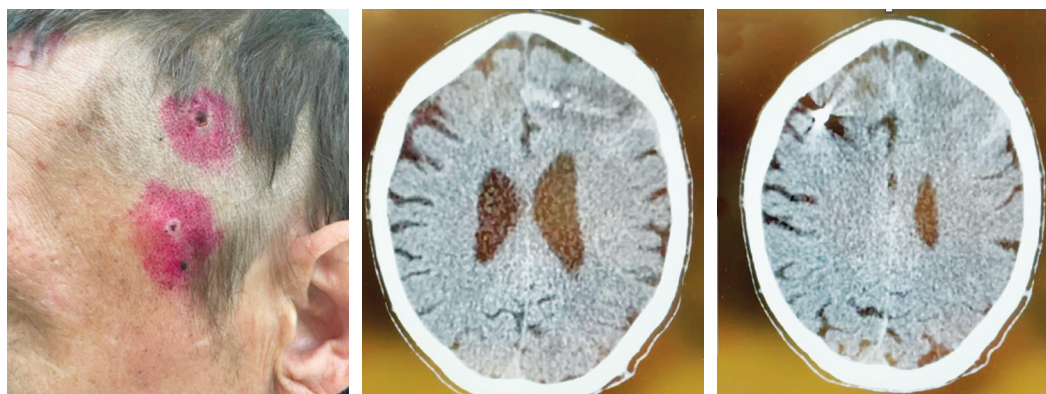


Рис. 6. Пациент Г. Без активных жалоб, соответствующих травме мозга, в ясном сознании, без неврологической симптоматики. При осмотре в левой височной области визуализируются входные отверстия проникающего слепого черепно-мозгового ранения (в момент получения травмы сознание не терял). КТ головы — в левой лобной области выявлен гиподенсный раневой канал с наличием инородных тел костной плотности, раневой канал идет вверх в правую лобную область мозга с наличием инородного тела металлической плотности

Fig. 6. Patient G. No active complaints consistent with brain injury, conscious, no neurological symptoms. Upon examination, the entrance holes of a penetrating blind craniocerebral wound are visualized in the left temporal region (at the time of injury, consciousness was not lost). CT of the head — a hypodense wound channel with the presence of foreign bodies of bone density was detected in the left frontal region, the wound channel goes upwards into the right frontal region of the brain with the presence of a foreign body of metallic density

Перед тем как представить наши промежуточные результаты обследований пациентов, получивших тяжелую огнестрельную травму головы, мы хотим прояснить и уточнить некоторые термины, определения и данные, представленные в современной научной литературе. Нет никаких сомнений, что не каждый эпилептический приступ — это эпилепсия. В 2010 г. в журнале «Epilepsia» комиссия по эпидемиологии Международной противоэпилептической лиги представила итоговую работу по определению понятия «острый симптоматический эпилептический приступ» (ОСЭП) для эпидемиологических исследований и уточнила критерии, используемые для отличия этих приступов от неспровоцированных [12]. Под ОСЭП понимают клинический приступ, возникающий в тесной временной связи с документированным острым повреждением центральной нервной системы (ЦНС). В отличие от неспровоцированного приступа (при эпилепсии), для ОСЭП характерны две составляющие:

- всегда должно быть идентифицировано сопутствующее острое причинное состояние, возникающее незадолго до приступа;
- приступы обычно не повторяются после устранения провоцирующего фактора или состояния и восстановления функциональной целостности ЦНС.

Комиссия предложила больше не использовать термины «реактивный», «спровоцированный», «индуцированный», «ситуационно обусловленный приступ», считая их синонимами. В понятие ОСЭП были включены как приступы после острой структурной патологии головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, травмы головы, инфекция ЦНС и др.), так и приступы, связанные с отменой (пропуском) приема антиэпилептического препарата (АЭП), токсические приступы (на фоне злоупотребления алкоголем и его отмены), метаболические

приступы (на фоне гипонатриемии, гипокальциемии, гипер- или гипогликемии и др.). Приступы, возникшие в первые 7 дней после ЧМТ, предложили считать ОСЭП, их также обозначили как «ранние эпилептические приступы». «Поздние эпилептические приступы», возникающие с 8-го дня после ЧМТ, было рекомендовано считать неспровоцированными эпилептическими приступами и, соответственно, при их повторении устанавливать диагноз «посттравматическая эпилепсия».

Основными ссылками на такую градацию явились эпидемиологические работы исследователей в середине XX в. В них сообщается, что 90 % приступов, возникающих в течение 1-го мес после травмы головы, происходят в течение первой нед, а 80 % из всех ранних приступов происходят в первые сут. В связи с этим выделяют немедленные (острейшие) приступы, которые случаются в первые сут и входят в структуру ранних [3]. В дополнение предложенный интервал в 7 дней обосновывается экспертами Международной противоэпилептической лиги на основании полученной D. Hesdorffer et al. разницы в риске повторения приступов и смертности между ОСЭП и неспровоцированными эпилептическими приступами [13]. Авторы показали, что после ОСЭП у 13 % пациентов развивается неспровоцированный эпилептический приступ (НЭП), а после первого неспровоцированного эпилептического приступа в 46 % случаев развивается второй НЭП. Смертность в 1-й мес после ЧМТ у пациентов с ОСЭП в 9 раз больше, чем у пациентов без ОСЭП. При этом в работе D. Hesdorffer et al. отсутствовало разделение пациентов по степени тяжести травм.

