

© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.8-009.83
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19083>
ISSN – 2073-8137

Современные представления о травматической эпилепсии

И. А. Вышлова, А. И. Раевская, М. В. Пономарева, М. Х. Сукишева,
Д. Б. Хурцаев, Л. В. Штемберг, О. А. Соболева, А. Б. Баркинхоева

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

Current knowledge of traumatic epilepsy

Vyshlova I. A., Raevskaya A. I., Ponomareva M. V., Sukisheva M. Kh.,
Khurtsaev D. B., Shtemberg L. V., Soboleva O. A., Barkinkhоеva A. B.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Черепно-мозговая травма ежегодно диагностируется более чем у 69 миллионов человек и связана с рядом осложнений, одним из которых является эпилепсия. Риск развития посттравматической эпилепсии колеблется от 2 % до 50 % в зависимости от локализации и тяжести травмы. В обзоре рассматриваются основные вопросы этиопатогенеза, особенности диагностики и терапии посттравматической эпилепсии. В основу положены результаты анализа литературных источников на русском и английском языках за период 2013–2023 гг. на основании баз данных РИНЦ, Pubmed.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, диагностика, лечение

Over 69 million people are diagnosed with traumatic brain injury annually, whereas the issue itself is associated with a number of complications, epilepsy being one of them. The risk of post-traumatic epilepsy development falls within the range of 2 % to 50 % depending on the injury location and severity. This article presents a discussion focusing on the main issues of etiopathogenesis, diagnostics specifics and treatment for post-traumatic epilepsy. The said discussion is based on an analysis of literary sources available both in Russian and in English embracing the period of 2013–2023, as well as on RSCI databases, and Pubmed.

Keywords: traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, diagnosis, treatment

Для цитирования: Вышлова И. А., Раевская А. И., Пономарева М. В., Сукишева М. Х., Хурцаев Д. Б., Штемберг Л. В., Соболева О. А., Баркинхоева А. Б. Современные представления о травматической эпилепсии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):374-379. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19083>

For citation: Vyshlova I. A., Raevskaya A. I., Ponomareva M. V., Sukisheva M. Kh., Khurtsaev D. B., Shtemberg L. V., Soboleva O. A., Barkinkhоеva A. B. Current knowledge of traumatic epilepsy. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):374-379. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19083> (In Russ.)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПТЭ – посттравматическая эпилепсия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СГМ – сотрясение головного мозга

ФМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭЭГ – электроэнцефалография
GCS – The Glasgow Coma Scale, шкала комы Глазго

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к повреждению головного мозга, вызванному внешними механическими силами – ударом, сотрясающими или взрывными силами, силами ускорения-замедления. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году ЧМТ превзошла ряд заболеваний в качестве основной причины смертности, инвалидности, была признана критической проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Мировая заболеваемость ЧМТ оценивается в 939 случаев на

100 000 человеко-лет, ежегодно затрагивая примерно 69 миллионов человек. ЧМТ связана с рядом осложнений, одним из которых является эпилепсия [1–4]. Риск развития посттравматической эпилепсии (ПТЭ) колеблется от 2 % до 50 % в зависимости от локализации и тяжести травмы [5, 6]. Хорошо известно, что частота ПТЭ увеличивается с тяжестью исходной ЧМТ, однако механизм развития до сих пор неясен [7–10]. Цель работы – изучить распространенность, этиологию и патогенез травматической эпилепсии, современные

способы её диагностики и лечения на основе литературных данных последних лет.

ЧМТ классифицируют в зависимости от характеристик механической силы (амплитуды, продолжительности, скорости, ускорения) на статическую или динамическую. Уровень сознания оценивается с использованием 15-балльной шкалы комы Глазго (The Glasgow Coma Scale, GCS): при легкой ЧМТ оценка GCS составляет более 13 баллов, при умеренной – 9–12 баллов, при тяжелой – менее 8 баллов. Важно отметить, что одна и та же тяжесть травмы может представлять различные патологические и клинические эндотипы, которые зависят от механизма повреждения (например, статического или динамического) или распределения и типа повреждения серого или белого вещества [11, 12].

