

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа
«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ЗАВАЛІЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.8:616.89:612.8:616.8-089.831:616.714+616.831]-001.45

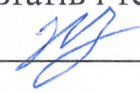
ДИСЕРТАЦІЯ

**НЕВРОЛОГІЧНІ, НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСТКОМОЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ
ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

22 — Охорона здоров'я
222 — Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Ю.В. Завалій

Наукові керівники:

Білошицький Вадим Васильович
доктор медичних наук, старший дослідник

Третьякова Альбіна Ігорівна
доктор медичних наук, старший дослідник

Київ — 2023 р.

АНОТАЦІЯ

Завалій Ю.В. Неврологічні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, 2023 р.

У дисертаційному дослідженні проведено аналіз клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних характеристик посткомоційного синдрому (ПКС), який виникає внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми (ЛВЧМТ). У дослідження було залучено 115 чоловіків-учасників бойових дій на сході України (основна група) з установленим діагнозом «ПКС після перенесеної ЛВЧМТ» та 30 здорових осіб (контрольна група). Пацієнти перебували у віддаленому періоді травми (від 6 міс до 3 років).

Мета роботи – удосконалення діагностики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми на основі комплексної оцінки клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних даних з обґрунтуванням схеми та об'єму обстеження.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз сучасного стану наукових уявлень про епідеміологію, біомеханіку та патофізіологію ЛВЧМТ як особливої форми черепно-мозкових ушкоджень.

2. Дослідити особливості клінічного перебігу ПКС з визначенням можливих клінічних варіантів синдрому.

3. Оцінити діагностичні можливості нейропсихологічного тестування в об'єктивізації скарг пацієнтів з ПКС.

4. Визначити клінічні предиктори виявлення когнітивного дефіциту у постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ.
5. Оцінити діагностичну роль ТКДС у комплексній оцінці функціонального стану ЦНС у пацієнтів з ПКС.
6. Дослідити можливості методу КЕЕГ у діагностиці структурно-функціональних порушень ЦНС при ПКС.
7. Визначити діагностичну цінність методу КВП Р300 для об'єктивізації когнітивних порушень, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми.
8. Дослідити вплив віку пацієнтів на показники клініко-інструментальної діагностики когнітивного дефіциту при ПКС та необхідність врахування вікового чинника при обстеженні пацієнтів.
9. Розробити та впровадити клініко-інструментальний комплекс обстеження з метою діагностики та об'єктивізації структурно-функціональних порушень ЦНС при ПКС.

Об'єкт дослідження: посткомоційний синдром після легкої вибухової черепно-мозкової травми.

Предмет дослідження: неврологічна, нейропсихологічна та нейрофізіологічна діагностика посткомоційного синдрому.

Методи дослідження: Загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження згідно з наявними правилами, нейропсихологічне обстеження (опитувальник на базі «Цицерон», Монреальська шкала когнітивної оцінки МоСА, госпітальна шкала тривоги та депресії HADS, шкала астеничного стану ШАС) – з метою встановлення клінічної картини ПКС, що виникає внаслідок ЛВЧМТ; магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку – з метою виключення осередкових уражень речовини головного мозку; нейрофізіологічне дослідження (ультразвукове дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови, транскраніальне дуплексне сканування, кількісна електроенцефалографія (КЕЕГ), когнітивні викликані

потенціали Р300 (КВП Р300)) – з метою об'єктивізації клінічної картини ПКС; статистичні методи дослідження (програмне забезпечення для проведення обробки цифрових даних та статистичного аналізу) – з метою оцінки достовірності отриманих кількісних показників.

При виконанні дослідження було дотримано принципів біоетики згідно з Гельсінською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицини, українським законодавством. Проведення дослідження було схвалено Комісією з етики та біоетики Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (протокол №1 від 16 січня 2018 р.).

Аналіз найновіших літературних даних засвідчив, що вибухові ушкодження головного мозку є особливою формою ЧМТ, що, крім прямої дії вибухової хвилі, обумовлено торако-абдомінальною судинно-гідродинамічною передачею енергії. Наслідком цього є більш поширене дифузне аксональне пошкодження в лобових та лобово-скроневих відділах головного мозку з характерними для вторинного ушкодження ЦНС молекулярними змінами. Ці зміни є підґрунтям можливого формування ПКС після ЛВЧМТ.

За даними проведеного дослідження у пацієнтів з встановленим діагнозом ПКС унаслідок ЛВЧМТ оцінка наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень за допомогою опитувальника (на базі «Цицерон»), нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстежень дала змогу виділити три клінічні варіанти ПКС. У $44,3 \pm 9,1\%$ пацієнтів визначили перший варіант ПКС з переважанням когнітивних порушень, який характеризувався значними (16–20 балів) у $7,0 \pm 4,6\%$ осіб та виразними (11–15 балів) – у $37,4 \pm 8,8\%$ порушеннями у когнітивній сфері в поєднанні зі значними і виразними афективними розладами. Другий варіант ПКС з переважанням виразних та значних афективних порушень і помірними когнітивними розладами зареєстрували у $23,5 \pm 7,7\%$ пацієнтів. Третій варіант, для якого характерні помірні та легкі порушення когнітивного і афективного спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними

розладами (варіант ПКС з переважанням психосоматичних порушень), спостерігали у $32,2 \pm 8,5\%$ пацієнтів.

Результати тестування когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів з встановленим діагнозом ПКС унаслідок ЛВЧМТ показали, що найбільше зниження показників когнітивних порушень виявлено для запам'ятовування (пам'яті), уваги, відстроченого відтворення, сумарної оцінки в балах. Частота недементних когнітивних порушень становила 43,5%. Згідно з оцінкою ступеня афективних порушень за шкалою HADS розподіл пацієнтів був таким: клінічно виразна тривога (>11 балів) – у 9,6% осіб, депресії – у 11,3%, поєднання клінічно виразної тривоги із депресією – у 5,2%, субклінічні симптоми тривоги різного ступеня виразності – у 55,7%. Нормальні показники, тобто відсутність ознак тривоги (<8 балів за шкалою HADS) зареєстровано у 7,8% пацієнтів, відсутність ознак депресії (<8 балів) – у 8,7%. Явища астенії у вигляді стомлюваності з коливаннями настрою, втратою спроможності тривало концентруватися на завданнях розумової та фізичної праці мали місце в усіх пацієнтів з ПКС.

До клінічних показників, які за даними регресійного аналізу (бінарна логістична регресія) є чинниками з вірогідно вищим ризиком розвитку когнітивних порушень, належать: 1) скарги на надзвичайну втомлюваність (та інші скарги астеничного ряду) і головний біль різного характеру, локалізації, інтенсивності, переконливості опису ($p=0,02$), 2) неврологічні ознаки у вигляді елементів пірамідної недостатності, пожвавлення сухожилкових рефлексів ($p=0,017$), 3) підвищений рівень тривоги за шкалою HADS ($p=0,04$). Їх можна розглядати як предиктори виявлення когнітивного дефіциту у постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ.

За даними ультразвукового дуплексного сканування в групах спостережень не виявлено структурних змін судинної стінки сонних артерій, а також статистично значущих відмінностей швидкісних показників кровотоку і показників резистивності (індекси пульсації (PI) та периферійного судинного опору (RI)) в екстракраніальних судинах. У пацієнтів з ПКС після ЛВЧМТ метод

ТКДС дає змогу виявити зміни судинної резистивності в інтракраніальних судинах як каротидного, так і вертебрально-базиллярного басейну (зниження показників резистивності), а також ознаки венозної дисциркуляції в базальних венах мозку. Так, частка пацієнтів з РІ менше або на рівні нижньої межі норми в інтракраніальних сегментах каротидного басейну становила 30,4%, у контрольній групі – 6,6% ($p=0,01$). Частота таких змін у вертебрально-базиллярному басейні становила 39,1% порівняно з 16,6% у контрольній групі ($p=0,02$). При оцінці показників венозного відтоку у мозкових венах в основній групі відзначено статистично значущо більшу частоту ознак дисциркуляції по базальних венах Розенталя (32,2%) порівняно з контрольною групою (13,3%, $p=0,04$). Такі зміни вважаються неспецифічними і під час обстеження пацієнтів з посткомоційним синдромом можуть відігравати додаткову роль у комплексній оцінці функціонального стану ЦНС.

За даними кількісної електроенцефалографії (КЕЕГ) у пацієнтів з ПКС, який розвинувся внаслідок ЛВЧМТ, виявлено зміни показників біоелектричної активності головного мозку, що за даними регресійного аналізу (бінарна логістична регресія) супроводжують наявність когнітивних порушень, діагностованих за даними шкали МоСА. До цих показників належать частотно-просторова інверсія α -ритму, зміна частоти α -ритму, зменшення амплітуди α -ритму, зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах ($p=0,01$), наявність ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, відхилення від норми при пробі з гіпервентиляцією ($p=0,033$) та ознаки подразнення кори головного мозку ($p=0,014$). Ці зміни зберігаються у частини постраждалих у віддалений період травми (6 місяців – 3 роки). Їх слід урахувати при диференційній діагностиці з функціональними порушеннями, характерними для ПТСР.

За даними проведеного дослідження нейрофізіологічна діагностика методом КВП Р300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних порушень, зокрема розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що виникають у структурі

ПКС внаслідок вибухової травми. Результати дослідження показників P300 відображають ступінь порушень у функціонуванні нейронних мереж переважно лобової та скронево-тім'яної ділянок головного мозку. Виокремлення варіанта ПКС з переважанням когнітивних порушень дало змогу прослідкувати зв'язок результатів нейрофізіологічного дослідження з нейрокогнітивними показниками пацієнтів з ЛВЧМТ. Показники пацієнтів з виразними когнітивними порушеннями становили: латентність КВП P300 справа – 357 (341–403) мс, зліва – 362 (338–395) мс, амплітуда КВП P300 справа – 4,4 (3,2–7,6) мкВ, зліва – 4,3 (3,2–6,9) мкВ, пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями – відповідно 357 (330–374) мс ($U = 1246$, $p = 0,03$) і 345 (331–370) мс, 4,3 (3,1–6,0) та 4,7 (3,4–7,6) мкВ. Показники латентності P300 обернено пропорційно корелюють з оцінкою у когнітивному кластері (сумою балів), отриманою при оцінці симптомів (ознак) за опитувальником на базі «Цицерон»: зліва $\rho=0,94$, $p=0,001$; справа $\rho=0,67$, $p=0,004$. Показники латентності P300 статистично значущо залежали від ступеня тяжкості когнітивних розладів: справа – $U=1246$, $p=0,03$; зліва – $U=1245$, $p=0,03$.

Результати дослідження показали, що при клінічній інтерпретації показників латентності компонентів КВП P300 слід орієнтуватися на нормативні показники з урахуванням вікового чинника. За даними регресійного аналізу, перевищення верхньої межі вікової норми латентності P2 і P3 компонентів КВП P300 статистично значущо пов'язане з наявністю когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС, виявлених за даними шкали MoCA ($p=0,01$).

Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційна робота сприяє розв'язанню актуальної науково-прикладної задачі – удосконаленню діагностики ПКС після вибухової ЧМТ.

Підтверджено, що перебіг ЛВЧМТ характеризується можливістю тривалого збереження неврологічного та когнітивного дефіциту.

Встановлено три клінічні варіанти ПКС: з переважанням когнітивних порушень, з переважанням афективних порушень і помірними когнітивними розладами, з помірними та легкими порушеннями когнітивного і афективного

спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами. За даними неврологічного та нейропсихологічного досліджень визначено фактори ризику розвитку когнітивних порушень.

Доведено, що зміни біоелектричної активності головного мозку при ПКС (зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах) можуть зберігатися у віддаленому періоді травми. Їх можна враховувати при диференційній діагностиці з функціональними порушеннями, характерними для ПТСР.

Встановлено, що нейрофізіологічна діагностика методом КВП Р300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми. Показано, що на результати дослідження КВП Р300 при ПКС впливає вік потерпілих.

Запропонований комплекс методик нейропсихологічного та нейрофізіологічного досліджень може застосовуватися у подальших наукових дослідженнях з розробки нових методів лікування ПКС та оцінки їх ефективності.

Практичне значення одержаних результатів.

Для поглибленої об'єктивної діагностики ПКС, що виникає у пацієнтів, які зазнали ЛВЧМТ, за результатами дисертаційного дослідження рекомендується використання комплексного клініко-інструментального обстеження з використанням нейропсихологічного тестування (опитувальник «Цицерон», шкали МоСА, HADS та ШАС) та нейрофізіологічного обстеження (КЕЕГ та КВП Р300).

Запропонований діагностичний комплекс нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень може застосовуватися в складних клінічних випадках, за відсутності документального підтвердження факту ЛВЧМТ, а також для судово-медичної експертизи та експертизи працездатності потерпілих.

Діагностування та об'єктивізація ПКС за допомогою запропонованого діагностичного комплексу обстежень сприятиме призначенню пацієнтам персоналізованих лікувальних та реабілітаційних заходів, спрямованих на збереження й відновлення порушених функцій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу відділу нейрофізіології, відділення нейротравми та відділення функціональної діагностики Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Ключові слова: легка вибухова черепно-мозкова травма; посткомоційний синдром; когнітивні порушення; нейропсихологічне тестування; кількісна електроенцефалографія; когнітивні викликані потенціали.

SUMMARY

Zavaliy Yu.V. Neurological, neuropsychological and neurophysiological characteristics of post-concussion syndrome following mild blast traumatic brain injury. — Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for a PhD degree in the field of study 22 Health care in specialty 222 Medicine. State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, 2023.

The dissertation research involved the analysis of the clinical, neurological, neuropsychological and neurophysiological characteristics of post-concussion syndrome (PCS) resulting from mild blast traumatic brain injury (mbTBI). The study included 115 male participants of hostilities in the East of Ukraine (study group) with a diagnosis of "PCS after previous mbTBI" and 30 healthy individuals (control group). Patients were in the long-term period of injury (from 6 months to 3 years).

The aim of the work is to improve the diagnosis of post-concussion syndrome after mild blast traumatic brain injury through a comprehensive assessment of clinical, neurological, neuropsychological and neurophysiological data with provision of a rationale for examination scheme and scope.

Research objectives:

1. To analyse the current state of scientific concepts of epidemiology, biomechanics and pathophysiology of mbTBI as a special form of traumatic brain injury.
2. To investigate the peculiarities of the clinical course of PCS with definition of possible clinical variants of the syndrome.
3. To evaluate the diagnostic capabilities of neuropsychological testing in objectifying the complaints of patients with PCS.
4. To determine clinical predictors for identifying cognitive deficits in individuals with PCS resulting from mbTBI.

5. To evaluate the diagnostic role of TCCS in the comprehensive evaluation of the functional state of the CNS in patients with PCS.

6. To explore the possibilities of the qEEG method in diagnosing structural and functional CNS disorders in PCS patients.