Таким образом, теоретической основой определения ОСЭП послужило понимание того, что риск последующего неспровоцированного эпилептического приступа должен быть относительно низким. Но справедливо ли это

разделение на 7-й день, например, у пациентов с тяжелой ЧМТ? Неужели есть научно доказанное патогенетическое обоснование разделения приступов в столь короткий срок? Считается, что «ранние приступы» (ОСЭП) возникают от прямых последствий травмы головы, а в основе патофизиологических механизмов «поздних приступов» (неспровоцированных эпилептических приступов) лежат изменения в структурах головного мозга, которые могут являться результатом хронического нейронального и синаптического повреждения, аберантного спрутинга и ремоделирования. Для этих сложных посттравматических процессов формирования эпилептической системы требуется время, и это явно больше, чем 7 дней. Какая патогенетическая разница на границе между 7-м и 8-м днем у пациента с проникающей тяжелой ЧМТ, диаметральным или сквозным ранением головного мозга, множеством внутричерепных кровоизлияний, участками размножения? Мы уже писали выше, что, согласно определению, ОСЭП обычно не повторяются после устранения провоцирующего фактора (состояния) и восстановления функциональной целостности ЦНС. Совершенно справедливо данное выражение для приступов токсических, метаболических, связанных с отменой препарата и др. Пациент восстановил прием лекарств — нет приступов, не употребляет алкоголь — нет приступов, восстановлена концентрация натрия — нет приступов. О каком «восстановлении функциональной целостности ЦНС» можно говорить через 7 дней при остром структурном повреждении? Повседневная клиническая работа не позволяет выполнять данные теоретические рекомендации в полном объеме, что, как мы увидим ниже, создает трудности в однозначной трактовке клинических рекомендаций, учебников и монографий, включая вопросы назначения АЭП.

Мы считаем, что необходимо придерживаться классификаций отечественной школы неврологии, наших учителей, которые разделяют спровоцированные эпилептические приступы на ситуационно обусловленные у пациентов без актуальной структурной патологии головного мозга (приступы, связанные с отменой АЭП, высокой температурой тела, употреблением алкоголя, дисметаболическими причинами, депривацией сна и др.), а также острые симптоматические эпилептические приступы как синдром актуальной церебральной патологии (приступы острого периода травм и заболеваний головного мозга) [8, 14].

Если говорить о периодах течения травматической болезни головного мозга, то острый период длится от 2 до 10 нед (продолжительность зависит от клинической формы ЧМТ), промежуточный — от 2 до 6 мес, отдаленный при клиническом выздоровлении — до 2 лет (при прогрессивном течении ЧМТ не ограничен) [9, 14].

Термин «острый период» отражает совокупность реакций повреждения и защиты в ответ на воздействие травмирующего фактора. По времени он длится от момента повреждающего воздействия на головной мозг

с внезапным расстройством его интегративных и очаговых функций до стабилизации на том или ином уровне нарушенных общемозговых, вегетативных и соматических функций либо смерти пострадавшего. Следовательно, применительно к тяжелой травме головы под ОСЭП необходимо понимать приступы до 10 нед, а эпилептические приступы, возникшие позже, считать неспровоцированными и устанавливать диагноз ПТЭ. И это важно для дальнейшего совершенствования и оптимизации тактики ведения таких пациентов.

Справедливо будет заметить, что в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» МЗ РФ в разделе «Термины и определения» в пояснении определения «приступ случайный (ситуационно обусловленный) эпилептический» сохранено понятие «острый симптоматический эпилептический приступ» как приступ, проявляющийся только в острой стадии органического поражения мозга (нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ и т. д.) [15].

Таким образом, мы видим сложность трактовки предложенных Международной противосудорожной лигой терминов в повседневной клинической практике. В представленном ниже исследовании мы использовали 10 нед в качестве границы появления неспровоцированных приступов при тяжелой ЧМТ.

Профилактика эпилептических приступов после тяжелой ЧМТ до сих пор остается сложным, неоднозначным и спорным вопросом. Эпилептический приступ относится к внутричерепным причинам вторичного повреждения мозга после травмы, так же как отек головного мозга, внутричерепная гипертензия/гипотензия, сосудистый спазм, ишемия, контакт крови с нервной тканью. В то же время АЭП обладают известными побочными эффектами, диагностика которых может быть затруднена у пациентов с тяжелой ЧМТ. На сегодняшний день в медицинском сообществе устоявшимся является следующее мнение: «...профилактическое назначение АЭП при тяжелой ЧМТ уменьшает частоту возникновения ранних эпилептических приступов, но не влияет на эпилептогенез и развитие поздних эпилептических приступов», что подразумевает назначение АЭП в первые 7 дней после тяжелой травмы без эпилептических приступов всем пациентам. Дальнейший прием лекарств считается необоснованным.

Давайте коротко рассмотрим исторические предпосылки рекомендации профилактического приема АЭП. Отправной ее точкой является рандомизированное двойное-слепое исследование фенитоина для профилактики посттравматических приступов после тяжелой ЧМТ ($n = 404$) [16]. Дизайн рандомизированного исследования предполагал использование фенитоина в основной группе в течение года. В работе авторами показано, что в основной группе ($n = 208$) отмечалось меньшее количество эпилептических приступов в первые 7 дней по сравнению с группой плацебо (3,6 и 14,2 % соответственно, $p < 0,001$). Через год использования фенитоина

исследователями был сделан следующий важный вывод: нет значимой разницы в частоте эпилептических приступов в основной группе по сравнению с группой плацебо (21,5 и 15,7 % соответственно, $p > 0,2$), при этом мы видим тенденцию к увеличению частоты эпилептических приступов в группе с фенитоином. Через год после отмены фенитоина тенденция сохранилась: частота эпилептических приступов в основной группе составила 27,5 %, в группе плацебо — 21,1 %, $p > 0,2$.