Впервые судороги, связанные с открытой черепно-мозговой травмой, или, как писал Эдвин Смит из Вавилона, связанные с «зияющей раной головы», описаны примерно в 1700 году до нашей эры [13]. На сегодняшний день травматические повреждения головного мозга являются основными причинами развития симптоматической (вторичной) эпилепсии [14–16]. Её формированию предшествуют родовая травма, перенесенная ранее ЧМТ, наличие после нее двух и более эпилептических приступов, формирование внутримозговых гематом, особенно субдуральных и внутримозговых, что связано с их большим влиянием на мозговые ткани по сравнению с эпидуральными. Помимо характера травмы, дополнительными факторами риска развития ПТЭ является злоупотребление алкоголем в анамнезе [17]. Старение мозга может увеличить риск развития приступов, равно как и семейный анамнез эпилепсии, генетическая предрасположенность, на которую накладывается травма. Ранние посттравматические судорожные приступы в течение первой недели также связаны со значительно большей вероятностью развития ПТЭ [18–21].

Посттравматическая эпилепсия характеризуется спонтанными рецидивирующими приступами, возникающими в результате ЧМТ. По времени возникновения судороги подразделяются на немедленные (в течение первых суток), ранние (первые семь дней после травмы) и поздние (более семи дней с момента травмы). Как правило, немедленные и ранние приступы не относятся к «эпилептическим» и считаются спровоцированными самой травмой. Частота ранних приступов составляет 1–4 %, а риск развития ПТЭ при их наличии возрастает более чем на 25 %. Они чаще проявляются генерализованными судорожными приступами, что не обязательно связано с последующим развитием эпилепсии [22–26]. Как только у пациента с ЧМТ возникает один поздний приступ, то вероятность возникновения последующего события увеличивается на 80 %, а его повторение наиболее вероятно в течение 2 лет после первого спонтанного позднего приступа. В литературе показатель смертности при посттравматической эпилепсии варьируется. Исследование, проведенное в США, выявило почти трехкратное увеличение смертности при ПТЭ и повышенный риск смерти в более молодых возрастных группах [14, 27]. Таким образом, ПТЭ представляет собой сложное хроническое заболевание, возникающее после травмы головы, которая индуцирует эпилептогенность в головном мозге [28, 29].

На посттравматическую эпилепсию приходится 10–20 % симптоматической эпилепсии в общей попу-

ляции и 5 % всех случаев эпилепсии. Основываясь на эпидемиологических исследованиях среди гражданского или военного населения, факторы риска развития ПТЭ включают пожилой возраст, проникающие ранения, тяжесть травмы (GCS < 10), бипариетальные или множественные ушибы, внутримозговое кровоизлияние, лобное или височное расположение поражения, смещение головного мозга от средней линии более чем на 5 мм, продолжительность комы более 24 часов, потеря сознания более 24 часов, длительная продолжительность посттравматической амнезии, множественные внутримозговые кровоизлияния и возникновение ранних посттравматических припадков [30–33].

Ведущей причиной проявления ПТЭ взрослых являются постнатальные травмы; родовые встречаются крайне редко, а частота встречаемости ПТЭ у мужчин и женщин не выявляет статистически достоверной разницы. Чаще первые признаки эпилепсии могут проявляться через несколько лет после травмы. Так, среди тех, у кого ПТЭ развивается после тяжелой ЧМТ, около 40 % испытывают первый приступ в течение 6 месяцев после травмы, 50–60 % – в течение года и около 80 % – в более поздние сроки. Травма или повреждение головного мозга приводит как к очаговому, так и к диффузному повреждению центральной нервной системы, которое может вызвать эпилептогенез. На фоне кровоизлияний или посттравматических воспалительных изменений могут появляться небольшие рубцы, спайки, которые впоследствии способны приводить к развитию эпилептических приступов. Это обстоятельство следует иметь в виду не только врачам, анализирующим причины возникновения эпилепсии, но и судебно-медицинским экспертам при оценке возможных последствий травм для здоровья [34].