7. To determine the diagnostic value of the CEP P300 method for objectivisation of cognitive impairment arising in the structure of PCS due to blast injury.

8. To investigate the impact of the patients' age on the indicators of clinical and instrumental diagnostics of cognitive deficit in PCS and the necessity to take into account the age factor in the patients' examination.

9. To develop and implement a clinical and instrumental examination complex for the purpose of diagnosing and objectifying structural and functional CNS disorders in PCS.

The object of study: post-concussion syndrome after mild blast traumatic brain injury.

The subject of study: neurological, neuropsychological, and neurophysiological diagnostics of post-concussion syndrome.

Research methods: General clinical and clinical-neurological examination according to existing rules, neuropsychological assessment (the questionnaire "Cicerone", Montreal Cognitive Assessment score MoCA, The Hospital Anxiety and Depression Scale HADS, the Asthenic State Scale ASS) – to establish the clinical presentation of PCS, resulting from mbTBI; magnetic resonance imaging (MRI) of the brain - to exclude focal lesions of the brain substance; neurophysiological examination (ultrasound duplex scanning with colour Doppler mapping of neck and head vessels, transcranial duplex scanning, quantitative electroencephalography (qEEG), cognitive evoked potentials P300 (CEP P300)) - with the aim of objectifying the clinical picture of PCS; statistical research methods (software for digital data processing and statistical analysis) - to assess the reliability of the obtained quantitative parameters.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics, as outlined in the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe

Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian legislation. The study was approved by the Committee on Ethics and Bioethics of the State Institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov, Ukraine " (Minutes №1 dated 16.01. 2018).

Analysis of the latest literature data has shown that blast brain injuries represent a distinct form of traumatic brain injury, which, in addition to the direct action of the blast wave, is caused by thoraco-abdominal vascular-hydrodynamic energy transfer. The consequence of this is more widespread diffuse axonal damage in the frontal and frontal temporal lobes of the brain with molecular changes characteristic of secondary CNS damage. These changes form the basis for the potential development of PCS after mbTBI.

According to the findings of the conducted study in patients diagnosed with PCS due to mbTBI, the assessment of the presence and severity of cognitive impairments using a questionnaire (on the basis of "Cicerone"), neuropsychological and neurophysiological examinations allowed to distinguish three clinical variants of PCS. The first variant, observed in $44.3 \pm 9.1\%$ of patients, was characterized by a prevalence of cognitive impairments. Within this group, $7.0 \pm 4.6\%$ exhibited significant (16–20 points) cognitive disturbances, while $37.4 \pm 8.8\%$ displayed noticeable (11–15 points) cognitive impairments combined with significant and distinct affective disorders. The second variant of PCS with prevalence of expressed and significant affective disorders and moderate cognitive disorders was registered in $23,5 \pm 7,7\%$ of patients. The third variant characterised by moderate and mild cognitive and affective spectrum disorders in combination with predominantly moderate vegetative disorders (PCS variant with predominance of psychosomatic disorders) was observed in $32,2 \pm 8,5\%$ of patients.

Results of cognitive function testing on the MoCA scale in patients diagnosed with PCS due to mbTBI showed that the greatest decline in cognitive impairment indicators was observed in memorization (memory), attention, delayed recall, total score. The frequency of non-dementia cognitive impairment was 43,5%. According to the HADS scale, the distribution of patients was as follows: clinically significant

anxiety (> 11 points) - in 9,6% patients, depression - in 11,3% patients, a combination of clinically significant anxiety with depression - in 5,2% patients, subclinical symptoms of anxiety of varying severity - in 55,7% patients. Normal values, that is, no signs of anxiety (<8 points on the HADS scale) were registered in 7,8% patients, no signs of depression (<8 points) - in 8,7% patients. The phenomena of asthenia due to fatigue with mood swings, loss of the ability to concentrate for a long time on mental and physical tasks occurred in all patients with PCS.

Among the clinical indicators identified through binary logistic regression analysis as factors with a potentially high risk of developing cognitive impairment are: 1) complaints of extreme fatigue (and other asthenic complaints) and headache (of a different nature, localisation, severity, persuasiveness of description ($p=0,02$), 2) neurological signs in the form of elements of pyramidal insufficiency, brisk tendon reflexes ($p=0,017$), 3) increased level of anxiety according to the HADS scale ($p=0,04$). They can be considered as predictors of cognitive deficit in patients with PCS as a result of mbTBI.

According to the ultrasound duplex data, there were no structural changes in the vascular wall of carotid arteries, as well as statistically significant differences in blood flow velocity and resistance indices (pulsatility index (PI) and peripheral vascular resistance (RI)) in the extracranial vessels. In patients with PCS after mbTBI the TCCS method allows to detect changes in vascular resistance in intracranial vessels of both carotid and vertebral basilar basin (decrease in resistance indices), as well as signs of venous discirculation in the basal veins of the brain. Thus, the proportion of patients with PI less than or at the level of the lower limit of the norm in intracranial segments of the carotid basin was 30.4%, in the control group - 6.6% ($p=0.01$). The frequency of such changes in the vertebral-basilar basin was 39.1% compared to 16.6% in the control group ($p=0.02$). When assessing the indicators of venous outflow in cerebral veins in the study group, a statistically significant higher frequency of signs of discirculation in basal veins of Rosenthal (32.2%) compared to the control group (13.3%, $p=0.04$) was noted. Such changes are considered non-specific and in the

examination of patients with post-concussion syndrome can play an additional role in comprehensive evaluation of functional state of the CNS.

According to the quantitative electroencephalography (qEEG) data in patients with PCS developed as a result of mbTBI, changes in the the brain bioelectrical activity indicators were identified, which according to the regression analysis (binary logistic regression) accompany the presence of cognitive disorders diagnosed according to the MoCa scale. These indicators include frequency-spatial inversion of α -rhythm, changes in α -rhythm frequency, decrease in α -rhythm amplitude, decrease in α -power, increase in β -power, activity in θ - and δ -bands ($p=0.01$), presence of signs of dysfunction of nonspecific brain structures, deviations from the norm during hyperventilation test ($p=0.033$), and signs of irritation of the brain cortex ($p=0.014$). These changes persist in some of the affected individuals in the long-term period after the trauma (6 months to 3 years). They should be taken into account in the differential diagnosis with functional disorders characteristic of post-traumatic stress disorder (PTSD).

According to research findings, neurophysiological diagnostics using CEP P300 method is an effective means of objectifying cognitive impairments, particularly disturbances in attention and working memory domains, occurring in the structure of PCS due to blast injury. The results of the study of P300 parameters reflect the degree of neuronal network dysfunction, predominantly in the frontal and temporoparietal regions of the brain. The identification of PCS variant with a predominance of cognitive impairments allowed tracing the connection between the results of neurophysiological research and neurocognitive indicators of patients with mbTBI. The parameters of patients with distinct cognitive impairments were as follows: latency of CEP P300 on the right – 357 (341–403) ms, on the left – 362 (338–395) ms; amplitude of CEP P300 on the right – 4.4 (3.2–7.6) μV , on the left – 4.3 (3.2–6.9) μV , patients with mild cognitive impairments - 357 (330–374) ms ($U = 1246, p = 0.03$) and 345 (331–370) ms, 4.3 (3.1-6.0) and 4.7 (3.4-7.6) μV , respectively. P300 latency scores correlate inversely with the cognitive cluster score (total score) obtained when

assessing symptoms using the "Cicerone" questionnaire: on the left $\rho=0.94$, $p=0.001$; on the right $\rho=0.67$, $p=0.004$. P300 latency scores were statistically significantly dependent on the severity of cognitive impairment: on the right – $U=1246$, $p=0.03$; on the left – $U=1245$, $p=0.03$.

The research results have shown that when clinically interpreting the latency indicators of CEP P300 components should be guided by the normative indicators taking into account the age factor. According to the regression analysis data, exceeding the upper limit of the age norm of P2 and P3 latency of CEP P300 components is statistically significantly associated with the presence of cognitive impairment in patients with PCS, identified by the MoCA scale ($p=0.01$).

Scientific novelty of the obtained results.

The dissertation work contributes to addressing the current scientific and applied problem of improving the diagnosis of PCS after TBI.

It has been confirmed that the course of mbTBI is characterised by the potential for prolonged preservation of neurological and cognitive deficit.

Three clinical variants of PCS have been established: with predominance of cognitive impairments, with predominance of affective disorders and moderate cognitive disorders, with moderate and mild cognitive and affective spectrum disorders in combination with predominantly moderate vegetative disorders. Risk factors for the development of cognitive impairments have been identified based on neurological and neuropsychological research data.

It has been proved that changes in brain bioelectrical activity in PCS (decrease in α -power, increase in β -power, activity in θ - and δ -bands) can persist in the long-term period of trauma. They can be taken into account in differential diagnosis with functional disorders characteristic of PTSD.

It has been established that neurophysiological diagnostics by CEP P300 method is an effective means of objectifying cognitive disorders in the domains of attention and working memory arising in the structure of PCS due to blast injury. It is

demonstrated that the results of CEP P300 study in PCS are influenced by the age of the injured.

The proposed set of techniques of neuropsychological and neurophysiological studies can be applied in further scientific research aimed at developing new methods of treating PCS and assessing their effectiveness.

Practical significance of the obtained results.

For in-depth objective diagnostics of PCS occurring in patients who have experienced mbTBI, according to results of the dissertation research it is recommended to use a comprehensive clinical and instrumental examination including neuropsychological testing ("Cicerone" questionnaire, MoCA, HADS and ASS scales) and neurophysiological examination (qEEG and CEP P300).

The proposed diagnostic complex of neuropsychological and neurophysiological examinations can be used in complex clinical cases in the absence of documentary evidence of the fact of mbTBI, as well as for forensic medical examination and expertise of the working capacity of the injured.

Diagnosis and objectivisation of PCS using the suggested diagnostic examinations complex will contribute to prescribing personalised therapeutic and rehabilitation measures to patients, aimed at preserving and restoring impaired functions.

The results of the dissertation research have been implemented in the practical work of the Department of Neurophysiology, Department of Neurotrauma and Department of Functional Diagnostics of the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Keywords: mild blast traumatic brain injury; post-concussion syndrome; cognitive impairments; neuropsychological testing; quantitative electroencephalography; cognitive evoked potentials.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Завалій, Ю. В., Солонович, О. С., Білошицький, В. В., Третьякова, А. І., Чеботарьова, Л. Л., & Сулій, Л. М. (2021). Когнітивні викликані потенціали в діагностиці посткомоційного синдрому внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(4), 3–9. <https://doi.org/10.25305/unj.236138>

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі в розробці дизайну дослідження, статистичній обробці матеріалу, написанні основного тексту статті та підготовці статті до друку).

2. Завалій, Ю. В. (2022). Неврологічні та нейропсихологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(1), 39–46. <https://doi.org/10.25305/unj.250714>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, аналізі літературних даних, обробці одержаних результатів, написанні й підготовці статті до друку).

3. Третьякова, А. І., & Завалій, Ю. В. (2022). Оцінка доплерографічних та електроенцефалографічних змін у пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 31–36. <https://doi.org/10.25305/unj.254486>

(Особистий внесок здобувача полягає у збиранні й аналізі наукової літератури, обробці та узагальненні результатів досліджень, обґрунтуванні висновків, підготовці матеріалів до друку).

4. Чеботарьова, Л. Л., & Завалій, Ю. В. (2022). Віковий аспект нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у потерпілих з

легкою вибуховою черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(4), 26–30. <https://doi.org/10.25305/unj.260798>

(Особистий внесок здобувача полягає у зборі й аналізі літературних даних, аналізі та інтерпретації результатів дослідження, підготовці статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Завалій Ю.В. Нейропсихологічні характеристики посткомоційного синдрому у віддаленому періоді легкої вибухової черепно-мозкової травми. Науково-практична і освітня конференція нейрохірургів України «Невідкладна нейрохірургія», присвячена 100-річчю з дня народження проф. Г.П. Педаченка (31 травня – 1 червня 2023 р., м. Київ), С.17. [Електронний ресурс] : наукова конференція. – Режим доступу : <https://drive.google.com/file/d/1C7-RoEhLuk8yAgBWjSr6BwMKwar6E7NS/view>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, участі в обробці та узагальненні одержаних результатів, підготовці тез до друку).

6. Завалій Ю.В., Солонович О.С., Сулій Л.М., Третякова А.І., Чеботарьова Л.Л., Білошицький В.В. Нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. Науково-практична і освітня конференція нейрохірургів України «Невідкладна нейрохірургія», присвячена 100-річчю з дня народження проф. Г.П. Педаченка (31 травня – 1 червня 2023 р., м. Київ), С.18. [Електронний ресурс] : наукова конференція. – Режим доступу : <https://drive.google.com/file/d/1C7-RoEhLuk8yAgBWjSr6BwMKwar6E7NS/view>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, участі в обробці та узагальненні одержаних результатів, підготовці тез до друку).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	22
Вступ.....	23
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТКОМОЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Епідеміологія легкої вибухової черепно-мозкової травми.....	31
1.2. Патофізіологія легкої вибухової черепно-мозкової травми.....	33
1.3. Посткомоційний синдром: клініка, діагностика, диференційна діагностика.....	40
1.4. Лікування посткомоційного синдрому, що виникає внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми.....	47
Висновок до розділу 1.....	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Загальні положення.....	54
2.2. Характеристика матеріалу дослідження.....	54
2.3. Нейропсихологічне дослідження.....	56
2.4. Ультразвукове сканування судин шиї та голови.....	61
2.5. Кількісна електроенцефалографія.....	61
2.6. Дослідження когнітивних викликаних потенціалів Р300.....	62
2.7. Статистичні методи.....	63
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	64
3.1. Результати неврологічного обстеження.....	64

3.2. Результати нейропсихологічного обстеження.....	66
3.3. Обговорення результатів неврологічного та нейропсихологічного обстежень.....	72
Висновок до розділу 3.....	76
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОПЛЕРОГРАФІЧНОГО ТА ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	
4.1. Результати доплерографічного обстеження.....	77
4.2. Результати електроенцефалографічного обстеження.....	78
4.3. Обговорення результатів доплерографічного та електроенцефалографічного обстежень.....	80
Висновок до розділу 4.....	85
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ P300 У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	
5.1. Клініко-нейрофізіологічні кореляції в об'єктивізації ступеня когнітивних порушень у пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми.....	87
5.2. Обговорення результатів дослідження когнітивних викликаних потенціалів P300.....	97
Висновок до розділу 5.....	103
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОСТКОМОЦІЙНОГО СИНДРОМУ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ.....	
	105

6.1. Результати нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у пацієнтів різних вікових груп.....	105
6.2. Обговорення результатів нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у пацієнтів різних вікових груп.....	107
Висновок до розділу 6.....	111
Висновки.....	112
Практичні рекомендації.....	116
Список використаних літературних джерел.....	118
Додаток.....	135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВББ	—	вертебрально-базиллярний басейн
ЕЕГ	—	електроенцефалографія
КВП	—	когнітивні викликані потенціали
КЕЕГ	—	кількісна електроенцефалографія
ЛВЧМТ	—	легка вибухова черепно-мозкова травма
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
ПТСР	—	посттравматичний стресовий розлад
ТКДС	—	транскраніальне дуплексне сканування
ЦНС	—	центральна нервова система
ЧМТ	—	черепно-мозкова травма
ШАС	—	шкала астенічного стану
HADS		госпітальна шкала тривожності та депресії
MoCA	—	Монреальська шкала когнітивної оцінки

ВСТУП

Актуальність теми. У країнах, які беруть участь у воєнних конфліктах, вибухова черепно-мозкова травма (ЧМТ) є «мовчазною епідемією невидимих поранень» [1]. Зазначається, що під час служби в Іраку та Афганістані 10–20% персоналу армії США зазнали ЧМТ [2]. Серед усіх поранень американських військовослужбовців, отриманих під час операцій у цих країнах, 56–78% припадало на пошкодження внаслідок дії вибухових снарядів, наземних мін і реактивних гранат [3]. Це дає підставу вважати вибухову ЧМТ маркерною травмою військовослужбовців у сучасних бойових діях [1].