Через 9 лет этот же исследовательский коллектив сравнил профилактическое влияние фенитоина и вальпроевой кислоты на развитие приступов и ПТЗ с плацебо [17]. Полученные результаты были не в пользу приема лекарств — отсутствие значимой разницы между фенитоином, вальпроевой кислотой в первую нед, в течение 1 и 6 мес по сравнению с плацебо; вальпроевая кислота оказалась не лучше фенитоина в первую нед. Более того, авторы отмечают незначительное повышение смертности в группе пациентов, получавших вальпроаты.

В 2013 г. K. Inaba et al. провели мультицентровое сравнительное исследование леветирацетама и фенитоина для профилактики посттравматических приступов [18]. Вывод — леветирацетам не лучше фенитоина для профилактики ранних приступов; побочных эффектов и показатель смертности при использовании леветирацетама не меньше.

Накопленный международный опыт по данному вопросу позволил в 2015 г. провести метаанализ, представленный в Кохрейновской базе данных [19]. Авторы приходят к следующим выводам:

- имеется низкий уровень доказательства того, что профилактическое назначение АЭП уменьшает риск посттравматических эпилептических приступов по сравнению с плацебо;
- нет доказательств того, что профилактическое назначение АЭП уменьшает риск возникновения поздних приступов и смертности после травмы;
- недостаточно доказательств для сравнения эффективности применения фенитоина и других АЭП для уменьшения риска посттравматических эпилептических приступов.

Более того, была опубликована работа в противовес профилактическому использованию АЭП, в которой обсуждался вопрос о преобладании вреда над пользой рекомендуемого парентерального использования фенитоина в первые 7 дней [20]. Авторы заявляют, что профилактическое назначение фенитоина не влияет на частоту возникновения ранних посттравматических приступов после тяжелой ЧМТ, при этом использование АЭП ухудшает функциональный исход по шкале исходов Глазго и модифицированной шкале Рэнкин, а также в виде более длительного пребывания в стационаре.

Что касается актуальных российских рекомендаций по поводу профилактики и лечения посттравматических приступов, то мы должны обращаться в своей повседневной

практике к Национальному руководству по неврологии [1] и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Очаговая травма головного мозга» [9].

В Национальном руководстве по неврологии имеются два упоминания по данной проблеме. Во-первых, в разделе «Противосудорожная профилактическая терапия» в подглаве «Диагностика и лечение тяжелой ЧМТ». В ней указывается, что «рекомендован прием антиэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин) в острый период ЧМТ лицам с повышенным риском развития ранних приступов: вдавленный перелом черепа, внутричерепные гематомы, корковые контузионные очаги, проникающие ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы. Результаты исследований 1 класса доказано, что профилактическое использование фенитоина, карбамазепина, фенobarбитала, вальпроата неэффективно для предупреждения поздней посттравматической эпилепсии (более 7 дней)». Во-вторых, в разделе «Профилактика эпилепсии» в подглаве «Диагностика, лечение и прогноз проникающей ЧМТ» авторы рекомендуют «для профилактики ранней эпилепсии в течение первой недели после ранения назначать антиэпилептические препараты (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, вальпроат); профилактическое назначение антиэпилептических препаратов в более поздние сроки не рекомендовано, поскольку их эффективность не доказана». Несмотря на появление новых терминов «ранняя эпилепсия» (приступы развиваются до 7 дней после травмы) и «поздняя эпилепсия» (приступы развиваются после 7 дней), основной рекомендацией остается — назначение антиэпилептических препаратов только в первые 7 дней.

В клинических рекомендациях МЗ РФ «Очаговая травма головного мозга», подготовленных Ассоциацией нейрохирургов России, имеются следующие рекомендации:

- «возможна профилактика ранних припадков у пациентов с факторами риска их развития — ШКГ менее 10, вдавленные переломы черепа, внутричерепные гематомы, корковые контузионные очаги, проникающая ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы»;
- «профилактически антиэпилептические препараты не следует применять регулярно после первой недели, если только другие клинические показатели не оправдывают их применение (проникающая травма, обширное внутримозговое кровоизлияние или другие)»;
- «профилактика ранних приступов не влияет на отдаленный исход или развитие поздних припадков или эпилепсии» [9].

С учетом вышеизложенного невролог и нейрохирург могут принимать в каждом конкретном случае индивидуальное решение о профилактическом назначении АЭП и ее продолжительности при тяжелых ЧМТ.

Завершая вводную теоретическую часть нашей статьи, мы хотим подчеркнуть существующие неопределенности

в данном вопросе и трудности в принятии лечащим врачом целого ряда решений: когда ставить диагноз ПТЭ, назначать АЭП или нет, при каких травмах назначать, какой АЭП лучше, в какой дозе и на какой срок. Как понять все «за» и «против»? Позволит ли профилактическое назначение АЭП избежать развития эпилептического приступа, который может привести к значимым вторичным повреждениям мозга при изначально тяжелой травме, или профилактическое лечение будет вызывать только ряд побочных эффектов, усугублять течение травматической болезни мозга и, более того, нарушать функцию крови, печени, почек, гематологических показателей и др. Немаловажный финансово-экономический вопрос: длительный прием недешевых препаратов при отсутствии однозначной необходимости. Несмотря на быстро накапливающийся опыт, медицинское сообщество находится в поиске правильных решений. Мы не можем игнорировать результаты двойных-слепых рандомизированных клинических исследований. Но при этом из-за огромной разнородности мозговых травм, неизвестной частоты предрасположенности к эпилепсии в данной когорте, различий в лечебных и диагностических возможностях во всем мире реальная клиническая практика отличается в разных отделениях, стационарах, научных школах.