На вероятность возникновения ПТЭ, в том числе, влияет тяжесть перенесенной травмы. Для пациентов, перенесших сотрясение головного мозга (СГМ), риск возникновения травматической эпилепсии составляет около 2 %, при массивных повреждениях – около 17 %. Имеет значение локализация ушиба мозга. Поражение одной лобной доли составляет 20 % риска, теменной – 19 %, височной – 16 % [7]. В исследовании из 296 стационарных больных 18–35 лет с сотрясением головного мозга эпилепсия развилась у 6 человек, что составляет 0,77 % от общего числа пациентов с СГМ. Развитие эпилепсии после тяжелой ЧМТ наблюдалось в 15–20 % случаев при непроникающей ЧМТ, эпидуральной гематоме; в 25 % – при наличии внутримозговой, субдуральной гематомы, вдавненного перелома; в 30–50 % – после огнестрельной ЧМТ [1, 35].

Субстратом посттравматических изменений головного мозга является очаговое повреждение нейронов, что морфологически проявляется гипоксическими и склеротическими изменениями мозговой ткани, формированием коллагеновых, глиальных мозговых рубцов и ликворных кист, которые не могут быть проводниками и генераторами биоэлектрической активности. Основой возникновения эпилептических приступов служит пусковой механизм, носителем которого является популяция клеток, обладающих особыми патофизиологическими свойствами, – эпилептических нейронов, образующих эпилептический очаг, в котором отмечаются определенные морфологические изменения: отсутствие дендритных шипиков, обеднение аксома-

тических синапсов, а также изменения глии [36]. Эти изменения рассматриваются как проявление частичной нейронной деафферентации, что может объяснять как повышенную спонтанную активность, так и сверхчувствительность синаптических рецепторов. Вместе с тем имеют место признаки массивной активации аксондендритических синапсов [11, 17, 37]. С другой стороны, диффузное повреждение приводит к сдвигу аксонов, повреждению микроциркуляторного русла, высвобождению медиаторов воспаления и перегрузке свободными радикалами [34].

При ЧМТ происходит ряд иммуновоспалительных реакций, дисфункция гематоэнцефалического барьера (разрушение эндотелиальных клеток), активируется микроглия и астроциты, происходит высвобождение нейровоспалительных факторов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), негистоновые хромосомные белки (HMGB1), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и др. Они могут вовлекать нейтрофилы и моноциты в поврежденные ткани, расширяя воспалительный каскад (цитокиновый шторм). Со временем вызванный травмой нейрогенез и нейропластичность помогают восстановлению и регенерации, однако стойкое хроническое нейровоспаление способствует нейродегенерации. Эти патологические процессы приводят к чрезмерному возбуждению нейронов, что в конечном итоге вызывает повторные судороги [11, 37, 38].

Установлено, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) увеличивает выработку провоспалительных медиаторов, усугубляя тяжесть приступов. На основе клинической практики и исследований были разработаны препараты, которые ингибируют фермент ЦОГ-2 за счет сильного противовоспалительного и обезболивающего действия. Так, например, целекоксиб, селективный ингибитор ЦОГ-2, был разработан для уменьшения боли и воспаления. Благодаря своему фенилсульфонамидному фрагменту он обладает более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, чем рофекоксиб и аспирин, проявляя более сильный противовоспалительный эффект. В ходе экспериментов на животных моделях получены обширные доказательства того, что целекоксиб может снижать экспрессию простагландина E2 в головном мозге, окислительный стресс, апоптоз нервных клеток и вызывать восстановление нервов после их повреждения. Однако в настоящее время нет исследований по изучению терапевтического эффекта целекоксиба на ПТЭ [39].

В ряде исследований отмечен факт нарушения нормального состава и функции кишечной микробиоты после ЧМТ, предположительно из-за нарушения регуляции вегетативной нервной системы [40–42]. Дисбиоз кишечника, вызванный ЧМТ, способствует хроническим нервно-психическим последствиям травмы головного мозга за счет разрушения микробных продуктов, имеющих отношение к нормальной функции мозга и участвующих в метаболизме гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, дофамина и короткоцепочечных жирных кислот. Последние являются основным продуктом метаболизма кишечных бактерий и участвуют в проницаемости гематоэнцефалического барьера, функции микроглии и возбудимости нейронов. Появляется все больше доказательств того, что ПТЭ связана с измененным составом микробиома кишечника [43]. Микробио-

та, трансплантированная от склонных к эпилепсии животных, усиливает восприимчивость к эпилепсии. И наоборот, противоэпилептические эффекты кетогенной диеты объясняются модуляцией микробиоты кишечника [44].