У період з 2000 до 2014 рр. в американських військових зареєстровано близько 320 тис. випадків ЧМТ, переважно отриманих під час воєнних дій [4]. Лише близько 2,8% з них класифікували як тяжкі ушкодження, тоді як у більшості випадків – легку ЧМТ. Вважається, що загальна кількість випадків є заниженою, оскільки легка вибухова ЧМТ (ЛВЧМТ) часто залишається недіагностованою і нелікованою через недосконалі інструменти скринінгу, нечіткі діагностичні критерії та відсутність засобів об'єктивізації чи візуалізації пошкодження [5]. Нинішні воєнні дії в Україні, що відбуваються з 2014 року внаслідок російської агресії, характеризуються одночасним застосуванням сучасного особистого захисного обладнання і нових видів зброї, зокрема ствольної й реактивної артилерії, реактивних гранат та мін. Це призвело до зростання кількості потерпілих із вибуховою травмою і необхідності надання їм ефективної допомоги та реабілітації [6].

Механізми вибухової та «цивільної» ЧМТ відрізняються. Якщо при травмі мирного часу головний мозок страждає внаслідок дії ротаційних та інерційних сил, а також місцевого травматичного впливу, то вибухові пошкодження є результатом хвилі тиску, що передається з відстані через повітря [7]. Згідно з класичним визначенням С.І. Clemedson (1956) [8], вибухова травма – це

біофізичні та патофізіологічні зміни внаслідок впливу безпосередньо вибуху або пов'язаної з ним ударної хвилі. Вибухова травма, маючи клінічні ознаки легкої ЧМТ, може супроводжуватися значними морфологічними змінами (набряк мозку, нейрозапалення, вазоспазм, дифузне аксональне ушкодження та загибель нейронів, вторинний астрогліоз). На клітинному рівні вибухова травма мозку характеризується множинними гетерогенними порушеннями, зокрема збільшенням вмісту білка-попередника β -амілоїду, підвищеною експресією протоонкогенів c-Myc, c-Fos і c-Jun, збільшенням синтезу оксиду азоту з розвитком оксидативного стресу, порушенням аксонального транспорту та підвищенням рівня біомаркерів ЧМТ – нейрон-специфічної енолази (NSE), убіквітинової С-термінальної гідролази (UCH-L1) та гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) [1].

Клінічні ознаки ЛВЧМТ є варіабельними: головний біль, втомлюваність, шум у вухах (tinnitus), дратівливість, нейропсихіатричні та когнітивні розлади. Останні можуть бути тимчасовими або постійними. Тривалий характер когнітивного дефіциту може бути пов'язаний з тим, що вибухова ЧМТ збільшує ризик віддаленого розвитку нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і хронічна травматична енцефалопатія [9,10].

Можливість тривалого збереження неврологічного та когнітивного дефіциту після легкої ЧМТ стала підставою для виділення окремої нозологічної одиниці – посткомоційного синдрому (ПКС, англ. postconcussion syndrome). Згідно з діагностичними критеріями ПКС виникає внаслідок травми голови, що є достатньо тяжкою, щоб спричинити втрату свідомості, та характеризується принаймні трьома з таких ознак: 1) скарги на неприємні відчуття (запаморочення, загальне нездужання та надмірна втома або непереносимість шуму) та головний біль, 2) емоційні зміни (дратівливість, емоційна лабільність або певний ступінь депресії та/або тривожності), 3) суб'єктивні скарги на труднощі з концентрацією уваги та виконання розумових завдань, а також на проблеми з пам'яттю без чітких об'єктивних доказів, 4) безсоння, 5) знижена

толерантність до алкоголю, б) стурбованість зазначеними симптомами і страх стійкого пошкодження мозку аж до іпохондрії та прийняття ролі хворого [11].

Характерною ознакою ЛВЧМТ є часта наявність супутнього посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Наявність ПТСР значно ускладнює діагностику ЛВЧМТ через схожість симптоматики. Однак ЧМТ – це органічне ушкодження нервової тканини, тоді як ПТСР є психологічною реакцією на стресор і не супроводжується фізичними змінами. Ця відмінність зумовлює різні підходи до лікування цих станів. Якщо терапія ПТСР передбачає переважно нормалізацію реакції на стрес за допомогою психологічної і фармакологічної корекції, то лікування ЧМТ має враховувати структурні та молекулярно-біологічні зміни, аби запобігти їх впливу на виразність і тривалість неврологічного дефіциту [4,12].

Таким чином, важливим завданням є поліпшення діагностики ПКС за допомогою уточнення об'єктивних критеріїв структурно-функціональних розладів центральної нервової системи. Це поліпшить прогноз перебігу ЛВЧМТ у поранених і сприятиме уточненню програми лікування, зокрема персоналізованого, спрямованого на запобігання розвитку стійкого неврологічного дефіциту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в межах науково-дослідних робіт, що виконувалися в Державній установі “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України” – «Вивчити структурні і функціональні порушення центральної нервової системи в проміжному та віддаленому періодах бойової вибухової легкої черепно-мозкової травми» (2017-2019 рр.) за номером державної реєстрації 0117U004278 та «Визначити нейрофізіологічні критерії для прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді мінно-вибухової травми» (2020-2021

рр.) за номером державної реєстрації 0120U103609 – у яких дисертант брав участь як виконавець.

Мета роботи – удосконалення діагностики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми на основі комплексної оцінки клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних даних з обґрунтуванням схеми та об'єму обстеження.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз сучасного стану наукових уявлень про епідеміологію, біомеханіку та патофізіологію ЛВЧМТ як особливої форми черепно-мозкових ушкоджень.
2. Дослідити особливості клінічного перебігу ПКС з визначенням можливих клінічних варіантів синдрому.
3. Оцінити діагностичні можливості нейропсихологічного тестування в об'єктивізації скарг пацієнтів з ПКС.
4. Визначити клінічні предиктори виявлення когнітивного дефіциту у постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ.
5. Оцінити діагностичну роль ТКДС у комплексній оцінці функціонального стану ЦНС у пацієнтів з ПКС.
6. Дослідити можливості методу КЕЕГ у діагностиці структурно-функціональних порушень ЦНС при ПКС.
7. Визначити діагностичну цінність методу КВП Р300 для об'єктивізації когнітивних порушень, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми.
8. Дослідити вплив віку пацієнтів на показники клініко-інструментальної діагностики когнітивного дефіциту при ПКС та необхідність врахування вікового чинника при обстеженні пацієнтів.

9. Розробити та впровадити клініко-інструментальний комплекс обстеження з метою діагностики та об'єктивізації структурно-функціональних порушень ЦНС при ПКС.

Об'єкт дослідження: посткомоційний синдром після легкої вибухової черепно-мозкової травми.

Предмет дослідження: неврологічна, нейропсихологічна та нейрофізіологічна діагностика посткомоційного синдрому.

Методи дослідження: Загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження згідно з наявними правилами, нейропсихологічне обстеження (опитувальник на базі «Цицерон», Монреальська шкала когнітивної оцінки МоСА, госпітальна шкала тривоги та депресії HADS, шкала астеничного стану ШАС) – з метою встановлення клінічної картини ПКС, що виникає внаслідок ЛВЧМТ; магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку – з метою виключення осередкових уражень речовини головного мозку; нейрофізіологічне дослідження (ультразвукове дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин шії та голови, транскраніальне дуплексне сканування, кількісна електроенцефалографія (КЕЕГ), когнітивні викликані потенціали Р300 (КВП Р300)) – з метою об'єктивізації клінічної картини ПКС; статистичні методи дослідження (програмне забезпечення для проведення обробки цифрових даних та статистичного аналізу) – з метою оцінки достовірності отриманих кількісних показників.

При виконанні дослідження було дотримано принципів біоетики згідно з Гельсінською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицини, українським законодавством. Проведення дослідження було схвалено Комісією з етики та біоетики Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (протокол №1 від 16 січня 2018 р.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційна робота сприяє розв'язанню актуальної науково-прикладної задачі – удосконаленню діагностики ПКС після вибухової ЧМТ.

Підтверджено, що перебіг ЛВЧМТ характеризується можливістю тривалого збереження неврологічного та когнітивного дефіциту.

Встановлено три клінічні варіанти ПКС: з переважанням когнітивних порушень, з переважанням афективних порушень і помірними когнітивними розладами, з помірними та легкими порушеннями когнітивного і афективного спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами. За даними неврологічного та нейропсихологічного досліджень визначено фактори ризику розвитку когнітивних порушень.

Доведено, що зміни біоелектричної активності головного мозку при ПКС (зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах) можуть зберігатися у віддаленому періоді травми. Їх можна враховувати при диференційній діагностиці з функціональними порушеннями, характерними для ПТСР.

Встановлено, що нейрофізіологічна діагностика методом КВП Р300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми. Показано, що на результати дослідження КВП Р300 при ПКС впливає вік потерпілих.

Запропонований комплекс методик нейропсихологічного та нейрофізіологічного досліджень може застосовуватися у подальших наукових дослідженнях з розробки нових методів лікування ПКС та оцінки їх ефективності.

Практичне значення одержаних результатів.

Для поглибленої об'єктивної діагностики ПКС, що виникає у пацієнтів, які зазнали ЛВЧМТ, за результатами дисертаційного дослідження рекомендується

використання комплексного клініко-інструментального обстеження з використанням нейропсихологічного тестування (опитувальник «Цицерон», шкали МоСА, HADS та ШАС) та нейрофізіологічного обстеження (КЕЕГ та КВП Р300).

Запропонований діагностичний комплекс нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень може застосовуватися в складних клінічних випадках, за відсутності документального підтвердження факту ЛВЧМТ, а також для судово-медичної експертизи та експертизи працездатності потерпілих.

Діагностування та об'єктивізація ПКС за допомогою запропонованого діагностичного комплексу обстежень сприятиме призначенню пацієнтам персоналізованих лікувальних та реабілітаційних заходів, спрямованих на збереження й відновлення порушених функцій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу відділу нейрофізіології, відділення нейротравми та відділення функціональної діагностики Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є власним завершеним науковим дослідженням здобувача. Спільно з науковими керівниками – доктором мед. наук, старшим дослідником В.В. Білошицьким та доктором мед. наук, старшим дослідником А.І. Третьяковою – сформульовано тему, мету та завдання дослідження, обговорено результати та висновки. Здобувачем особисто проведено аналіз фахової літератури за темою дослідження та проведено патентно-інформаційний пошук, виконано обробку первинної медичної документації, проаналізовано результати клініко-інструментальних обстежень 115 пацієнтів з ПКС внаслідок ЛВЧМТ. Дисертантом самостійно проведено обробку, узагальнення та підведення підсумків роботи. Розділи дисертації, фахові журнальні публікації та тези доповідей на науковій конференції здобувачем написано й оформлено особисто,

самостійно сформульовано наукові положення, висновки щодо наукової новизни та практичного значення отриманих результатів. Публікації, видані у співавторстві, не містять конфлікту інтересів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження оприлюднено та обговорено на Науково-практичній і освітній конференції “Невідкладна нейрохірургія”, присвяченій 100-річчю з дня народження проф. Г.П. Педаченка (Київ, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, зокрема 4 статті у науковому виданні, включеному до переліку наукових фахових видань України, і 2 тез доповідей на науковій конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з таких розділів: вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота викладена на ... сторінках машинописного тексту, ілюстрована 7 рисунками, містить 11 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 135 посилань.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТКОМОЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія легкої вибухової черепно-мозкової травми

У країнах, які беруть участь у сучасних воєнних конфліктах, на перше місце в структурі поранень військовослужбовців вийшла вибухова ЧМТ [1]. Під час служби в Іраку та Афганістані, де інтенсивність бойових дій була меншою порівняно з нинішньою російсько-українською війною, а регулярним військам західних країн часто протистояли парамілітарні утворення, щонайменше 10–20% персоналу армії США зазнали ЧМТ [2]. Від початку участі американських військових у воєнних діях у 2000 р. до 2014 р. кількість зареєстрованих випадків ЧМТ сягнула близько 320 тис. [4]. За даними Центру оборони та черепно-мозкової травми у ветеранів США, у період з 2000 року до першого кварталу 2016 року вже приблизно 348000 військовослужбовців, які проходили дійсну військову службу, зазнали ЧМТ. Щорічна кількість цих травм зросла з 10958 у 2000 році до пікового значення у 32907 у 2011 році. Згодом річна кількість військових з діагнозом ЧМТ знизилася до 22594 у 2015 році. Переважну більшість цих травм (82%) було класифіковано як легкі за ступенем тяжкості, а причиною цих легких ЧМТ у 80% випадків була дія вибуху [13, 14].

У 2014 фінансовому році 7% ветеранів війни в Іраку та Афганістані, яких спостерігали в системі Управління охорони здоров'я ветеранів США, мали діагноз ЧМТ [15]. Більш докладний скринінг 1 мільйона ветеранів на наявність травм голови у період з 2007 по 2015 рр. виявив ЧМТ у 8,4% з них. Якщо враховувати, що ще 45000 військових уже мали на той час встановлений діагноз легкої ЧМТ, загальне число потерпілих склало 137841 або 13,8% від усієї кількості обстежених [16].