Мы представляем проспективный анализ 224 пациентов с боевой тяжелой ЧМТ и ЧМТ средней степени тяжести (с огнестрельными проникающими ранениями головы — 116 человек, с непроникающими ЧМТ — 108), проходивших обследование и лечение в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии. По данным литературы, именно у этой когорты пациентов наиболее часто развиваются посттравматические приступы. Согласно эпидемиологическим данным, представленным Lauren C. Frey (2003) в обзорной статье, охватывающей Первую и Вторую мировые, Корейскую и Вьетнамскую войны, число пациентов с ПТЭ при проникающих ЧМТ достигало 42–53 % [3]. Интересно, что эта цифра не менялась (даже со склонностью к увеличению) при явно разных лечебных возможностях в начале и конце XX в. Наиболее подробное описание развития ПТЭ после боевой травмы приводится по результатам наблюдений за ветеранами Вьетнамской войны через 5, 15 и 35 лет после ЧМТ [21]. Большинство пострадавших имели проникающую травму головы. Через 5 лет авторы представили результаты наблюдения за 1221 пациентом. ПТЭ развивалась через 5 лет у 27,9 %. Цифра 53 % раненых с ПТЭ появляется только лишь через 15 лет (по результатам обследования 421 ветерана). У 18 % пациентов приступы дебютировали только через 10 лет после травмы, при этом только 66 % пациентов с ПТЭ принимали АЭП. Через 35 лет исследователи оценивали группу всего из 199 человек. В этой когорте пациентов с ПТЭ оказалось 47 %. У 12,6 % приступы впервые появились после 15 лет. Любопытно, что на начало XXI в. 96 % ветеранов получали фенobarбитал или фенитоин и лишь 4 % — вальпроат и карбамазепин.

В нашем исследовании все 224 пациента получили специализированную нейрохирургическую помощь в течение 1-х сут после тяжелой ЧМТ. В зависимости от дальнейших мест эвакуации и подходов к лечению при отсутствии эпилептических приступов пациентам назначались или не назначались АЭП с профилактической целью.

Для оценки разных подходов к терапии вся когорта исследуемых в клинике пациентов была разделена на две группы:

- первая группа ($n = 122$, 54,5 % пациентов) — без профилактического применения АЭП;
- вторая группа ($n = 102$, 45,5 % пациентов) — с профилактическим применением АЭП.

Пациентам второй группы АЭП назначали на 2–14-е сут в специализированном стационаре с последующей отменой на 14–90-е сут в зависимости от решения невролога после перевода из хирургического стационара. Всем пациентам выполняли ЭЭГ, КТ головного мозга, при отсутствии осколков в теле — МРТ головного мозга. Катамнез составил 12–18 мес.

Первым и, наверное, основным неожиданным результатом для нас стало отсутствие у раненых в обеих группах острых симптоматических эпилептических приступов в течение 10-недельного периода после ранения.

В ретроспективном анализе результатов клиническо-инструментальных исследований и хирургического лечения 1770 пострадавших, оперированных по поводу тяжелой ЧМТ в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, эпилептические приступы в остром периоде ЧМТ развивались у 140 пациентов (7,9 %), в том числе немедленные эпилептические приступы — 81,4 %, ранние — 15,7, позднее — 2,9 % [22].

Почему в нашем исследовании у пациентов отсутствовали острые симптоматические приступы? Почему проникающие высокоэнергетические травмы головы, включающие ишемические и геморрагические повреждения мозговой ткани, нарушения ликвородинамики, обширные очаги размножения, вдавленные переломы, костные и металлические осколки, не приводят к развитию эпилептических приступов?

Нами на обсуждение выносятся следующие причины, возможно, влияющие на отсутствие острых симптоматических эпилептических приступов.

Во-первых, патогенез боевой высокоэнергетической проникающей ЧМТ предполагает поражение мозгового вещества, значительно выходящее за область структурных повреждений, видимых по данным структурной нейровизуализации, с возможным включением механизма патологического торможения нейронов (по типу «спинального шока»), не позволяющего объединить большую группу нейронов в патологическую чрезмерную активность с развитием клинического проявления в виде эпилептического приступа.

Во-вторых, короткое время между получением травмы и оказанием специализированной анестезиологической и нейрохирургической помощи, а значит, ранее

использование парентеральных анестетиков в связи с тяжестью ЧМТ, частой тяжелой сочетанной травмой, требующей интубации и/или проведения первичной хирургической обработки под наркозом, необходимость эвакуации раненых по этапу с анестезиологическим пособием в центральные специализированные учреждения Минобороны России. Несмотря на тяжесть ЧМТ, около 20 % пострадавших с проникающими черепно-мозговыми ранениями поступали на этап специализированной помощи в ясном сознании. Из 80 % пациентов с различным нарушением сознания кома наблюдалась только у половины. Короткие сроки доставки раненых мы можем сравнить с данными, представленными нейрохирургической службой Донецкой Народной Республики, которая за время боевых действий на Донбассе (2014–2015 гг.) в условиях неэвакуированного мегаполиса (г. Донецк) оказала помощь 3679 пострадавшим с ранениями головы (огнестрельная проникающая ЧМТ — 45,3 %), 96,2 % раненых были доставлены в отделения в 1-е сут, из них 40,4 % — в первые 3 ч [23]. Соответственно, в течение такого короткого срока все раненые получают первичную хирургическую обработку по общепринятым требованиям военно-полевой хирургии под общим наркозом. Таким образом, большое количество пациентов с тяжелыми ЧМТ получают анестетики, которые могут снижать эпилептическую активность нейронов и не давать развиваться ранним приступам.