Как правило, симптомы ПТЭ не отличаются от других форм эпилепсии. К ним относятся: потеря сознания, сопровождающаяся громким криком в связи со спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки; временная дезориентация в пространстве; судороги. Тоническая их фаза продолжается 15–20 секунд и характеризуется напряжением мышц туловища и конечностей, запрокидыванием головы, задержкой дыхания, набуханием вен шеи, бледностью и цианотичностью лица, сжатием челюсти. Затем появляются клонические судороги в виде толчкообразных сокращений мышц конечностей, шеи, туловища [45–47].

Ведушии методом диагностики является электроэнцефалография (ЭЭГ). Минимальная продолжительность первичного исследования должна составлять около 3 часов, что определяется выявляемой эпилептической активностью, подтверждающей тип приступа и форму эпилепсии [45, 48]. Определить эпилептогенную зону позволяют позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, функциональная магнитно-резонансная томография [49].

Генетическое тестирование – метод, позволяющий определить связь возникновения эпилепсии с более чем четырьмястами генами. Эпилепсия, связанная с генетическими аномалиями, демонстрирует большую гетерогенность. Мутации в некоторых генах могут избирательно вызывать эпилепсию или синдромы, в которых эпилепсия является основным симптомом (например, мутации SCN1A вызывают эпилепсию с фебрильными судорогами), тогда как другие гены могут быть связаны с грубыми пороками развития головного мозга и эпилепсией (например, мутации в генах TSC1 и TSC2 вызывают туберозный склероз) [46, 47]. Были идентифицированы десятки новых генов, вызывающих эпилепсию, такие как PGM3, CHD4, UNC13B, CELSR3, RHOV2B и SYNGAP1. Однако причинные гены у большинства пациентов до сих пор остаются неизвестными [50]. В ряде исследований отмечено, что последовательность молекулярных и клеточных событий после ЧМТ может привести к эпилепсии, и указано на необходимость поиска более ценных прогностических и терапевтических биомаркеров [28, 51].

В настоящее время не существует лечения, которое предотвращает развитие ПТЭ. Терапия заключается в назначении противосудорожных препаратов для предотвращения острых приступов после ЧМТ, хотя они оказывают ограниченное влияние или вообще не влияют на развитие ПТЭ. Противосудорожные препараты, назначенные вскоре после ЧМТ, снижают частоту возникновения ранних посттравматических приступов, но не эффективны в предотвращении развития ПТЭ [52]. Несколько перспективных препаратов были протестированы в доклинических и клинических испытаниях, однако противоэпилептогенных или модифицирующих заболевание методов лечения, которые могли бы предотвратить эпилепсию, последствия ЧМТ и ПТЭ, по-прежнему недостаточно. Препараты назначаются каждому пациенту индивидуально, что особенно важно для па-

циентов с коморбидной патологией [53, 54]. Курс лечения может продолжаться от месяцев до 5 и более лет [55].

Заключение. Посттравматическая эпилепсия остается проблемой недооцененной в связи с низкой настороженностью в отношении возникновения возможных последствий. Ключевую роль в этом занимают недостаточность сбора анамнеза, наличие у пациентов когнитивного дефицита и (нередко) слабая профессиональная подготовка врачей в рамках диагностического поиска данной патологии. Сохраняется тенденция высокой распространённости бытового