За даними американських дослідників, у структурі всіх поранень, що їх зазнали військовослужбовці під час операцій у цих країнах, пошкодження внаслідок дії вибухових снарядів, наземних мін і реактивних гранат склали 56–78% випадків [3]. Такі зміни в структурі поранень, що були відзначені в ході останніх воєнних кампаній, дають змогу вважати маркерним ушкодженням військовослужбовців у сучасних війнах саме вибухову ЧМТ [1]. Через тривалий характер конфліктів в Афганістані та Іраку та часте використання вибухових пристроїв ворожими комбатантами саме вибухова ЧМТ, зокрема ЛВЧМТ, стала центром значної клінічної та дослідницької уваги [17]. Характерно, що лише близько 2,8% з вибухових травм голови класифікували як тяжкі ушкодження, тоді як у більшості випадків – як легку ЧМТ. Вважається, що загальна кількість випадків є заниженою, оскільки ЛВЧМТ часто залишається недіагностованою і неліквованою через недосконалі інструменти скринінгу, нечіткі діагностичні критерії та відсутність засобів об'єктивізації чи візуалізації пошкодження [5].

Тривожними є повідомлення про часту можливість повторних вибухових травм у військовослужбовців під час несення ними служби. В огляді літератури [10] наводиться випадок 50 значних вибухових травм у військового протягом його 14-річної військової кар'єри в Службі знешкодження вибухонебезпечних предметів Корпусу морської піхоти США. Непоодинокі також повідомлення про групи пацієнтів, у яких середня кількість вибухових травм на одну особу складала 13-14 за період участі в бойових діях [10]. Висока частота повторних ЛВЧМТ підвищує ризик хронічної травматичної енцефалопатії – патології, яка, як вважають, спровокована досвідом багатьох легких ЧМТ у минулому – а також інших деменцій [18].

Лікування й реабілітація військових, що зазнали ЧМТ, лягають значним фінансовим тягарем на суспільство. У 2014 фінансовому році середня вартість медичних послуг для тих поранених, хто мав діагноз ЧМТ, складала в США 15161 доларів, що значно перевищувало вартість лікування тих, хто не мав такого діагнозу (5058 доларів) [15].

Автори досліджень вибухової ЧМТ на матеріалі воєнних кампаній в Іраку та Афганістані доходять наступного висновку. Незважаючи на те, що багато медичних правил і протоколів лікування, які використовуються в цивільному секторі для оцінки та лікування ЧМТ, можна застосувати до допомоги пораненим військовослужбовцям, існує кілька унікальних факторів, характерних для цієї травми у військових і ветеранів. Ці фактори включають отримання поранень в бойових умовах, інші механізми вибухової ЧМТ, наявність супутніх психіатричних розладів та вплив військової культури (применшення значення легких поранень) [17].

Нинішні воєнні дії в Україні, що відбуваються з 2014 року внаслідок російської агресії, характеризуються одночасним застосуванням сучасного особистого захисного обладнання і нових видів зброї, зокрема ствольної і реактивної артилерії, реактивних гранат та мін. Це призвело до зростання кількості потерпілих із вибуховою травмою і необхідності надання їм ефективної допомоги та реабілітації [6]. Повні епідеміологічні показники щодо поширеності ЛВЧМТ та її наслідків буде отримано після завершення війни, проте, якщо взяти до уваги наведені дані закордонних дослідників, стає зрозуміло, що багаторічна реабілітація великої кількості потерпілих буде нагальним завданням української служби охорони здоров'я.

1.2. Патофізіологія легкої вибухової черепно-мозкової травми

Механізми вибухової та «цивільної» ЧМТ відрізняються (тут і далі ми використовуємо непоширене в літературі визначення «цивільна ЧМТ» для означення відмінності ушкоджень, отриманих у небойових умовах від вибухової ЧМТ). Якщо при травмі мирного часу головний мозок страждає внаслідок дії ротаційних та інерційних сил, а також місцевого травматичного впливу, то вибухові пошкодження є результатом хвилі тиску, що передається з відстані через повітря [7]. Згідно з класичним визначенням С.І. Clemedson (1956),

вибухова травма – це біофізичні та патофізіологічні зміни внаслідок впливу безпосередньо вибуху або пов'язаної з ним ударної хвилі [8]. Вибухова травма, маючи клінічні ознаки легкої ЧМТ, може супроводжуватися значними морфологічними змінами (набряк мозку, нейрозапалення, вазоспазм, дифузне аксональне ушкодження та загибель нейронів, вторинний астрогліоз). На клітинному рівні вибухова травма мозку характеризується множинними гетерогенними порушеннями, зокрема збільшенням вмісту білка-попередника β -амілоїду, підвищеною експресією протоонкогенів c-Myc, c-Fos і c-Jun, збільшенням синтезу оксиду азоту з розвитком оксидативного стресу, порушенням аксонального транспорту та підвищенням рівня біомаркерів ЧМТ – нейрон-специфічної енолази (NSE), убіквітинової С-термінальної гідролази (UCH-L1) та гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) [1].

Вибухова ЧМТ є особливою формою травматичного ушкодження, яке виникає внаслідок прямого чи непрямого впливу вибуху, переважно в бойових ситуаціях. Травма, спричинена надлишковим вибуховим тиском, є результатом вибуху, який характеризується різким вивільненням енергії за такий короткий проміжок часу в невеликому об'ємі, що створює нелінійну хвилю удару та тиску. «Ударна хвиля», що утворюється в результаті вибуху, складається з фронту високого тиску, який швидко (субмілісекунди–мілісекунди) стискає навколишнє повітря з наступним різким падінням тиску, часто до рівнів нижче атмосферного (негативний тиск) перед поверненням до тиску навколишнього середовища. Зона негативного тиску згодом швидко розширюється та заміщується відповідним об'ємом повітря. Опісля це зміщення повітря створює «вибуховий вітер» (“blast wind”) – посилений потік перегрітого повітря, який являє собою дуже великий об'єм газу, що може відкинути тіло жертви на інші предмети. Вибуховий вітер разом з ударною хвилею є основними компонентами «вибухової хвилі». Вибухові хвилі складаються з ударного фронту (ударної хвилі), за яким слідує вибуховий вітер. Вибухові хвилі впливають на комплекс

«голова-мозок», при чому тяжкість вибухової ЧМТ залежить від величини та тривалості циклу тиску [1, 19, 20].

З точки зору фізики, пошкодження тканин первинним впливом вибуху реалізується через такі ефекти, як розщеплення (spallation), імплізія («implosion» – «вибух усередину»), інерційні ефекти та кавітація. Розщеплення відбувається, коли ударна хвиля переходить від щільного до менш щільного матеріалу, спричиняючи фрагментацію більш щільного матеріалу на менш щільний. Відносно простим прикладом є вибух під водою, внаслідок якого більш щільна вода розбризкується у менш щільне повітря. Кавітація та імплізія є пов'язаними явищами, які виникають, коли фаза негативного тиску змушує розчинені гази утворювати бульбашки в рідинах. Ці бульбашки стискаються негативним тиском (імплізія), а потім вибухово розширюються, коли фаза негативного тиску минає. Розщеплення, кавітація та імплізія можуть сприяти первинному пошкодженню легень, спричиненому вибухом. Інерційні сили виникають на межі тканин з різною щільністю, коли тиск вибуху прискорює матеріали різної щільності з різною швидкістю, створюючи тим самим сили зсуву [21–23]. На експериментальних моделях показано, що кавітація може сприяти вторинному ушкодженню тканин під впливом вибуху, зокрема, кавітація цереброспінальної рідини може відбуватися за таких тиску та тривалості впливу, які спостерігаються під час реальних подій вибуху [22, 24].

Центр з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention) визначає 4 типи травм, спричинених впливом вибуху. Ці ушкодження включають: 1) первинні ушкодження від початкової хвилі надлишкового вибухового тиску на поверхні тіла (первинний вибух), 2) вторинні проникні або тупі ушкодження від уламків і снарядних осколків, 3) третинні ушкодження, які отримує людина, яку відкидає вибуховий вітер, 4) четвертинні ушкодження, що включають усі пов'язані з вибухом травми, захворювання або хвороби, які не спричинені первинними, вторинними чи третинними механізмами, а також загострення або ускладнення наявних захворювань [25].

Хоча ушкодження від вибуху зазвичай можуть бути поєднаними та комбінованими, у нашій роботі розглядається виключно ЛВЧМТ, що є наслідком ударної хвилі.

Досліджень, у яких повідомляється про хронічні патологоанатомічні зміни при вибуховій ЧМТ, є надзвичайно мало. Їхні результати підсумовані в огляді літератури [26], автори якого зазначають, що подібні повідомлення почали з'являтися щойно 2011 року. Зокрема, у мозковій речовині колишнього морського піхотинця було виявлено нейрофібрилярні клубки та патологію тау-білків, подібно до картини, що спостерігається при хронічній травматичній енцефалопатії. Такі ж зміни було виявлено при аутопсії в чотирьох військових ветеранів, які зазнали впливу вибуху. У іншій серії патогістологічних досліджень (5 військовослужбовців, що постраждали від вибуху, четверо з яких мали час виживання понад 2 місяці після впливу вибуху) було описано патологію аксонів. Ще у п'яти випадках хронічної вибухової ЧМТ (виживаність понад 6 місяців після травми) автори описали помітну астрогліальну патологію (астрогліоз), що відображало наявність реактивного гліозу, а також патологію білку тау у двох із п'яти цих випадків пізнього виживання. Автори огляду відзначають, що на додаток до обмежених досліджень на людях, які розглядають як гострі, так і хронічні патологічні наслідки в головному мозку, існує велика кількість моделей на тваринах, які, проте, мають певні обмеження щодо точного відтворення патофізіологічних механізмів і патологічних особливостей вибухової ЧМТ, що спостерігаються у людей.

Вибухова хвиля може впливати на головний мозок у кілька способів. По-перше, кінетична енергія, проходячи через череп, може безпосередньо викликати прискорення або обертання мозку, викликаючи дифузне пошкодження аксонів з подальшим вторинним аксональним пошкодженням. Незважаючи на те, що ці типи ушкоджень можуть спочатку виглядати схожими на невибухову «цивільну» ЧМТ, останні дані свідчать про те, що тип пошкодження аксона, викликаного вибухом, є унікальним для вибухової ЧМТ.

Дослідження головного мозку військовослужбовців після вибухової травми за допомогою дифузійної тензорної МРТ продемонструвало, що пошкодження аксонів при вибуховій ЧМТ є більш поширеним і просторово варіабельним порівняно з невибуховою «цивільною» травмою. Воно охоплює, зокрема, такі ділянки мозку, як верхні відділи *corona radiata* лобової кори, мозочок і зорові тракти [27, 28]. Це знайшло також підтвердження у результатах досліджень на моделях вибухової ЧМТ у щурів, які показали, що ротаційна травма головного мозку (аналог «цивільної») викликає інші поведінкові розлади порівняно з нейротравмою, спричиненою вибухом [29]. Це дає змогу розглядати індуковане вибуховою хвилею аксональне пошкодження як окремий тип дифузного аксонального пошкодження. На користь цього свідчить також більш виразна, порівняно з невибуховою ЧМТ, запальна відповідь, яка включає підвищену експресію прозапальних цитокінів і реакцію нейроглії [30, 31]. Також, після вибухової ЧМТ у щурів є більш поширеними набряк мозку і вазоспазм внаслідок первинного звуження артерій і зниження цілісності судинної стінки, що також сприяє подальшому вторинному пошкодженню мозкової тканини [32].

На думку Dixon K.J. (2017), крім прямого впливу вибухової хвилі на мозкову тканину, вибухова хвиля може також діяти опосередковано через 2 можливі механізми. По-перше, вибух може спричинити стиснення та подальше розширення газовмісних відділів у мозку, що призводить до пошкодження навколишніх тканин. По-друге, вибухова хвиля також може спричинити ударні хвилі в крові чи спинномозковій рідині, що надходять до мозку протягом кількох секунд. Ця ударна хвиля може призвести до прискорення елементів тканини зі стану спокою до швидкості, яка залежить від щільності середовища, що згодом може спричинити деформацію та пошкодження ураженої мозкової речовини [33]. Вважається, що ці непрямі ефекти вибуху можуть бути викликані як передачею енергії вибуху через кровоносні судини грудної та черевної порожнини, так і брадикардією, опосередкованою блукаючим нервом, артеріальною гіпотензією та, можливо, церебральною гіперперфузією [34].

Описані ефекти вибухової хвилі на ЦНС знайшли підтвердження в експериментальних дослідженнях. Після одноразового впливу сублетального вибуху з надмірним тиском ударної хвилі 48,9–77,3 кПа у відкритому просторі (модель ЛВЧМТ) у головному мозку щурів на 1-й день після травми виявляли «потемнілі» та зморщені нейрони кори та спазмовані судини. Спостерігалися ознаки апоптозу олігодендроцитів та астроцитів (TUNEL-позитивне фарбування) білої речовини, гострого пошкодження аксонів (підвищена імунореактивність білка-попередника амілоїду) без змін активності макрофагів/мікроглії. Ознаки відновлення відзначали на 4-й і 7-й дні після вибуху, що вказувало на легкий характер клітинного пошкодження та змін білої речовини [35].

Описаним подіям можуть сприяти кілька анатомо-фізіологічних передумов. Однією з них є поширення вибухової хвилі безпосередньо через череп або пазухи [36]. З іншого боку, було відзначено, що непряма дія вибухової хвилі обумовлює стиснення живота та грудної клітки, що передає кінетичну енергію біологічним рідинам тіла. Цей ефект генерує коливальні хвилі від крові до головного мозку, віддаленого від місця найбільшого прикладання енергії вибуху. У свою чергу, ця передача кінетичної енергії спричиняє функціональні та морфологічні зміни в структурах головного мозку, які представляють собою чітку комплексну особливість травми головного мозку, спричиненої вибухом, якої немає при інших відомих формах ЧМТ. Складний механізм вибухового ураження включає також наслідки первинного вибухового впливу на вегетативну нервову систему [1]. В експерименті на мишах оцінювався вплив ЛВЧМТ (надмірний тиск вибухової хвилі в «ударній трубі» складав 68, 103 і 183 кПа) на паренхіматозні органи та головний мозок. Основними ушкодженнями позамозкових органів були крововиливи в легенях, геморагічні інфаркти печінки, селезінки та нирок. Виявлене мультифокальне аксональне пошкодження в мозочку, кортикоспинальній системі та зоровому тракті супроводжувалося тривалими поведінковими та руховими розладами, такими як

порушення соціалізації, просторової пам'яті та координації рухів. Примітно, що захист тулуба зменшував аксональне пошкодження і явища поведінкового дефіциту [37]. В іншому дослідженні ЛВЧМТ моделювалася в щурів також за допомогою «ударної труби» (надмірний тиск ударної хвилі становив 126 та 147 кПа). Грудну клітку та частину живота тварин було захищено за допомогою кевларового жилету. Кевларовий жилет зменшив смертність від вибуху, а також поширеність дегенерації аксонів у головному мозку й виразність неврологічних і поведінкових розладів [38].