В-третьих, использование ранеными при само- и взаимопомощи в качестве обезболивающего средства шприц-тюбика с раствором нефопама. Несмотря на наличие в инструкции противопоказаний к использованию у пациентов с эпилепсией и возможности провоцирования судорог, есть достаточно работ о предотвращении нефопамом экспериментальных судорог у животных [24, 25]. Возможно, именно раннее, в короткий период после травмы, введение с помощью шприц-тюбика данного лекарства прерывает патогенез ОСЭП. Более частое использование данного препарата в условиях боевой обстановки связано с тем, что он не относится к наркотическим препаратам, а при изолированных черепно-мозговых ранениях наркотические обезболивающие препараты запрещены из-за угрозы угнетения дыхания.

В нашем исследовании ПТЭ выявлена у 21 из 224 (9,4 %) пациентов.

В первой группе ПТЭ была диагностирована у 8 из 122 (6,6 %) пациентов. Сроки развития первого неспровоцированного эпилептического приступа — 103–145-е сут после даты ранения. На ЭЭГ ЗА была выявлена у 11 из 122 (9,0 %) пациентов, из них 7 пациентов с ПТЭ, 4 — без эпилептических приступов.

Во второй группе ПТЭ была диагностирована у 13 из 102 (12,7 %) пациентов. Сроки развития первого неспровоцированного эпилептического приступа — 75–50 сут после даты ранения и 40–45 сут после даты отмены АЭП. На ЭЭГ ЗА выявлялась у 13 из 102 (12,7 %) пациентов, во всех случаях — пациенты с ПТЭ.

Всем пациентам выполнялись ЭЭГ, или ЭЭГ-мониторинг, или видео-ЭЭГ-мониторинг. ЗА была выявлена у 24 из 224 (10,7 %) раненых, при этом у 20 (83 %) из них развивалась ПТЭ.

Важно напомнить, что всем пациентам, получающим АЭП с профилактической целью, перед принятием решения об отмене АЭП необходимо выполнение ЭЭГ. В случае выявления эпилептиформной активности необходимо продолжить прием АЭП в острый и промежуточный периоды ЧМТ, для тяжелой ЧМТ их продолжительность составляет 6 мес [9, 14]. Обнаружение эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентов без эпилептических приступов, не принимающих АЭП, не дает повода для начала профилактического приема АЭП, но является для врача поводом ужесточить требования к соблюдению режима пациентом, исключению приема алкоголя и скорректировать медикаментозную терапию.

В исследуемой когорте у 10 из 21 пациента с ПТЭ в головном мозге обнаруживалось инородное металлическое тело с невозможностью его удаления, а у 4 из 21 инородное металлическое тело было удалено при первичной или повторной хирургической обработке раны головы.

При этом следует заметить, что у 24 пациентов с невозможностью удаления металлического осколка и у 16 пациентов с костными осколками в головном мозге эпилептических приступов не было. Также у них не было эпилептиформной активности на ЭЭГ и они не получали АЭП (рис. 7–10). Это лишний раз доказывает, что в основе возникновения ПТЭ огромную роль играет генетическая предрасположенность человека к формированию эпилептической системы после травмы с развитием приступов на фоне недостаточной работы собственной противозипептической системы.

В отличие от костных отломков, наличие металлических осколков является одним из значимых факторов риска развития ПТЭ. Она развивалась у 10 из 34 (29,4 %) раненых с неудаленным осколком в головном мозге.

У 3 пациентов из 21 с ПТЭ первый эпилептический приступ (расцененный нами как ОСЭП) развивался в день после плановой краниопластики индивидуально смоделированной пластиной. У всех трех пациентов впоследствии возник НЭП. Таким образом, возникновение эпилептического приступа непосредственно после краниопластики у пациентов с проникающими ранениями головы можно расценивать как предиктор развития ПТЭ, что требует назначения АЭП.

Традиционно считается, что «нет диагноза эпилепсии — нет лечения». Можно ли после ЧМТ ставить диагноз эпилепсии и назначать лечение после одного неспровоцированного приступа?

Согласно классическому определению Г. Гасто (1975), принятому Всемирной организацией здравоохранения, эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, сопровождающееся повторными неспровоцированными

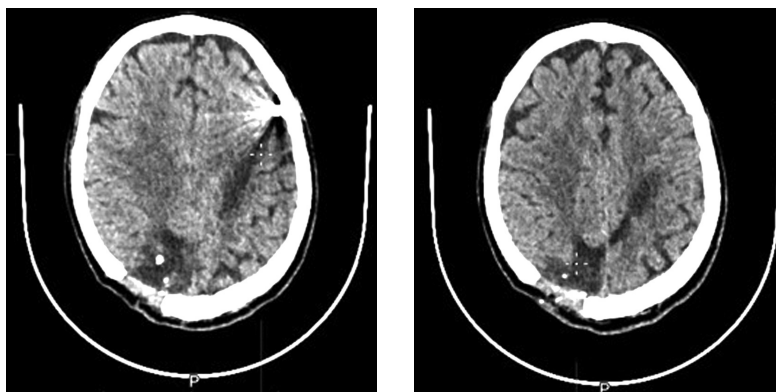


Рис. 7. Пациент Д. КТ головы — состояние после резекционно-декомпрессионной трепанации теменной кости справа; отмечается массивный участок кистозно-атрофических изменений в правой затылочной, в обеих теменных долях и лобной доли слева приблизительно размерами 105×20 мм; в кортикальных отделах левой лобной доли отмечается инородное тело металлической плотности размерами 9×8 мм

Fig. 7. Patient D. Head CT — condition after resection-decompression trepanation of the parietal bone on the right; a massive area of cystic-atrophic changes is noted in the right occipital, both parietal lobes and the frontal lobe on the left with approximate dimensions of 105×20 mm; in the cortical sections of the left frontal lobe, a foreign body of metallic density with dimensions of 9×8 mm is noted