травматизма – свыше 50 % случаев. Наличие поздних судорожных приступов – через 7 и более дней от момента травмы является фактором наиболее высоких рисков развития посттравматической эпилепсии. В настоящее время методы ЭЭГ и нейровизуализации остаются доминирующими для раннего выявления поражений головного мозга. Индивидуальный подбор терапии является важным условием улучшения качества жизни пациентов с посттравматической эпилепсией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Ahmed S., Venigalla H., Mekala H. M., Dar S., Hassan M., Ayub S. Traumatic brain injury and neuropsychiatric complications. *Indian J. Psychol. Med.* 2017;39(2):114-121. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.203129>
2. Keith K. A., Huang J. H. Animal models of post-traumatic epilepsy. *Diagnostics (Basel)*. 2019;10(1):4. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10010004>
3. Mariajoseph F. P., Rewell S. S., O'Brien T. J., Semple B. D., Antonic-Baker A. Incidence of post-traumatic epilepsy following paediatric traumatic brain injury: protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(11):e054034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054034>
4. Rauchman S. H., Zubair A., Jacob B., Rauchman D., Pinkhasov A., [et al.]. Traumatic brain injury: Mechanisms, manifestations, and visual sequelae. *Front. Neurosci.* 2023;17:1090672. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1090672>
5. Saletti P. G., Ali I., Casillas-Espinosa P. M., Semple B. D., Lisgaras C. P. [et al.]. In search of antiepileptogenic treatments for post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:86-99. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.017>
6. Semple B. D., Zamani A., Rayner G., Shultz S. R., Jones N. C. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:27-41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.018>
7. Tubi M. A., Lutkenhoff E., Blanco M. B., McArthur D., Villablanca P. [et al.]. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: A longitudinal study. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:115-121. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>
8. Sharma R., Leung W. L., Zamani A., O'Brien T. J., Casillas-Espinosa P. M., Semple B. D. Neuroinflammation in post-traumatic epilepsy: pathophysiology and tractable therapeutic targets. *Brain Sci.* 2019;9(11):318. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110318>
9. Small C., Dagra A., Martinez M., Williams E., Lucke-Wold B. Examining the role of astrogliosis and JNK signaling in post-traumatic epilepsy. *Egypt. J. Neurosurg.* 2022;37:1. <https://doi.org/10.1186/s41984-021-00141-x>
10. Ngadimon I. W., Aledo-Serrano A., Arulsamy A., Mohan D., Khoo C. S. [et al.]. An interplay between post-traumatic epilepsy and associated cognitive decline: A systematic review. *Front. Neurol.* 2022;13:827571. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.827571>
11. Маслова Н. Н., Горелов В. А. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;12(4):271-278. [Maslova N. N., Gorelov V. A. Pathogenesis and treatment of symptomatic post-traumatic epilepsy. *Nevrologija, nejropsihistrija, psihosomatika*. – *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;12(4):271-278. (In Russ.)].
12. Foresti M. L., Garzon E., Pinheiro C. C. G., Pacheco R. L., Riera R., Mello L. E. Biperiden for prevention of post-traumatic epilepsy: A protocol of a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial (BIPERIDEN trial). *PLoS One*. 2022;17(9):e0273584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273584>
13. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J. Neurol.* 2020;267(10):3105-3111. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>
14. Karlander M., Ljungqvist J., Sörbo A., Zelano J. Risk and cause of death in post-traumatic epilepsy: a register-based retrospective cohort study. *J. Neurol.* 2022;269(11):6014-6020. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11279-5>
15. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.020>
16. Gopalan H., P K., S A. Use of anti-epileptic drugs for post traumatic seizure: A global survey. *Ann. Neurosci.* 2023;30(1):26-32. <https://doi.org/10.1177/09727531221120765>
17. Xu T., Yu X., Ou S., Liu X., Yuan J. [et al.]. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2017;67:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.026>
18. Yeh C. C., Chen T. L., Hu C. J., Chiu W. T., Liao C. C. Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a retrospective population-based cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013;84(4):441-445. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302547>
19. Hellwinkel J. E., Anderson F. L., Trofa D. P., Deitrich M. P., Dansby J. D. [et al.]. Post-traumatic epilepsy after sports-related concussion: A case report. *Neurotrauma Rep.* 2020;1(1):42-45. <https://doi.org/10.1089/neur.2020.0013>
20. Pugh M. J., Kennedy E., Guger J. J., Mayo J., Tate D. [et al.]. The military injuries: understanding post-traumatic epilepsy study: understanding relationships among lifetime traumatic brain injury history, epilepsy, and quality of life. *J. Neurotrauma*. 2021;38(20):2841-2850. <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0015>
21. Pease M., Gonzalez-Martinez J., Puccio A., Nwachuku E., Castellano J. F. [et al.]. Risk factors and incidence of epilepsy after severe traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2022;92(4):663-669. <https://doi.org/10.1002/ana.26443>
22. Шишманиди А. К., Карпов С. М., Вышлова И. А., Карпов А. С., Бахадова Э. М. Травма головного мозга как фактор эпилептогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(10):90-92. [Shishmanidi A. K., Karpov S. M., Vyshlova I. A., Karpov A. S., Bahadova E. M. Neurotrauma as a factor of epileptogenesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. – *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov*. 2018;118(10):90-92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810190>
23. Fang M., Liu W., Tuo J., Liu M., Li F. [et al.]. Advances in understanding the pathogenesis of post-traumatic epilepsy: a literature review. *Front. Neurol.* 2023;14:1141434. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1141434>
24. Santana-Gomez C. E., Medel-Matus J. S., Rundle B. K. Animal models of post-traumatic epilepsy and their neurobehavioral comorbidities. *Seizure*. 2021;90:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.008>
25. Mendonça G. S., Sander J. W. Post traumatic epilepsy: there is still much to learn. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2019;77(6):373-374. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190068>
26. Khalili H., Kashkooli N. R., Niakan A., Asadi-Pooya A. A. Risk factors for post-traumatic epilepsy. *Seizure*. 2021;89:81-84. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.004>
27. Yu T., Liu X., Sun L., Lv R., Wu J., Wang Q. Predicting global functional outcomes among post-traumatic epilepsy patients after moderate-to-severe traumatic brain injury: development of a prognostic model. *Front. Neurol.* 2022;13:874491. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.874491>