У зв'язку з вищезазначеним набуває поширення теорія, що торако-абдомінальна судинна/гідродинамічна передача вибухових хвиль може бути основною причиною вибухової ЧМТ. Деякі пацієнти, які зазнали вибухової травми, мають ознаки ЧМТ за відсутності прямого травматичного впливу на голову [23]. Ця теорія знаходить експериментальне підтвердження. Автори дослідження [39] вивчали вплив вибухової хвилі на щурів у спеціальному пристрої (ударній трубі), де створювався обмежений вплив на тулуб надлишкового тиску 70 і 130 кПа з оцінкою тиску в сонній артерії та головному мозку. Дослідники відзначили, що енергія вибухової хвилі, прикладена до тулуба, викликає збільшення пікової масової швидкості потоку до 255% в базальних відділах мозку та збільшення напруги зсуву судинної стінки до 289% у церебральних судинах. Автори підсумовують, що непрямий механізм вибухової травми викликає раптовий і масивний потік крові, який швидко поширюється від тулуба через шию до церебральної судинної системи. Цей приплив крові спричиняє значне збільшення напруги зсуву стінки в судинній мережі головного мозку, що може призвести до функціональних і структурних змін церебральних вен та артерій, що в кінцевому підсумку призводить до патології судин [39]. Зазначається, що підвищення церебрального судинного тиску внаслідок торакоабдомінального стиснення порушує цілісність гематоенцефалічного бар'єру, що призводить до пошкодження дрібних церебральних судин. Як зазначалося вище, викликане вибухом пошкодження

заповнених повітрям органів, таких як легені, може створити повітряну емболію через механізм розщеплення (spallation). Емболи можуть потрапити до мозкових судин, можливим наслідком чого можуть стати церебральна ішемія та інфаркт. Крім того, вплив вибухового тиску може призводити до структурних змін артерій унаслідок спричиненого вибухом вазоспазму [23, 40–42].

Подальші експериментальні дослідження [43] мають порівняти тяжкість вибухової ЧМТ при застосуванні двох спеціальних захисних пристроїв: перший пристрій («залізні легені») дозволяє вибуховим хвилям впливати лише на голову тварини, а інший — на грудну клітку і черевну частину тіла. Подібні експерименти покликані пояснити й обґрунтувати наявне клінічне спостереження, що посилений захист грудної клітки за допомогою балістичних захисних бронежилетів, ймовірно, відіграє важливу роль у зменшенні тяжкості вибухової ЧМТ, запобігаючи травмам легень при інтенсивності вибуху, яка може спричинити ЧМТ [44]. Проте, зазначається [10], що в реальних бойових умовах воєн в Іраку та Афганістані наявні захисні бронежилети й шоломи не забезпечили захисту від закритої вибухової ЧМТ.

Таким чином, наведені літературні дані переконливо засвідчують, що біомеханіка й патофізіологія нейротравми внаслідок вибухових ушкоджень суттєво відрізняється від механізмів інших типів ушкоджень, отриманих у мирний час, або бойових проникних балістичних поранень.

1.3. Посткомоційний синдром: клініка, діагностика, диференційна діагностика

Вибухова хвиля може спричинити легку, середню або важку ЧМТ. Клінічні ознаки ЛВЧМТ є варіабельними: головний біль, втомлюваність, шум у вухах (tinnitus), дратівливість, нейропсихіатричні та когнітивні розлади. Багато поранених військовослужбовців, які зазнали ЛВЧМТ під час воєнних дій в Афганістані та Іраку, мають розлади вищої нервової діяльності та поведінки, що

характеризуються порушенням пам'яті та когнітивних функцій (порушення концентрації уваги, уповільнення розумової діяльності, зміни мовлення), дратівливістю, тривогою та втомлюваністю. Одночасно спостерігаються емоційні зміни, такі як лабільність настрою, тривожність, депресія та зміни особистості [10, 45].

Повне одужання після ЛВЧМТ може відбутися протягом декількох днів або тижнів, але багато симптомів може зберігатися більш тривалий час. На відміну від поранених, які постраждали від помірної та важкої ЧМТ, пацієнти з діагнозом ЛВЧМТ не мають видимих структурних пошкоджень і перебувають у свідомості з типовими симптомами, що включають головний біль, сплутаність, запаморочення, погіршення пам'яті та зміни поведінки. Зазначені розлади можуть зберігатися протягом тривалого часу після травми або навіть постійно, що призводить до серйозних функціональних порушень. Тривалий характер когнітивного дефіциту може бути пов'язаний з тим, що вибухова ЧМТ збільшує ризик віддаленого розвитку нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і хронічна травматична енцефалопатія [9, 10, 46, 47].

Пацієнти з кількома ЛВЧМТ в анамнезі можуть відчувати більш серйозну та стійку симптоматику. Вибухова травма голови легкого ступеня тяжкості може спричинити негайне, а іноді й тривале пошкодження та дисфункцію клітин головного мозку, розтягнення й пошкодження аксонів та зміни нейронної пластичності. Таким чином, ЛВЧМТ може стати не «подією», а «процесом» захворювання головного мозку, який підтримується вторинними молекулярними ушкодженнями, що включають нейрозапалення, окисне пошкодження, ексайтотоксичність та інші механізми [46, 48]. Неправильним є вважати симптоматику наслідків ЛВЧМТ «функціональною» через незначну кількість аномальних змін, що їх виявляють нейровізуальні дослідження. В основі симптоматики лежать як структурні, так і функціональні ушкодження різного ступеня, які не залежать від типу чи тяжкості ушкодження. Ці зміни є непомітними при рутинних методах візуалізації за допомогою КТ або МРТ [49].

Можливість тривалого збереження неврологічного та когнітивного дефіциту після легкої ЧМТ стала підставою для виділення окремої нозологічної одиниці – «посткомоційного синдрому» (ПКС, англ. postconcussion syndrome). Згідно з діагностичними критеріями ПКС виникає внаслідок травми голови, що є достатньо тяжкою, щоб спричинити втрату свідомості, та характеризується принаймні трьома з таких ознак: 1) скарги на неприємні відчуття (запаморочення, загальне нездужання та надмірна втома або непереносимість шуму) та головний біль, 2) емоційні зміни (драгівливість, емоційна лабільність або певний ступінь депресії та/або тривожності), 3) суб'єктивні скарги на труднощі з концентрацією уваги та виконання розумових завдань, а також на проблеми з пам'яттю без чітких об'єктивних доказів, 4) безсоння, 5) знижена толерантність до алкоголю, 6) стурбованість зазначеними симптомами і страх стійкого пошкодження мозку аж до іпохондрії та прийняття ролі хворого [11].

Згідно з даними Renga V. (2021) [49] клінічні симптоми ПКС можна згрупувати в 5 категорій:

1) Когнітивні розлади: дефіцит пам'яті, труднощі з увагою та концентрацією, труднощі з мовленням, розлади виконавчих функцій, розлади дрібної моторики;

2) Психологічні розлади: депресія, тривога, драгівливість і зміни особистості, втомлюваність, дереалізація;

3) Соматосенсорна та вестибулокохлеарна дисфункція: головні болі, нудота і блювання, чутливість до світла та звуку, гіпералгезія, шум у вухах;

4) Зорові симптоми та окорухова дисфункція: світлочутливість, розмитий зір, труднощі конвергенції, двоїння, синдром Горнера;

5) Вегетативні симптоми: коливання частоти серцевих скорочень і артеріального тиску; розлади потовиділення та зіничні аномалії, порушення терморегуляції, статева дисфункція, розлади сну з його низькою ефективністю.

Патофізіологічні механізми, що визначають відстрочене виникнення та тривале збереження симптомів ПКС, розглянуто в кількох оглядах літератури [1,

11, 48, 49–51]. Першопричиною патологічних змін, як зазначалося вище, є пошкодження аксонів нейронів і дрібних кровоносних судин, відоме як дифузне аксональне пошкодження з описаними вище відомими молекулярними наслідками. Дифузне аксональне пошкодження при легкій ЧМТ зазвичай охоплює лобові та лобово-скроневі відділи головного мозку. Найбільш значущим наслідком є порушення функціональних мереж мозку. У головному мозку понад 100 мільярдів нейронів, які з'єднані між собою трильйонами сполучень. Дослідження (функціональна МРТ з послідовністю BOLD, позитронно-емісійна томографія, дослідження спінового маркування артерій ASL) демонструють порушення цих функціональних мереж після легкої ЧМТ. Ці зміни не є миттєвими і відбуваються протягом тривалого часу після травми. За даними функціональної спектроскопії ближнього інфрачервоного діапазону нейроваскулярні зв'язки стають неефективними навіть при нормальному або підвищеному церебральному кровотоці (ЦКК), що вказує на функціональну невідповідність кровотоку метаболічним потребам нервових клітин. Проте, у розвиток ПКС, крім внутрішньочерепних пошкоджень, може також робити внесок хлестова травма шийних корінців, вестибулярного апарату та мускулатури шиї, що спричиняє екстракраніальні ефекти. Ці екстракраніальні ефекти призводять до головного болю, запаморочення, проблем із зором і рівновагою. Внутрішньочерепні, екстракраніальні та функціональні компоненти патогенезу ПКС не виключають один одного, часто переплітаються і їх важко виокремити. Їхнє поєднання формує клінічну картину ПКС та її індивідуальні особливості.

Головний біль виникає внаслідок активації тригеміноталамічної системи. Активація трійчастого нерва починається зі стимуляції шкіри ротолицевої ділянки або шийних м'язів. Хлестові травми можуть активувати цей процес через механізми конвергенції чутливих аферентів у тригеміноцервікальному ядрі. Зокрема, стимуляція великих потиличних нервів (походять із шийних

корінців) підвищує збудливість ноцицептивних аферентів твердої мозкової оболони, запускаючи тригемінальну больову систему [49–51].

Вестибулярна система підтримує стабілізацію шиї та тулуба за допомогою присінково-горбкових та присінково-спінальних рефлексів. Вестибулярні стовбурові та периферичні порушення спричиняють порушення тону м'язів шиї та механізмів рівноваги хребта. Зміни присінково-очного рефлексу можуть погіршити стабілізацію зорової цілі, що призводить до розмитості зору. Шийно-присінкова дисфункція лежить в основі більшості симптомів, пов'язаних із ПКС. Шийні пропріорецептори синхронізуються з присінково-очними та оптокінетичними рефlekсами, щоб підтримувати фіксацію погляду на зоровій цілі під час рухів голови. Напруження м'язів шиї через подразнення шийних корінців обмежує об'єм активних рухів шиї та механізми конвергенції, що призводить до двоїння в очах, запаморочення та порушення рівноваги [49, 50].

При ПКС відбувається також дисфункція вищих центрів вегетативної регуляції головного мозку та периферичної вегетативної системи. Симпатична іннервація голови та шиї відбувається від верхнього, середнього та нижнього шийних гангліїв. Зірчастий ганглії віддає гілки до серця і кровоносних судин голови. Вплив на них може спричинити порушення судинної регуляції, що призведе до тахікардії та коливань артеріального тиску. Крім того, порушення центральної вегетативної регуляції також призводить до змін частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Іпсилатеральний частковий синдром Горнера є типовою ознакою травм шиї. З іншого боку, симпатична гіперактивність також може виникнути, що призводить до мідріазу, почервоніння обличчя та підвищеного потовиділення [49].

Характерною особливістю ЛВЧМТ, яка спостерігається під час останніх воєнних кампаній, є одночасна наявність у потерпілих ПКС і ПТСР. Більше ніж третина американських ветеранів останніх воєн, у яких було діагностовано ПКС внаслідок ЛВЧМТ, також мають ПТСР або депресію [2, 52].

Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, п'яте видання (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.), описує ПТСР як психіатричний розлад, що виникає внаслідок прямого чи непрямого впливу подій життя, які можуть призвести до серйозних травм, сексуального насильства або смерті. ПТСР складається з чотирьох кластерів симптомів: (1) різноманітні феномени повторного переживання, які включають нав'язливі та мимовільні думки чи образи, тривожні сновидіння, дисоціативні реакції, такі як спогади (тобто спогад про травматичну подію, ніби вона мала місце та може включати переживання через п'ять органів чуття), а також надмірні емоційні та фізіологічні реакції на зовнішні навколишні або внутрішні психічні сигнали, пов'язані з травматичним переживанням; (2) уникання нагадувань про травматичні події, внутрішніх (наприклад, думок або спогадів) або зовнішніх (наприклад, місць, розмов, фільмів та телепередач), у результаті чого індивід стає ізольованим від інших осіб; (3) когнітивні спотворення, дефіцит пам'яті (тобто нездатність запам'ятати аспекти травматичного досвіду) та негативні емоційні стани, унаслідок яких люди, що страждають на ПТСР, зазвичай бояться, зляться, відчують провину або сором, мають негативні переконання та очікування щодо себе (наприклад, низьку самооцінку, самозвинувачення, відчуття скорої смерті) або світу (наприклад, що нікому не можна довіряти, і ніхто не є в безпеці), зменшені інтереси, відсторонені почуття до інших і труднощі з переживанням позитивних емоцій; (4) підвищене збудження та реактивність центральної та вегетативної нервової системи, що має вигляд дратівливості, вербальних та/або фізичних спалахів гніву, безрозсудної та/або саморуйнівної поведінки, підвищеної пильності та перебільшеного страху, поганої концентрації та безсоння [53]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що ПТСР є поширеною проблемою у ветеранів бойових дій. Від 4% до 33% військових, які проходили службу в Іраку та/або Афганістані, мають цей розлад у теперішній час та протягом життя [54]. Дослідження, проведене серед чинних військовослужбовців Великобританії, показало, що 21,9% з них повідомляють

про симптоми психічних розладів, у 6,2% ймовірним є ПТСР, а 10,0% зловживають алкоголем [55]. За іншими даними, якщо рівень ймовірного ПТСР серед чинних британських військовослужбовців становив 4,8%, то у колишніх військових, які брали участь у бойових діях, поширеність розладу сягала 17% [56]. Більша залученість до бойових дій призводить до більш серйозних симптомів ПТСР, що перешкоджає реінтеграції до цивільного життя та погіршує сімейні стосунки [57, 58].

Як ми бачимо, симптомокомплекси ПКС і ПТСР в значній мірі є схожими й можуть «перекривати» одне одного в конкретного індивідуума. У пацієнтів з ПКС імовірність супутнього ПТСР є високою через велику поширеність останнього в учасників бойових дій. Наявність ПТСР значно ускладнює діагностику ПКС через схожість клінічних проявів. Однак ЧМТ – це органічне ушкодження нервової тканини, тоді як ПТСР є психологічною реакцією на стресор і не супроводжується структурними змінами. Ця відмінність зумовлює різні підходи до лікування цих станів. Якщо терапія ПТСР передбачає переважно нормалізацію реакції на стрес за допомогою психологічної і фармакологічної корекції, то лікування ЧМТ має враховувати структурні та молекулярно-біологічні зміни, аби запобігти їх впливу на виразність і тривалість неврологічного дефіциту [4, 12].