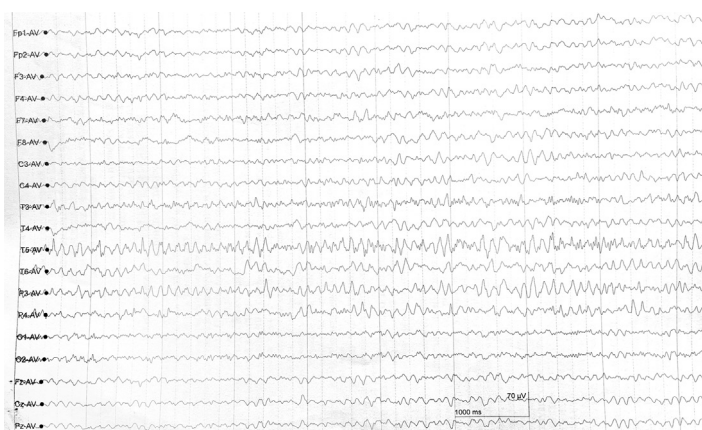


Рис. 8. Пациент Д. ЭЭГ — замедление основного ритма без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 8. Patient D. EEG — slowing of the basic rhythm, without signs of focal and paroxysmal activity at rest and during functional tests



Рис. 9. Пациент Ф. КТ головы — в правом полушарии мозжечка выявлен гиподенсный раневой канал с наличием инородных тел костной плотности, единичных и группированных, общими размерами до 4×6 мм; с учетом рикошетирующего ранения, раневой канал идет вверх через мозжечок и правую ножку мозга с наличием инородного тела металлической плотности размерами 8×9 мм, расположенного краниальнее охватывающей цистерны, справа от шишковидной железы

Fig. 9. Patient F. Head CT — in the right hemisphere of the cerebellum, a hypodense wound channel was revealed with the presence of foreign bodies of bone density, single and grouped, with a total size of up to 4×6 mm; taking into account the ricochet wound, the wound channel goes upward through the cerebellum and the right cerebral peduncle with the presence of a foreign body of metallic density measuring 8×9 mm, located cranial to the enveloping cistern, to the right of the pineal gland

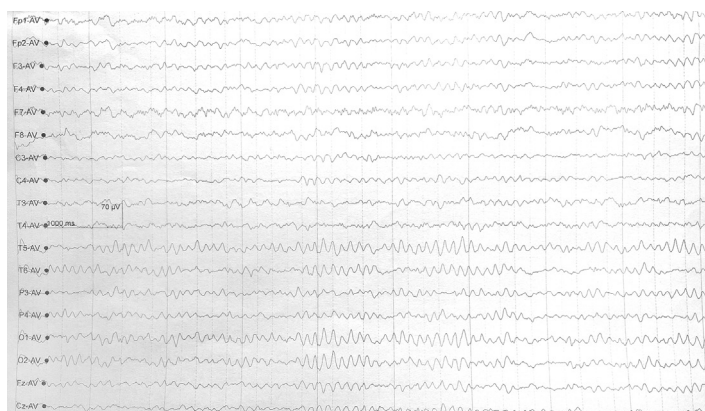


Рис. 10. Пациент Ф. ЗЭГ — в пределах варианта нормы, без признаков эпилептиформной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 10. Patient F. EEG — within the normal range, without signs of epileptiform activity at rest and during functional tests

приступами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, и сопровождающееся разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями. С учетом накопленного опыта Международная противосудорожная лига в 2005 г. предложила новое концептуальное определение эпилепсии, которое так же разрешено к применению в клинической практике: эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [26]. Предлагается эпилепсию диагностировать, когда состояние отвечает одному из следующих условий [27]:

- по крайней мере два неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступа, наблюдаемых с интервалом более 24 ч;
- один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность дальнейших приступов, аналогичных общему риску рецидива (по крайней мере, 60 %) после двух неспровоцированных приступов, наблюдаемых в течение следующих 10 лет;
- наличие достаточной информации для постановки специфического эпилептического синдрома.

В крупном эпидемиологическом исследовании показано, что вероятность развития повторного неспровоцированного приступа после травмы составляет всего 46,3 % [10]. Так как данный показатель (46,3 %) меньше 60 %, получается, что после первого неспровоцированного эпилептического приступа диагноз эпилепсии устанавливать не рекомендуется, а назначение АЭП необоснованно. Однако авторы отмечают, что этот процент общий после всех травм, без разделения на степени тяжести.

В клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова принято решение после первого неспровоцированного приступа (приступ более чем через 4–10 нед в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы) устанавливать диагноз (например,

«однократный билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом») и назначать терапию АЭП. Препарат назначается в режиме монотерапии в минимальной терапевтической дозе с постепенным титрованием (вальпроаты 900–1000 мг/сут, левитирацетам 1000 мг/сут).

Несмотря на назначение АЭП, у всех пациентов приступы повторялись, что позволило нам уточнить диагноз — посттравматическая эпилепсия — и произвести коррекцию дозы АЭП до максимально эффективной. При появлении побочных эффектов назначалась альтернативная монотерапия или рациональная политерапия в зависимости от эффективности первого препарата при хорошей его переносимости.

Таким образом, по нашим данным частота возникновения второго и более неспровоцированного эпилептического приступа у пациентов после средней и тяжелой огнестрельной ЧМТ составляет 100 %. Следовательно, диагноз ПТЭ можно устанавливать и после первого неспровоцированного эпилептического приступа.