28. Golub V. M., Reddy D. S. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions. *Pharmacol. Rev.* 2022;74(2):387-438. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000375>
29. Pinggera D., Geiger P., Thomé C. Schädel-Hirn-Trauma [Traumatic brain injury]. *Nervenarzt.* 2023;94(10):960-972. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01546-9>
30. Ritter A. C., Wagner A. K., Fabio A., Pugh M. J., Walker W. [et al.]. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A Traumatic Brain Injury Model Systems Study. *Epilepsia.* 2016;57(12):1968-1977. <https://doi.org/10.1111/epi.13582>
31. 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):60-64. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>
32. Chen Y., Li S., Ge W., Jing J., Chen H. Y. [et al.]. Quantitative epileptiform burden and electroencephalography background features predict post-traumatic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2023;94(3):245-249. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329542>
33. Yu T., Liu X., Sun L., Wu J., Wang Q. Clinical characteristics of post-traumatic epilepsy and the factors affecting the latency of PTE. *BMC Neurol.* 2021;21(1):301. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02273-x>
34. Sharma S., Tiarks G., Haight J., Bassuk A. G. Neuro-pathophysiological mechanisms and treatment strategies for post-traumatic epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 2021;14:612073. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.612073>
35. Маслов Н. Е., Литвинова А. А., Ковалев П. С., Маслова Н. Н., Юрьева Н. В., Хамцова Е. И. Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(4):377-392. [Maslov N. E., Litvinova A. A., Kovalev P. S., Maslova N. N., Yuryeva N. V., Khamtsova E. I. Post-traumatic epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija. – Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2021;13(4):377-392. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100>
36. Mariajoseph F. P., Chen Z., Sekhar P., Rewell S. S., O'Brien T. J. [et al.]. Incidence and risk factors of post-traumatic epilepsy following pediatric traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2022;63(11):2802-2812. <https://doi.org/10.1111/epi.17398>
37. Лобзин С. В., Василенко А. В. Посттравматическая эпилепсия: особенности клиники и диагностики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014;6(3):70-76. [Lobzin S. V., Vasilenko A. V. Post-traumatic epilepsy: clinical features and diagnosis. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija. – Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2014;6(3):70-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1047908>
38. Gudenschwager-Basso E. K., Shandra O., Volanth T., Patel D. C., Kelly C. [et al.]. Atypical neurogenesis, astrogliosis, and excessive hilar interneuron loss are associated with the development of post-traumatic epilepsy. *Cells.* 2023;12(9):1248. <https://doi.org/10.3390/cells12091248>
39. Chen L., Niu Q., Gao C., Du F. Celecoxib treatment alleviates cerebral injury in a rat model of post-traumatic epilepsy. *Peer J.* 2023;11:e16555. <https://doi.org/10.7717/peerj.16555>
40. Opeyemi O. M., Rogers M. B., Firek B. A., Janesko-Feldman K., Vagni V. [et al.]. Sustained dysbiosis and decreased fecal short-chain fatty acids after traumatic brain injury and impact on neurologic outcome. *J. Neurotrauma.* 2021;38(18):2610-2621. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7506>
41. You W., Zhu Y., Wei A., Du J., Wang Y. [et al.]. Traumatic brain injury induces gastrointestinal dysfunction and dysbiosis of gut microbiota accompanied by alterations of bile acid profile. *J. Neurotrauma.* 2022;39(1-2):227-237. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7526>