Діагностика ПКС після ЛВЧМТ також може бути складною з інших причин. Зокрема, клініцистам може бути важко оцінити справжню тяжкість ЧМТ через обмежену інформацію про обставини травми, яка може спиратися на суб'єктивну оцінку травмованою особою через місяці або роки після події (подій). Крім того, відсутність деяких об'єктивних характеристик обставин травми може ускладнити точність «самооцінки вибуху», яка включає такі характеристики як відстань до вибуху, тяжкість струсу мозку, які часто недоступні в первинній медичній документації. Таким чином, відсутність достовірної інформації щодо характеристик травми ускладнює визначення курсу когнітивного відновлення та реабілітації. Як правило, наявність і виразність

ПКС зазвичай визначається на основі поточного стану нейропсихологічних і когнітивних функцій за результатами оцінки спеціальними скринінговими шкалами, які не обов'язково є специфічними для ЧМТ та можуть відображати рівень супутніх ПТСР або депресії [1, 59].

Таким чином, важливим завданням є поліпшення діагностики ПКС, що настає внаслідок ЛВЧМТ, за допомогою уточнення об'єктивних критеріїв структурно-функціональних розладів центральної нервової системи. Це поліпшить прогноз перебігу ЛВЧМТ у поранених і сприятиме уточненню програми лікування, зокрема персоналізованого, спрямованого на запобігання розвитку стійкого неврологічного дефіциту. Більш докладно на питаннях діагностики ПКС після ЛВЧМТ ми зупинимося у наступних розділах дисертації, присвячених вивченню діагностичних можливостей неврологічного обстеження та нейропсихологічного тестування поранених, нейрофізіологічного дослідження, зокрема методами КЕЕГ та КВП Р300.

1.4. Лікування посткомоційного синдрому, що виникає внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми

Лікування ПКС в значній мірі відрізняється від терапевтичних заходів у гострій та підгострій фазах легкої ЧМТ. Замість дотримання спокою та відпочинку, фокус уваги лікарів зосереджується на покращенні загального функціонування, активізації повсякденної активності та повернення до звичного життя. Це виконується поступово, з підтримкою пацієнта/ки його/її оточенням. Коли клініцист має чітке розуміння клінічної картини, доцільно звернути увагу на 1 або 2 найбільш проблематичні симптоми, інші симптоми часто також регресують у процесі лікування. До профільних фахівців слід скеровувати пацієнтів із постійним запамороченням, проблемами рівноваги або постійними скаргами на зір. Периферичну вестибулярну дисфункцію слід спочатку лікувати спеціалізованою фізіотерапією. Мігренозне запаморочення можна лікувати за

допомогою засобів превентивної терапії мігрени. Недостатність конвергенції та стійка дисфункція читання можуть реагувати на окорухову нейрореабілітацію. Найпоширенішими проблемами, однак, зазвичай є порушення сну, головні болі, а також розлади когнітивних функцій і настрою [51].

Відпочинок і сон. За даними полісомнографії, зміни сну при ПКС характеризуються нижчою ефективністю сну, більшою тривалістю пробудження та більшою кількістю нічних пробуджень. Їх розвиток корелює з наявністю змін на МРТ, психологічними розладами (особливо тривогою), а також зниженою продукцією мелатоніну [60, 61]. Якісний сон і відпочинок мають першочергове значення для профілактики та лікування ПКС. Відпочинок включає як фізичний, так і когнітивний відпочинок, тривалий відпочинок не рекомендується. Рутинні щоденні дії необхідні для підтримки основного функціонування. Тривалість відпочинку залежить від людини. Для активної людини може бути неприродним припинити будь-яку діяльність. У таких ситуаціях було б корисно підтримувати активність у повсякденному житті. При цьому слід враховувати індивідуальні особливості, обумовлені віком, фізичними та психологічними факторами. Мозок також відновлюється за умови достатнього сну. Важливе значення має якість сну та відпочинку, оскільки більш глибокі стадії сну сприяють реорганізації нейронних зв'язків. Прокидатися бадьорим є ознакою хорошої якості сну. Якість сну часто порушується у пацієнтів із ПКС. Допоміжні засоби для сну, такі як мелатонін, музика для сну або білий шум, можуть бути корисними. Такі ліки, як циклобензаприн, забезпечують подвійний ефект: розслаблюють м'язи та покращують сон. Пацієнтам із ПКС дуже важливо встановити регулярний графік сну, оскільки це може допомогти стабілізувати порушені циркадні ритми [49, 51]. Для корекції порушень сну можна використовувати амітриптилін, який також може бути корисним при головних болях, короткі курси небензодіазепінових снодійних засобів (зопіклон) та когнітивно-поведінкову терапію [51].

Фізична терапія. Помічено, що обмеження фізичної активності після легкої ЧМТ призводить до затримки одужання та більшої виразності симптомів,

що належать до спектру ПКС [62]. Також відзначається, що тривала відсутність фізичної активності може призвести до подальшого розвитку вторинних симптомів, таких як депресія, тривога та втомлюваність [63]. Натомість раннє, а не відстрочене впровадження помірних фізичних вправ, як виявилось, покращує клінічну картину в пацієнтів з ПКС [64]. Було продемонстровано покращення у пацієнтів, які отримували фізичну терапію, порівняно з тими, хто її не отримував [50]. У дослідженні [63] до програми лікування ПКС включали фізичну терапію у вигляді бігу підтюпцем, їзди на велосипеді, процедур репозиції або мобілізації суглобів і м'яких тканин, а також методики вестибулярної/окорухової реабілітації. Фізична терапія сприяла більш виразному регресові посттравматичної симптоматики. Автори дослідження зазначають, що відсутність спонтанного одужання після легкої ЧМТ може бути обумовлена, зокрема, і супутніми травмами хребта та інших частин тіла, спричиненими впливом травмувальної фізичної сили, на що потерпілі не зважають.

Основою терапії ПКС є фізична терапія вестибулярного апарату та шиї. Вестибулярна терапія включає вправи для тренування вестибулярного апарату за допомогою окорухових вправ, вправ для голови та тулуба, спрямованих на покращення рівноваги та зору. Зорова та окорухова терапія може допомогти відновити плавні рухи очних яблук для слідкування за ціллю та її фіксації. Нормальний об'єм рухів шиї важливий для рефлексів рівноваги, які запобігають падінням. У більшості пацієнтів із ПКС спостерігаються деякі компоненти цервікогенного запаморочення та порушення рівноваги. Фізична терапія шиї повинна бути частиною реабілітаційної терапії ПКС. Разом з нею корисними є мануальна терапія та розслаблення м'язів шиї за допомогою вправ, масажу, теплих компресів і місцевих аплікацій. Важку вестибулярну дисфункцію, особливо в гострій фазі, може бути важко лікувати через запаморочення та нудоту. У цих випадках можна розглянути використання вестибулярних седативних засобів, таких як бензодіазепіни, флунаризин або бетагістин. Такі ліки, як габапентин і амітриптилін, також можуть допомогти зменшити явища

сенситизації, а циклобензаприн допомагає розслабити м'язи. Усі ці лікарські засоби мають також седативний ефект [49].

Поведінкові засоби. Відновлення передбачає повторне навчання колишнім навичкам. Встановлення розпорядку повсякденної діяльності є найважливішою модифікацією поведінки, щоб повернути мозок до нормального стану. Регулярний час пробудження та сну може допомогти налаштувати мозок на дотримання режиму. Увечері слід уникати стимуляторів, таких як кофеїн. Завжди слід уникати вживання алкоголю та засобів, що пригнічують ЦНС. Важливо уникати громадських зібрань, спілкування в соціальних мережах, гучних звуків і рок-музики. Необхідно скоротити час перед екраном, будь то телевізор, комп'ютер або телефон. Корисними є прогулянки на природі на світанку чи заході сонця в спокійній обстановці. Заохочується ніжна інструментальна музика та легке читання з паперу чи книжок [49].

Гіпербарична оксигенація. Цей метод передбачає розташування пацієнта в камері, в якій повільно підвищується тиск чистого кисню до значень, що в 1,5–3 рази перевищують нормальний тиск повітря. Механізм дії методу полягає в стимулюванні ангіогенезу, що дає змогу потенційно збільшити мозкову перфузію. Більше постачання крові до ділянок мозку, які стали ішемічними або гіпоксичними через пошкодження кровоносних судин, потенційно може прискорити процес відновлення. Дослідження, яке оцінювало нейротерапевтичний ефект гіпербаричної оксигенації при ПКС за допомогою візуалізації перфузії мозку та клінічної оцінки когнітивних функцій, показало позитивні результати. У пацієнтів значно покращилися когнітивні функції, такі як обробка інформації, її швидкість та обробка візуальних просторових даних. Крім того, у ділянках мозку, які відповідають за зорові, сенсорно-моторні функції, пам'ять і увагу збільшилися мозковий кровообіг і церебральний об'єм крові [65].

Фармакотерапія. Лікування головного болю. Зазвичай лікування больових синдромів, зокрема головного болю, починається з призначення протизапальних

і знеболювальних препаратів, таких як аспірин, ібупрофен і ацетамінофен. Через схожість посттравматичного головного болю з мігренню часто призначають засоби лікування мігрені, наприклад, триптани. Проте, часте споживання великої кількості ліків піддає пацієнтів ризику розвитку головного болю внаслідок надмірного вживання ліків (*medication overuse headache*). Щоб запобігти розвитку цього стану рекомендована превентивна терапія із застосуванням антидепресантів, бета-блокаторів, протисудомних засобів та ліків від невропатичного болю. Ефективними можуть бути більш інвазивні процедури, такі як ботулінотерапія та блокади. Ботулінотерапія є ефективним засобом лікування, оскільки це єдина схвалена FDA терапія хронічної мігрені. Вважається, що як нервово-м'язовий блокатор ботулотоксин типу А пригнічує периферичний процес передачі сигналів у центральну нервову систему, запобігаючи центральній сенситизації та, отже, зменшуючи відчуття болю як при мігрені, так і при посттравматичному головному болю. Поширеною причиною головних болів при ПКС є подразнення шийних корінців. Подразнення потиличних нервів унаслідок хлистової травми часто призводить до нападів мігрені, запаморочення та спазму шиї. Блокада потиличних нервів може допомогти розірвати ланцюг головного болю між шийними корінцями та спинномозковим ядром трійчастого нерва [49, 50, 66, 67].

Антидепресанти - це ліки, які найчастіше призначають для симптоматичного лікування ПКС. Пацієнти з депресією мають дефіцит мозкових моноамінергічних медіаторів, включаючи норадреналін, серотонін та/або дофамін. Баланс і рівні цих нейромедіаторів відіграють вирішальну роль у багатьох поведінкових симптомах, таких як настрої, втома та психомоторне збудження. Так само, етіологія коморбідної депресії у пацієнтів з ПКС пов'язана з хімічним дисбалансом цих нейромедіаторів у мозку після травми. Найбільш широкого застосування при ПКС набули деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС). Результативної корекції посттравматичної депресії та тривоги вдалося досягнути при призначенні сертраліну в добовій дозі

25-100 мг та флуоксетину в добовій дозі 20-60 мг [50]. Потенційним ефективним засобом лікування симптоматики ПКС є канабіноїди [68].

Когнітивна реабілітація. Когнітивна реабілітація починається з базової оцінки за допомогою панелі тестів, таких як Монреальська шкала когнітивної оцінки (МОСА). Якщо є хронічні стійкі когнітивні проблеми з симптомами, подібними до синдрому дефіциту уваги та гіперактивності можна спробувати стимулятори ЦНС, такі як метилфенідат. Однак його слід уникати там, де існує ймовірність звикання, ризик судом, а також у пацієнтів із проблемами сну. Донеpezил випробували при проблемах з короткочасною пам'яттю, пов'язаних із ПКС. Проблеми зі сном у денний час можна вирішити за допомогою модафінілу. Когнітивно-поведінкова терапія корисна при розладах настрою, пов'язаних з ПКС. Дихальні та медитаційні вправи допомагають покращити вегетативну регуляцію та посилити увагу як якір, навколо якого може відбуватися процес відновлення [49].

Таким чином, арсенал лікування ПКС включає широке коло різноманітних нефармакологічних і фармакологічних засобів. Вибір методів лікування обумовлений клінічними особливостями конкретного/ї пацієнта/ки, причому клінічна картина також може бути надзвичайно варіабельною. Це свідчить про те, що підхід у кожному випадку може мати індивідуальний характер, а в багатьох клінічних ситуаціях і вимагати персоналізованих клінічних рішень.

Висновок до розділу 1

Наведені літературні дані свідчать, що біомеханіка і патофізіологія вибухової ЧМТ суттєво відрізняються від механізмів інших типів ушкоджень, отриманих у мирний час, або бойових проникних балістичних поранень. Клінічна картина ПКС, що виникає внаслідок ЛВЧМТ, може бути варіабельною, а лікування потребує індивідуального підходу із застосуванням широкого арсеналу нефармакологічних і фармакологічних засобів. Тому важливим

завданням залишається поліпшення діагностики ПКС, що настає внаслідок ЛВЧМТ, за допомогою уточнення об'єктивних критеріїв структурно-функціональних розладів ЦНС. Це дозволить покращити якість діагностики, розв'язати проблемні питання експертизи потерпілих, поліпшить прогнозування перебігу ЛВЧМТ у поранених і в конкретних клінічних ситуаціях сприятиме уточненню програм лікування, зокрема персоналізованого, спрямованого на запобігання розвитку стійкого неврологічного дефіциту.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальні положення

Матеріал дисертаційного дослідження зібрано в ході виконання науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» «Вивчити структурні і функціональні порушення центральної нервової системи в проміжному та віддаленому періодах бойової вибухової легкої черепно-мозкової травми» (2017-2019 рр.) за номером державної реєстрації 0117U004278 та «Визначити нейрофізіологічні критерії для прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді мінно-вибухової травми» (2020-2021 рр.) за номером державної реєстрації 0120U103609.

Дослідження виконували відповідно до вимог Гельсінської декларації 1975 року і редакцій 1996–2013 рр. Залучення учасників та обробку даних проводили після письмової інформованої згоди.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №1 від 16 січня 2018 р.).

2.2. Характеристика матеріалу дослідження

У дослідження було залучено 115 осіб з ПКС (основна група) та 30 здорових осіб (контрольна група). Діагноз ПКС після перенесеної ЛВЧМТ встановлювався консиліумом фахівців Української військово-медичної академії та відділення нейротравми і відділу нейрофізіології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України на підставі анамнестичних та клінічних

даних, супровідної медичної документації. Всі пацієнти перебували у віддаленому періоді травми (від 6 міс до 3 років). Усі особи основної та контрольної груп надали письмову згоду на проведення дослідження та обробку отриманої інформації.

Критерії залучення в дослідження:

- 1) учасники бойових дій, які зазнали легкої ЧМТ унаслідок мінно-вибухового ураження;
- 2) вік 18–45 років;
- 3) відсутність в анамнезі раніше перенесених ЧМТ, порушень мозкового кровообігу, оперативних втручань на центральній нервовій системі.