На основе собственного опыта мы представляем рекомендации по назначению/отмене и длительности приема АЭП у пациентов с огнестрельной ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести (таблица).

При отсутствии эпилептического приступа профилактическое лечение АЭП не назначается.

При отсутствии эпилептического приступа и назначении врачами АЭП с профилактической целью на предыдущих этапах длительность терапии составляет:

- при отсутствии эпилептиформной активности на ЗЭГ — постепенная отмена АЭП;
- при наличии эпилептиформной активности на ЗЭГ — острый и промежуточный период травмы (для тяжелой ЧМТ — 6 мес);
- при наличии металлического инородного тела в головном мозге — острый период травмы при отсутствии эпилептиформной активности на ЗЭГ; до 12 мес при наличии эпилептиформной активности на ЗЭГ с постепенной отменой.

Таблица. Рекомендации по назначению/отмене и длительности приема АЭП у пациентов с огнестрельной ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести

Table. Recommendations for prescribing/withdrawing and duration of AED administration in patients with moderate to severe gunshot TBI

Эпилептический приступ	ЭЭГ (при возможности ЭЭГ-мониторинг со сном)							
	острый период травмы		10 нед–6 мес		6–12 мес		12–24 мес	
	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА
Нет	–	–	–	–	–	–	–	–
Нет (но АЭП были назначены)	+(*)	+	–	+	–	+(*)	–	–
ОСЭП	+	+	+(*)	+	–	+	–	+(*)
ПТЭ (однократный НЭП)	**	**	+	+	+	+	+	+

Примечание. «–» — не назначаем/отменяем АЭП; «+» — назначаем/продолжаем АЭП; «+(*)» — если есть внутримозговой металлический осколок — назначаем/продолжаем, если нет внутримозгового металлического осколка — отменяем АЭП; ** — в остром периоде ЧМТ эпилептические приступы расцениваются как ОСЭП, а не НЭП или ПТЭ.

При ОСЭП (в первые 10 нед после травмы) необходимо назначить АЭП, длительность терапии составляет:

- в течение острого периода травмы (независимо от данных ЭЭГ);
- при наличии ЭА на ЭЭГ — до 12 мес;
- при наличии металлического инородного тела в головном мозге — до 6 мес при отсутствии эпилептиформной активности на ЭЭГ и до 2 лет при наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ.

При однократном неспровоцированном эпилептическом приступе или ПТЭ назначается АЭП. Ведение пациента осуществляется согласно Российским клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [15].

Основной целью лечения пациентов с эпилепсией является прекращение у них эпилептических приступов без появления побочных эффектов от назначенных АЭП.

Современные АЭП имеют большой спектр побочных эффектов, вероятность их развития может достигать 37 % [28]. Более того, при профилактическом применении АЭП проблематично оценить необходимую эффективную дозу назначаемого препарата, установить в последующем адекватный медицинский контроль за возможно развивающимися исподволь побочными эффектами назначенных препаратов. Побочные эффекты часто трудно выявить в связи с тяжестью состояния пациента не только вследствие повреждения ЦНС, но и в связи с тяжелой сочетанной травмой других органов и систем, а также необходимостью приема большого спектра других препаратов. При этом в ряде случаев уменьшение дозировки или замена АЭП приводит к улучшению состояния пациента, в том числе и в когнитивной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1064 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical expertise. The study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

Funding. The search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

3. Frey L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44, Suppl. 10. P. 11–17. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
4. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition // *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80, N 1. P. 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
5. Одинак М.М., Корнилов Н.В., Грицанов А.И., и др. Невропатология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени / Под ред. проф. А.И. Грицанова. СПб.: МОРСП АВ, 2000. 432 с., ил.
6. Литвиненко И.В., Базилевич С.Н., Одинак М.М., и др. Военно-врачебная экспертиза военнослужащих с последствиями закрытых черепно-мозговых травм // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 5. С. 15–22. EDN: XYPNKH
7. Литвиненко И.В., Базилевич С.Н., Одинак М.М., и др. Эпилептические приступы после сотрясения головного мозга — актуальный и сложный вопрос военно-врачебной экспертизы // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, № 1. С. 27–37. EDN: ZWRKSZ
8. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. М.М. Одинака, И.В. Литвиненко. СПб.: СпецЛит, 2020. 575 с.
9. Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга». Утверждены Минздравом РФ. 2022. 59 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1200_kr22S06MZ.pdf Дата обращения: 03.09.2024.
10. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии / Под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 456 с.
11. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. М.: МО РФ ГВМУ, 2022. 373 с.
12. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure: Report from the ILAE Commission on Epidemiology // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, N 4. P. 671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
13. Hesdorffer D., Benn E., Cascino G., Hauser W. Is a first acute symptomatic seizures epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure // *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, N 5. P. 1102–1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
14. Военная неврология: учебник / Под редакцией М.М. Одинака. СПб.: ВМедА, 2004. 356 с.
15. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». МЗ РФ. 2022. 277 с. Режим доступа: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> Дата обращения: 03.09.2024.
16. Temkin N.R., Dikmen S.S., Wilensky A.J., et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures // *N Engl J Med*. 1990. Vol. 323, N 8. P. 497–502. doi: 10.1056/NEJM199008233230801
17. Temkin N.R., Dikmen S.S., Anderson G.D., et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial // *J. Neurosurg*. 1999. Vol. 91, N 4. P. 593–600. doi: 10.3171/jns.1999.91.4.0593
18. Inaba K., Menaker J., Branco B.C., et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early post-traumatic seizure prophylaxis // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2013. Vol. 74, N 3. P. 766–771. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e84
19. Tompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. Vol. 2015, N 8. P. CD009900. doi: 10.1002/14651858.CD009900.pub2
20. Bhullar I., Johnson D., Paul J., et al. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2014. Vol. 76, N. 1 P. 54–60. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aafd15
21. Raymont V., Salazar A., Lipsky R., et al. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury // *Neurology*. 2010. Vol. 75, N 3. P. 224–229. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0
22. Пурас Ю.В., Талыпов А.Е., Трифонов И.С., Крылов В.В. Судорожный синдром в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Нейрохирургия*. 2011. № 2. С. 35–40. EDN: NXTKHH
23. Кардаш А.М., Листратенко А.И., Кардаш К.А. Боевая травма черепа и головного мозга при военных действиях в мегаполисе // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 10–4. С. 58–60. EDN: VHRTUZ doi: 10.18454/IRJ.2015.41.140
24. Novelli A., Groppetti A., Rossoni G., et al. Nefopam is more potent than carbamazepine for neuroprotection against veratridine in vitro and has anticonvulsant properties against both electrical and chemical stimulation // *Amino Acids*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 323–332. doi: 10.1007/s00726-006-0419-6
25. Verleye M., Andre N., Heulard I., et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // *Brain Res*. 2004. Vol. 1013, N 2. P. 249–255. doi: 10.1016/j.brainres.2004.04.035
26. Fisher R.S., Boas W.V., Blume W.T., et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International league against epilepsy (ILAE) and the International bureau for epilepsy (IBE) // *Epilepsia*. 2005. Vol. 46, N 4. P. 470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
27. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550
28. Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G.S., et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. 2015. Vol. 84, N 16. P. 1705–1713. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487