42. Hanscom M., Loane D. J., Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury. *J. Clin. Invest.* 2021;131(12):e143777. <https://doi.org/10.1172/JCI143777>
43. Medel-Matus J. S., Lagishetty V., Santana-Gomez C., Shin D., Mowrey W. [et al.] Susceptibility to epilepsy after traumatic brain injury is associated with preexistent gut microbiome profile. *Epilepsia.* 2022;63(7):1835-1848. <https://doi.org/10.1111/epi.17248>
44. Olson C. A., Vuong H. E., Yano J. M., Liang Q. Y., Nusbam D. J. [et al.]. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell.* 2018;174(2):497. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.051>
45. Глухова Л. Ю., Мухин К. Ю., Никитина М. А., Барлетова Е. И., Тупикова Е. А. Значение электроэнцефалографических методов в клинической практике невролога. *Русский журнал детской неврологии.* 2013;8(3):15-30. [Glukhova L. Yu., Mukhin K. Yu., Nikitina M. A., Barletova E. I., Tupikova E. A. The importance of electroencephalographic methods in the clinical practice of a neurologist. *Russkij zhurnal detskoy nevrologii. – Russian Journal of Child Neurology.* 2013;8(3):15-30. (In Russ.)].
46. Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;6(1S):4-8. [Belousova E. D. Genetics of epilepsy: why and how to examine children with epilepsy. *Neurologija, nejropsihijatrija, psihosomatika. – Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2014;6(1):4-8. (In Russ.)].
47. Вельдяксова Е. Д., Якунина А. В., Писарь А. А. Современные возможности персонализированного назначения противосудорожных препаратов. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2017;19(4):56-61. [Veldyaksova E. D., Yakunina A. V., Pisar A. A. Modern possibilities for personalized prescription of antiepileptic drugs. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – Health and education in the 21st century.* 2017;19(4):56-61. (In Russ.)].
48. Калинин В. А., Повереннова И. Е., Якунина А. Б., Бекетова Е. М. Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017;3:144-149. [Kalinin V. A., Poverennova I. E., Yakunina A. B., Beketova E. M. Innovative methods for diagnosing and treating epilepsy. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. – Saratov scientific and medical journal.* 2017;3:144-149. (In Russ.)].
49. Ramli N., Rahmat K., Lim K. S., Tan C. T. Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends. *Eur. J. Radiol.* 2015;84(9):1791-800. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.024>
50. Ye T., Zhang J., Wang J., Lan S., Zeng T. [et al.]. Variants in BSN gene associated with epilepsy with favourable outcome. *J. Med. Genet.* 2023;60(8):776-783. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108865>
51. Zhao G., Fu Y., Yang C., Yang X., Hu X. Exploring the pathogenesis linking traumatic brain injury and epilepsy via bioinformatic analyses. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:1047908. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1047908>
52. Sodal H. F., Storvig G., Tverdal C., Robinson H. S., Helseth E., Taubøll E. Early post-traumatic seizures in hospitalized patients with traumatic brain injury. *Acta Neurol. Scand.* 2022;146(5):485-491. <https://doi.org/10.1111/ane.13670>
53. Therajaran P., Hamilton J. A., O'Brien T. J., Jones N. C., Ali I. Microglial polarization in posttraumatic epilepsy: Potential mechanism and treatment opportunity. *Epilepsia.* 2020;61(2):203-215. <https://doi.org/10.1111/epi.16424>
54. Piccenna L., Shears G., O'Brien T. J. Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open.* 2017;2(2):123-144. <https://doi.org/10.1002/epi4.12049>
55. Maqbool A., Watt N. T., Haywood N., Viswambharan H., Skromna A. [et al.]. Divergent effects of genetic and pharmacological inhibition of Nox2 NADPH oxidase on insulin resistance-related vascular damage. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2020;319(1):C64-C74. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2019>