Критерії вилучення з дослідження:

- 1) перенесені раніше ЧМТ;
- 2) будь-які порушення мозкового кровообігу;
- 3) зловживання алкоголем;
- 4) прийом наркотичних речовин;
- 5) спостереження у психіатра.

Характеристика групи. Із 115 обстежених 103 ((89,6±5,6)%) мали вищу освіту, 11 ((9,6±5,4)%) – незакінчену вищу, 1 ((0,9±1,7)%) – середню освіту.

Дотримувалися єдиної схеми обстеження наслідків ЛВЧМТ: усім пацієнтам проводили МРТ головного мозку, дуплексне сканування судин шиї та інтракраніального кровотоку, консультації отоневролога та нейроофтальмолога. Після ретельного збору скарг і анамнестичних даних досліджували неврологічний статус та когнітивні функції (нейропсихологічне тестування).

Нейрофізіологічні методи оцінки функціонального стану головного мозку передбачали реєстрацію кіркових «викликаних потенціалів (ВП), пов'язаних з подією» (КВП Р300) та проведення кількісної електроенцефалографії (КЕЕГ).

2.3. Нейропсихологічне дослідження

Пацієнтам, обстеженим у ході НДР (2021 р.) стан когнітивних функцій за допомогою опитувальника на базі «Цицерон» та проводили нейропсихологічне тестування за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Також застосовували госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), для об'єктивізації астенічних розладів – шкалу астенічного стану (ШАС).

K.D. Cicerone і K. Kalmar (1995) [69] виділяли 4 кластери симптомів та ознак у структурі ПКС: афективний, когнітивний, соматичний і сенсорний. На відміну від цих авторів, на підставі переважання виразних та значних когнітивних порушень і ступеня тяжкості клінічних виявів ЛВЧМТ нами виділено три основні варіанти ПКС при бойових ураженнях ЦНС. Частоту виявлення у досліджених пацієнтів скарг, симптомів та ознак порушень наведено у таблиці 5.1 з розподілом на умовні ступені тяжкості. Оцінку симптомів (ознак) згідно з пунктами опитувальника на базі «Цицерон» використовували для підрахунку балів за кластерами: С – соматичні розлади, К – когнітивні розлади, А – афективні розлади. Симптом (ознаку) оцінювали від 0 до 3 балів: 0 – відзначається рідко, не впливає на працездатність, 1 – відзначається часто, іноді порушує працездатність, 2 – відзначається часто, може порушувати працездатність, 4 – відзначається постійно, не дає змоги працювати. У кожному кластері згідно з оцінкою пунктів опитувальника та залежно від сумарного балу встановлювали такі градації порушень: 1–5 балів – слабкі порушення, не впливають на працездатність, 6–10 – помірні, іноді порушують працездатність, 11–15 – виразні, порушують працездатність, 16–20 – значні, пацієнт не може працювати і потребує допомоги. Сумарну кількість балів за опитувальником на базі «Цицерон» оцінювали таким чином: <23 балів – не впливає на працездатність, 23–44 бали – розлади інколи заважають працювати, ≥ 45 балів – порушується працездатність, >66 балів – пацієнт не може працювати.

Таблиця 2.1

**Симптоми та ознаки когнітивних порушень у досліджених пацієнтів
з посткомоційним синдромом**

№ *	Симптом, ознака
1 С	Відчуття головокружіння
2 С	Втрата рівноваги
3 С	Погана координація рухів, незграбність
4	Головні болі
5 С	Нудота
6 С	Проблеми із зором, розмитість зору
7	Висока чутливість до світла
8	Утруднення слуху
9	Висока чутливість до шуму
10	Оніміння чи поколювання в тілі
11	Зміни смаку або нюху
12	Втрата апетиту чи його підвищення
13 К	Погана концентрація уваги
14 К	Забудькуватість, неможливість згадати певні речі
15 К	Утруднене прийняття рішень
16 К	Уповільнення думок, неможливість довести справу до кінця
17 К	Стомлення, зниження енергійності, швидка стомлюваність
18 А	Відчуття занепокоєння, нервово-емоційного напруження
19 А	Важке засинання, проблеми зі сном
20 А	Відчуття депресії чи пригнічення
21 А	Висока драгівливість
22 А	Відчуття розчарування від дрібниць

Примітка. * – Пункт опитувальника на базі «Цицерон», використаний для підрахунку балів за кластерами: С – соматичні розлади; К – когнітивні розлади; А – афективні розлади.

Шкалу MoCA вважають швидким інструментом для визначення когнітивного дефіциту [70]. Вона дає змогу оцінити такі когнітивні функції, як увага, концентрація, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахування та орієнтація. Час виконання тесту становить близько 10 хв. Максимально можливий результат – 30 балів. Результат ≥ 26 балів вважають нормою. Додається 1 бал, якщо тривалість освіти становить < 12 років, та 2 бали, якщо її тривалість < 10 років.

Досліджуваному пропонують тести на: 1) альтернативний взаємозв'язок (малювання лінії, що йде від цифри до літери у висхідному порядку), 2) зорово-конструктивні навички (копіювання малюнка куба), 3) зорово-конструктивні навички (малювання годинника), 4) назви (оцінюють правильність назв намальованих тварин), 5) пам'ять (запам'ятовування переліку із п'яти слів), 6) увагу (повторення слів у прямому та зворотному порядку), 7) пильність (реакція ударом долонею по столу на літеру А при зачитуванні переліку літер), 8) послідовне рахування (віднімання 7 від 100, далі 7 від відповіді, поки екзаменатор не зупинить), 9) повторення фрази, 10) вербальну швидкість (називання максимальної кількості слів, що починаються з певної літери алфавіту, упродовж хвилини), 11) абстракцію (пояснення спільного між словами), 12) пам'ять (повторення раніше названих слів), 13) орієнтацію (назвати рік, місяць, точну дату і день тижня, місце перебування, назву міста).

Шкала HADS призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у пацієнтів соматичного стаціонару [71]. Розроблена А.С. Зігмундом і Р.П. Снайтом в 1983 р. При формуванні шкали HADS автори виключали симптоми тривоги і депресії, які можуть бути інтерпретовані як вияв соматичного захворювання (наприклад, запаморочення, головні болі тощо). Пункти субшкали депресії відібрані зі списку скарг і симптомів, що найчастіше трапляються і відображують переважно ангедонічний компонент депресивного розладу. Пункти субшкали тривоги відібрані на основі відповідної секції стандартизованого клінічного інтерв'ю.

Досліджуваному пропонують запитання та варіанти відповідей, які оцінюють від 0 до 3: 1) я відчуваю напруженість, мені не по собі, 2) те, що раніше приносило мені велике задоволення, і нині викликає у мене таке саме почуття, 3) я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися, 4) я здатний розсміятися і побачити у певній події щось смішне, 5) неспокійні думки крутяться у мене в голові, 6) я відчуваю бадьорість, 7) я легко можу сісти і розслабитися, 8) мені здається, що я почав все робити дуже повільно, 9) я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння, 10) я не стежу за своєю зовнішністю, 11) я відчуваю непосидючість, немов би мені постійно потрібно рухатися, 12) я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення, 13) у мене буває раптове відчуття паніки, 14) я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо- чи телепрограми.

Час заповнення шкали – 20–30 хв. Якщо пацієнт пропустив окремі пункти, перервав заповнення шкали на значний термін (декілька годин) або не вклався у відведений час, то рекомендується провести повторне тестування.

Обробка результатів. Шкала містить 14 тверджень, які поділяються на дві шкали: «тривога» (непарні пункти – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) і «депресія» (парні пункти – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному твердженню відповідають чотири варіанти відповіді, що відображають градації виразності ознаки і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність) до 3 (максимальна виразність). Обробка результатів полягає у підрахунку сумарного показника за кожною шкалою. Інтерпретація результатів: 0–7 – норма (відсутність достовірно виразних симптомів тривоги і депресії), 8–10 – субклінічно виразна тривога/депресія, ≥ 11 – клінічно виразна тривога/депресія.

Шкалу астенічних станів (ШАС) (автор Л.Д. Малкова, адаптація Т.Г. Чортова) [72, 73] створено на підставі результатів клініко-психологічних спостережень і відомого опитувальника ММРІ (Міннесотський багатовимірний особистісний перелік) та призначено для діагностики астенічного стану (хворобливий стан, що виявляється підвищеною стомлюваністю і виснаженням

з крайньою нестійкістю настрою, послабленням самовладання, нетерплячістю, непосидючістю, порушенням сну, втратою здатності до тривалого розумового і фізичного напруження, непереносністю гучних звуків, яскравого світла, різких запахів).

Шкала містить 30 пунктів-тверджень, що відбивають характеристики астеничного стану: 1) я працюю з великим напруженням, 2) мені важко зосередитися на будь-чому, 3) моє статеве життя не задовольняє мене, 4) очікування нервує мене, 5) я відчуваю м'язову слабкість, 6) мені не хочеться ходити в кіно чи театр, 7) я забудькуватий, 8) я відчуваю себе втомленим, 9) мої очі втомлюються при тривалому читанні, 10) мої руки тремтять, 11) у мене поганий апетит, 12) мені важко бути на вечірці або в галасливій компанії, 13) я вже не так добре розумію прочитане, 14) мої руки та ноги холодні, 15) мене легко зачепити, 16) у мене болить голова, 17) я прокидаюся вранці втомленим і невідпочилим, 18) у мене бувають запаморочення, 19) у мене буває посмикування м'язів, 20) у мене шум у вухах, 21) мене турбують статеві питання, 22) я відчуваю тяжкість у голові, 23) я відчуваю загальну слабкість, 24) я відчуваю болі в темряві, 25) життя для мене пов'язане з напруженням, 26) моя голова ніби стягнута обручем, 27) я легко прокидаюся від шуму, 28) мене втомлюють люди, 29) коли я хвилююся, то вкриваюся потом, 30) мені не дають заснути неспокійні думки.

Досліджуваний оцінює кожне речення-пропозицію в балах: «Ні, неправильно» – 1 бал, «Мабуть, це так» – 2 бали, «Вірно» – 3 бали, «Абсолютно вірно» – 4 бали.

Астеничні вияви за шкалою ШАС оцінювали таким чином: від 30 до 50 балів — відсутність астенії, від 51 до 75 балів — слабка астения, від 76 до 100 балів — помірна астения, від 101 до 120 балів — виразна астения.

2.4. Ультразвукове сканування судин шиї та голови

Ультразвукове дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування магістральних артерій шиї та голови і транскраніальне дуплексне сканування (ТКДС) виконували за допомогою діагностичних систем «Sonoline G-50» («Siemens», Німеччина) та «Toshiba Aplio MX» (Японія) за стандартною методикою [74, 75]. Досліджували екстра- та інтракраніальні відділи хребтової артерії, екстракраніальні відділи сонних артерій (загальної, внутрішньої, зовнішньої), внутрішні яремні вени, проксимальні відділи мозкових артерій (середньої, передньої і задньої), базилярну артерію. При візуалізації екстракраніальних судин оцінювали діаметр, анатомічний хід, стан судинної стінки (товщину та характер комплексу інтима-медіа), наявність і структуру атеросклеротичної бляшки, ступінь стенозування просвіту згідно з рекомендованими протоколами ECST і NASCET. Проводили кількісну оцінку гемодинамічних показників (лінійна швидкість кровотоку, показники судинної резистивності) у досліджених судинах.

2.5. Кількісна електроенцефалографія

Кількісну електроенцефалографію (ЕЕГ) виконували за допомогою 24-канального електроенцефалографа «BRAIN-TEST» («DX системи», Україна) за стандартними параметрами (чутливість – 70 мкВ/см, часова константа – 0,1 с, фільтр – 40 Гц). Електроди розміщували за стандартною схемою «10–20%», відведення монополярне, з референтними вушними електродами А1+А2. Комп'ютерний аналіз ЕЕГ проводили з використанням спектрального аналізу та картуванням потужності [76].

2.6. Дослідження когнітивних викликаних потенціалів P300

Реєстрацію кіркових «викликаних потенціалів (ВП), пов'язаних з подією» (КВП P300) виконували на 24-канальному електроенцефалографі «BRAIN-TEST» («DX системи», Україна) за стандартними параметрами (чутливість – 70 мкВ/см, часова константа – 0,1 с, фільтр – 40 Гц). Реєстрацію КВП P300 здійснювали за стандартною методикою [77, 78] на 4-канальному міографічному приладі «Нейро-МВП-4» («Спектромед», Україна). Подача у випадковій послідовності «odd-ball paradigm» серії з двох видів стимулів (кляцання): значущих (з частотою 2000 Гц, вірогідністю подачі 30 %) та незначущих (з частотою 1000 Гц, вірогідністю подачі 70 %), тривалість стимулу 30–50 мс, інтенсивність 75–85 дБ, період між стимулами – 1 с, стимуляція бінауральна крізь навушники, частота 0,5–50,0 Гц. Пацієнт перебував у звуко- та світлоізолюваній кімнаті, сидячи у спеціальному кріслі, із заплющеними очима. Скальпові електроди розміщували за координатами С3 та С4 згідно з Міжнародною системою «10–20%», референтний електрод – на мастоїдальному відростку, заземлювальний – Fpz. Пацієнт натискав кнопку джойстика домінантною рукою, як тільки чув значущий (target) стимул. Епоха аналізу 500–700 мс, число усереднень – 30–70, окремо для значущих та незначущих стимулів.

Аналіз зареєстрованих КВП передбачав: 1) оцінку поведінкових даних (час рухової реакції фіксації стимулу, кількість помилок – хибні спрацювання, пропуск значущого стимулу), 2) розрахунок параметрів КВП. Верифікували компонент P300 у діапазоні 250–400 мс, визначали латенцію і амплітуду комплексів P1-N1-P2 та наступного N2-P3-N3, ураховували зміни форми когнітивної відповіді та міжпівкульну асиметрію показників. Збільшення латентності КВП P300 порівняно із віковою нормою трактували як ознаку порушення процесів розпізнавання та диференціювання сигналу (подібно до випадків виявлення деменції, синдрому дефіциту уваги тощо), зниження амплітуди P300 – як зменшення обсягу оперативної пам'яті [77, 78].