REFERENCES

1. Guseva EI, Kononova AN Skvortsova VI, ed. *Neurology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1064 p. (In Russ.)
2. Gusev E.I., Gekht A.B., Hauser W.A., et al. Epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. In: *Modern epileptology*. Moscow; 2011. P. 77–85. (In Russ.) EDN: YYZRGF

3. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2003;44(s10):11–17. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
5. Odinak MM, Kornilov NV, Gritsanov AI, et al. *Neuropathology of contusion-commotion injuries of world and war times*. Gritsanov AI, ed. Saint Petersburg: MORSAR AV; 2000. 432 p. (In Russ.)
6. Litvinenko IV, Bazilevich SN, Odinak MM, et al. Military medical examination of military personnel with the consequences of closed traumatic brain injuries. *Voen Med Zh*. 2018;339(5):15–22. (In Russ.) EDN: YYPNKH
7. Litvinenko IV, Bazilevich SN, Odinak MM, et al. Epileptic seizures after concussion of the brain — an urgent and complex issue of military medical expertise. *Voen Med Zh*. 2021;342(1):27–37. (In Russ.) EDN: ZWRKSZ
8. Odinak MM, Litvinenko IV, eds. *Nervous diseases: a textbook for students of medical universities*. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. 575 p. (In Russ.)
9. Clinical recommendations “Focal brain injury” Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. 59 p. Available from: http://disuria.ru/_ld/12/1200_kr22S06MZ.pdf (In Russ.)
10. Parfenov VE, Svistov DV, eds. *Collection of lectures on topical issues of neurosurgery*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 456 p. (In Russ.)
11. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical injury. Moscow: Ministry of Defense of the Russian Federation Main Military Medical Department; 2022. 373 p. (In Russ.)
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure: Report from the ILAE Commission on Epidemiology. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
13. Hesdorffer DC, Benn Emma KT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizures epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102–1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
14. Odinak MM, ed. *Military neurology: textbook*. Saint Petersburg: VMedA; 2004. 356 p. (In Russ.)
15. Clinical recommendations “Epilepsy and epileptic status in adults and children”. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 277 p. Available from: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> (In Russ.)
16. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(8):497–502. doi: 10.1056/NEJM199008233230801
17. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg*. 1999;91(4):593–600. doi: 10.3171/jns.1999.91.4.0593
18. Inaba K, Menaker J, Branco BC, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(3):766–771. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e84
19. Tompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8): CD009900. doi: 10.1002/14651858.CD009900.pub2
20. Bhullar I, Johnson D, Paul J, et al. More harm than good: anti-seizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):54–60. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aafd15
21. Raymont V, Salazar A, Lpsky R, et al. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology*. 2010;20(3):224–229. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0
22. Puras YuV, Talypov AE, Trifonov IS, Krylov VV Convulsive syndrome in the acute period of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;(2):35–40. (In Russ.) EDN: NXTKHH
23. Kardash AM, Listratenko AI, Kardash KA Combat trauma of the skull and brain during military operations in the megalopolis. *International Scientific Research Journal*. 2015;(10–4):58–60. (In Russ.) EDN: VHTUZ doi: 10.18454/IRJ.2015.41.140
24. Novelli A, Groppetti A, Rossoni G, et al. Nefopam is more potent than carbamazepine for neuroprotection against veratridine in vitro and has anticonvulsant properties against both electrical and chemical stimulation. *Amino Acids*. 2007;32(3):323–332. doi: 10.1007/s00726-006-0419-6
25. Verleye M, Andre N, Heulard I, et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res*. 2004;1013(2):249–255. doi: 10.1016/j.brainres.2004.04.035
26. Fisher RS, Boas WV, Blume WT, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International league against epilepsy (ILAE) and the International bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
27. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. doi: 10.1111/epi.12550
28. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705–1713. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Николаевич Базилевич**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; ResearcherID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

AUTHORS' INFO

***Sergei N. Bazilevich**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; ResearcherID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН,
докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
ResearcherID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
ResearcherID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200

AUTHORS' INFO

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
ResearcherID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776

Nikolay V. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
ResearcherID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200