Сведения об авторах:

Вышлова Ирина Андреевна, доктор медицинских наук,
доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;
тел.: +79624001553; e-mail: irisha2801@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Раевская Анастасия Игоревна, ассистент кафедры;
тел.: +79054633000; e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Пономарева Марина Владимировна, студентка;
тел.: +79887064211; e-mail: marisha_ponomareva_1902@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0009-6601-4835>

Сукишева Марха Хамзатовна, студентка;
тел.: +79887064211; e-mail: markha.sukisheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0009-5117-9630>

Хурцаев Дэни Булатович, студент;
тел.: +79887064211; e-mail: Deni_Deni-2050@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5953-4738>

Штемберг Любовь Валерьевна, кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;
тел.: +79288189522; e-mail: sedakovaljuba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5818-2148>

Соболева Ольга Александровна, аспирант;
тел.: +79280087070; e-mail: Olgastv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6801-0278>

Баркинхоева Аза Беспановна, аспирант;
тел.: +79287935466; e-mail: b.azanevrolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7721-4935>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.72-002.772

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084>

ISSN – 2073-8137

Новые горизонты в диагностике ревматоидного артрита: роль белка 14-3-3

Д. А. Вишняк, Е. Э. Юстина, А. М. Матвеева, Л. А. Фроленкова

Сургутский государственный университет, Российская Федерация

New horizons in diagnosing rheumatoid arthritis: the role of protein 14-3-3

Vishnyak D. A., Justina E. E., Matveeva A. M., Frolenkova L. A.

Surgut State University, Russian Federation

Ревматоидный артрит является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, характеризующимся эрозивно-деструктивным повреждением суставов наряду с системными поражениями органов, что приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Для более эффективной и ранней детекции и таргетной терапии этого заболевания необходим поиск новых диагностических и прогностических инструментов. В данном обзоре представлены актуальные данные, посвященные изучению нового биомаркера – внутриклеточного белка 14-3-3, его влиянию на развитие ревматоидного артрита и перспективы применения в лечении данного заболевания с акцентом на изоформы η и ζ как наиболее изученные в контексте воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, белок 14-3-3 ζ , белок 14-3-3 η , биомаркер, диагностика

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease featuring erosive and destructive damage to joints along with systemic organ damage, all this leading to the patient's early disability and a shorter life expectancy. Effective and early detection, as well as therapy of this disease takes search for new diagnostic and prognostic tools. This review offers some relevant data related to studying a new biomarker – intracellular protein 14-3-3, its effect on the rheumatoid arthritis progress, and its potential use in the treatment of the said disease, with a special emphasis on the η and ζ isoforms as the most studied ones within the context of inflammatory joint issues.

Keywords: rheumatoid arthritis, protein 14-3-3 ζ , protein 14-3-3 η , biomarker, diagnosis

Для цитирования: Вишняк Д. А., Юстина Е. Э., Матвеева А. М., Фроленкова Л. А. Новые горизонты в диагностике ревматоидного артрита: роль белка 14-3-3. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):379-384. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084>

For citation: Vishnyak D. A., Justina E. E., Matveeva A. M., Frolenkova L. A. New horizons in diagnosing rheumatoid arthritis: the role of protein 14-3-3. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):379-384. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084> (In Russ.)