2.7. Статистичні методи

Для опису груп дослідження застосовували такі параметри: частоту (n, %), 95% довірчий інтервал (ДІ), розмах, медіану, міжквартильний розмах. Перевірку статистичних гіпотез проводили шляхом порівняння груп з використанням критерію Манна–Уїтні (U) (розподіл показників у групах не відповідав закону нормального розподілу). Для порівняння розподілу частоти змінних застосовували таблицю спряженості з розрахунком критерію χ^2 -квадрат Пірсона і сили зв'язку (ϕ або v). Діагностичну цінність відхилень від норми показників інструментальних досліджень для об'єктивізації когнітивних порушень при ПКС унаслідок ЛВЧМТ оцінювали за допомогою методу бінарної логістичної регресії, визначали відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал. У разі вікової залежності показників як «вікову норму» використовували верхню межу 95 % інтервалу показника для здорових осіб, розраховану за рівнянням регресії. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп становив $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

3.1. Результати неврологічного обстеження

Дані щодо частоти скарг пацієнтів наведено на рисунку 3.1. Переважали скарги на підвищену втомлюваність, дратівливість, значне зниження працездатності, сімейні негаразди, непорозуміння з рідними (тобто скарги астеничного ряду), головний біль різного характеру (локалізації, виразності, переконливості опису), зниження слуху, періодичні запаморочення (з дуже різними описами), нестійкість артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, надмірне потовиділення, шлунково-кишкові розлади, розлади сну тощо.

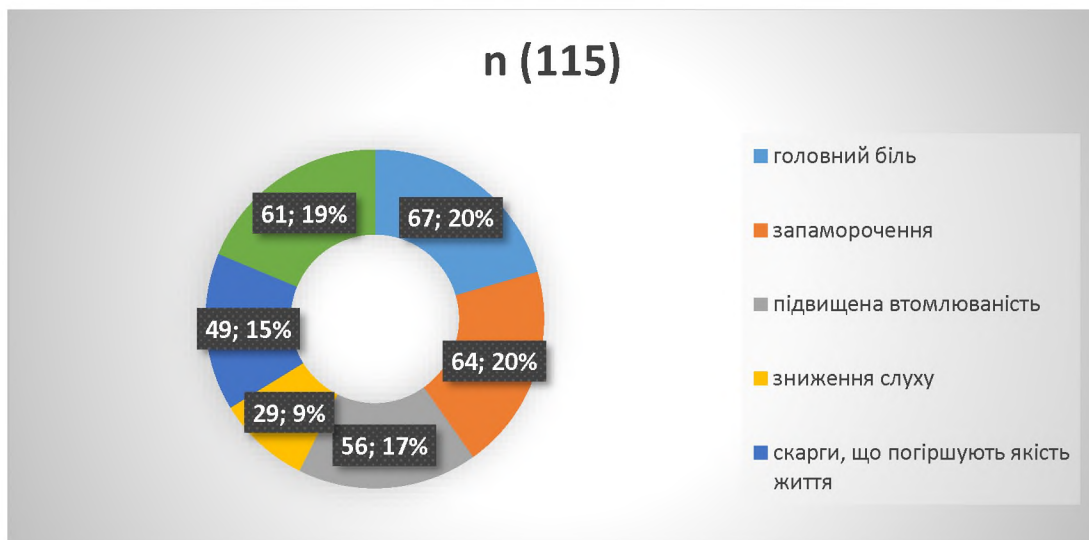


Рис. 3.1 – Частота виявлення скарг пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок мінно-вибухової травми (проміжний і віддалений періоди легкої черепно-мозкової травми)

Результати обстеження неврологічного статусу наведено у таблиці 3.1. За частотою виявлення переважали двобічне та одnobічне пожвавлення сухожилкових рефлексів, атаксія в пробі Ромберга, гіпергідроз долонь і стоп. У 32 (27,8%) випадках патологічних ознак у неврологічному статусі не виявлено.

Таблиця 3.1

Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів (n = 115)

Неврологічні ознаки	Абс.	%
Асиметрія обличчя, недостатність функції черепних нервів	3	2,6
Пірамідна недостатність, одnobічна, з пожвавленням сухожилкових рефлексів	25	21,74
Рівномірне пожвавлення сухожилкових рефлексів, двобічне	59	51,3
Атаксія в пробі Ромберга	49	42,6
Координаторні розлади	13	11,3
Тремор кінцівок	12	10,43
Гіпергідроз долонь та стоп	35	30,43
Вегетативна дисфункція у вигляді змін кольору, вологості і температури шкіри	26	22,6
Патологічних ознак не виявлено	41	35,65

За результатами аналізу анамнестичних даних, скарг, неврологічного статусу діагностовано клінічні синдроми: астенічний – у 68 (59,1%) пацієнтів, когнітивних порушень – у 27 (23,5%), вегетативної дизрегуляції – у 40 (34,8%), ліквородинамічних порушень – у 23 (20,0%). Церебрально-вогнищевого та епілептичного синдрому не виявлено. У більшості обстежених мали місце ознаки декількох синдромів різного ступеня виразності. Провідним вважали

синдром, клінічні вияви якого були найбільш значущими на момент дослідження.

Під час неврологічного обстеження виявляли так звані симптоми, пов'язані з чутливістю («сенсорні»): нечіткий зір, зміни або зниження смаку та/або нюху, дискомфорт під час руху, дзвін у вухах тощо.

3.2. Результати нейропсихологічного обстеження

Дані щодо виявлення у пацієнтів скарг, симптомів та ознак порушень (відповідно до опитувальника на базі «Цицерон» [69]) наведено у таблиці 3.2 з розподілом на умовні ступені тяжкості.

Таблиця 3.2

Частота виявлення і ступінь виразності симптомів та ознак у пацієнтів з посткомоційним синдромом

№ *	Симптом, ознака	Частота виявлення							
		рідко, не впливає на працездатність		часто, інколи порушує працездатність		дуже часто, можливе порушення працездатності		постійно, не дає працювати	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 С	Відчуття головокружіння	43	37,4	62	53,9	9	7,8	0	0
2 С	Втрага рівноваги	74	64,3	21	18,3	3	2,6	1	0,9
3 С	Погана координація рухів, незграбність	72	62,6	12	10,4	10	8,7	1	0,9
4	Головні болі	27	23,5	55	47,8	22	19,1	10	8,7
5 С	Нудота	75	65,2	17	14,8	3	2,6	1	0,9
6 С	Проблеми із зором, розмитість зору	66	57,4	15	13,0	10	8,7	5	4,3
7	Висока чутливість до світла	62	53,9	12	10,4	8	7,0	4	3,5

8	Утруднення слуху	41	35,7	50	43,5	11	9,6	9	7,8
9	Висока чутливість до шуму	73	63,5	20	17,4	8	7,0	7	6,1
10	Онiмiння чи поколювання в тiлi	62	53,9	13	11,3	7	6,1	6	5,2
11	Змiни смаку або нюху	31	27,0	7	6,1	6	5,2	2	1,7
12	Втрата апетиту чи його пiдвищення	39	33,9	15	13,0	4	3,5	6	5,2
13 К	Погана концентрацiя уваги	24	20,9	64	55,7	19	16,5	8	7,0
14 К	Забудькуватiсть, не можу згадати певнi речi	31	27,0	55	47,8	23	20,0	6	5,2
15 К	Утруднене прийняття рiшень	48	41,7	55	47,8	11	9,6	1	0,9
16 К	Уповiльнення думок, неможливість довести справу до кiнця	16	13,9	58	50,4	35	30,4	5	4,3
17 К	Стомлення, зниження енергiйностi, швидка стомлюванiсть	12	10,4	50	43,5	37	32,2	16	13,9
18 А	Вiдчуття занепокоєння, нервово-емоцiйного напруження	21	18,3	59	51,3	29	25,2	6	5,2
19 А	Тяжко засинати, проблеми зi сном	6	5,2	34	29,6	44	38,3	31	27,0
20 А	Вiдчуття депресiї чи пригнiчення	20	17,4	58	50,4	31	27,0	6	5,2
21 А	Висока драгiвливiсть	22	19,1	62	53,9	24	20,9	6	5,2
22 А	Вiдчуття розчарування вiд дрiбниць	35	30,4	62	53,9	13	11,3	3	2,6

Примiтка: видiлено найчастiшi порушення; * – пункт опитувальника (на базi «Цицерон»), використаний для пiдрахунку балiв за кластерами: С – соматичнi розлади; К – когнiтивнi розлади; А – афективнi розлади.

Для опрацювання даних, отриманих за допомогою опитувальника на базі «Цицерон», застосовано кластерний аналіз – багатовимірну статистичну процедуру, яка дає змогу об'єднати об'єкти у порівняно однорідні групи – кластери, тобто групи елементів, що характеризуються спільною властивістю. Головна мета кластерного аналізу — знаходження груп схожих об'єктів у вибірці [79].

За оцінкою критеріїв опитувальника на базі «Цицерон», найвиразнішими у пацієнтів були такі симптоми: головний біль, забудькуватість, погана концентрація уваги, швидка втомлюваність, зниження працездатності, проблеми зі сном, висока дратівливість, відчуття пригнічення чи депресії. У скаргах пацієнтів домінували розлади у когнітивній сфері (уваги, пам'яті, труднощі з виконанням багатоетапних процесів та прийняттям рішення), а також скарги вегетативного характеру. Під поняттям «головний біль» пацієнти часто розуміли ознаки стану, не знайомого для них у минулому, а саме: «неясна голова», головокружіння, невпевненість під час ходіння тощо. Досить часто не було чітких пояснень пацієнтів з приводу скарги на «головокружіння». Зміни у неврологічному статусі пацієнтів та з боку присінкової системи визначали, враховуючі, що «при вибуховій травмі найбільше потерпає вестибулярна система – присінок, цей орган специфічно сприймає дію вибухової хвилі; його захворювання триває роками» [80]. Детальний аналіз скарг пацієнтів дав змогу виділити такі симптоми: запаморочення, різновид головокружіння, порушення рівноваги, ортостатики. Ступінь виразності цих симптомів у жодного з наших пацієнтів не перевищував оцінку «легкий» або «помірно виразний», що не спричиняє порушення працездатності.

Як більш докладно зазначено в розділі 5 дисертації, диференційована оцінка наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень за кластерами симптомів дала змогу виділити три клінічні варіанти ПКС. У 51 ((44,3±9,1)% вибірки) пацієнта визначили перший варіант ПКС з переважанням когнітивних порушень, який характеризувався значними (16–20 балів) у (7,0±4,6)% осіб та виразними (11–15 балів) – у (37,4±8,8)% порушеннями у когнітивній сфері у

поєднанні зі значними і виразними афективними розладами. Другий варіант ПКС з переважанням виразних та значних афективних порушень і помірними когнітивними розладами зареєстрували у 27 ((23,5±7,7)%) пацієнтів. Третій варіант, для якого характерні помірні та легкі порушення когнітивного і афективного спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами (варіант ПКС з переважанням психосоматичних порушень), спостерігали у 37 ((32,2±8,5)%) пацієнтів. Лише у 4 ((3,5±3,3)%) осіб соматичні розлади посідали перше місце серед причин, що порушують працездатність.

Нейропсихологічне тестування пацієнтів з використанням спеціальних шкал дало змогу істотно підвищити точність оцінки когнітивних і афективних порушень. Порівняли результати нейропсихологічного тестування пацієнтів з показниками контрольної групи за шкалами МоСА, HADS і ШАС. Усі показники тестів у пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ статистично значущо відрізнялися від результатів контрольної групи (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати нейропсихологічного тестування за шкалами

Шкала	Основна група (n=115)			Контрольна група (n=30)			Порівняння U; p
	Range	Me	IQR	Range	Me	IQR	
МОСА, бал	13–30	23	20–25	23–30	29	27–29	181,5; 0,001
HADS A, бал	5–18	11	9–12	0–11	3	2–4	136,5; 0,001
HADS D, бал	4–16	9	7–11	0–6	2	1–3	39,0; 0,001
ШАС, бал	42–112	68	60–77	31–44	33	32–34	4,5; 0,001

Примітка: HADS A – субшкала тривоги; HADS D – субшкала депресії; Range – розмах від мінімального до максимального значення; Me – медіана; IQR – міжквартильний розмах (50% значень у вибірці розташовані між цими числами); U – критерій Манна–Уїтні; p – рівень статистичної значущості.

За результатами тестування за шкалою МоСА, найбільше зниження показників когнітивних порушень виявлено для запам'ятовування (пам'яті), уваги, відстроченого відтворення, сумарної оцінки в балах. Частота недементних когнітивних порушень становила 43,5% (50 випадків). Виразність тяжкості когнітивних порушень відповідала критеріям Міжнародної класифікації (DSM-IV) – легкі та помірні [11].

За шкалою HADS розподіл пацієнтів був таким: клінічно виразна тривога (>11 балів) – у 11 (9,6%) осіб, депресії – у 13 (11,3%), поєднання клінічно виразної тривоги із депресією – у 6 (5,2%), субклінічні симптоми тривоги різного ступеня виразності – у 64 (55,7%). Нормальні показники, тобто відсутність ознак тривоги (<8 балів за шкалою HADS) зареєстровано у 9 (7,8%) пацієнтів, відсутність ознак депресії (<8 балів) – у 10 (8,7%). Таким чином, за шкалою HADS ознаки тривоги визначили у 71 (61,7%) пацієнта.

Явища астенії у вигляді стомлюваності з коливаннями настрою, втратою спроможності тривало концентруватися на завданнях розумової та фізичної праці мали місце в усіх пацієнтів з ПКС.

Аналіз даних дослідження за використанням методу бінарної логістичної регресії дав змогу виділити чинники з вірогідно вищим ризиком розвитку когнітивних порушень, а саме: 1) скарги пацієнтів на надзвичайну втомлюваність (та інші скарги астеничного ряду) і головний біль (різного характеру, локалізації, інтенсивності, переконливості опису), 2) неврологічні ознаки у вигляді елементів пірамідної недостатності, пожвавлення сухожилкових рефлексів, 3) рівень тривоги за шкалою HADS. Їх можна розглядати як предиктори виявлення когнітивного дефіциту у постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Результати регресійного аналізу(*) даних військовослужбовців з
посткомоційним синдромом внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової
травми щодо наявності когнітивних порушень**

Показник	Відноше ння шансів	95% довірчий інтервал		р
		НГ	ВГ	
Вік	1,01	0,98	1,05	0,490
Головний біль та втомлюваність (скарги, притаманні психоастенічному синдрому)	2,52	1,9	3,05	0,020
Запаморочення	1,00	0,93	1,07	0,928
Зниження слуху	1,55	0,65	3,72	0,324
Вегетативна дисфункція у вигляді змін кольору, вологості та температури шкіри	0,55	0,14	2,16	0,389
Асиметрія обличчя, недостатність функції черепних нервів	1,80	0,73	4,44	0,200
Пірамідна недостатність, однобічна, з пожвавленням сухожилкових рефлексів	1,68	1,29	1,63	0,392
Пожвавлення сухожилкових рефлексів двобічне	2,6	1,24	2,82	0,017
Атаксія в пробі Ромберга	1,01	0,99	1,02	0,428
Координаторні розлади	1,44	0,67	3,09	0,345
Тремор кінцівок	1,02	0,87	1,19	0,856
Гіпергідроз долонь та стоп	1,90	1,896	0,41	0,411
Рівень тривоги за шкалою HADS >8–10 балів	1,8	1,59	2,2	0,040
Рівень депресії за шкалою HADS >8–10 балів	1,03	0,99	1,07	0,137

Примітка: * – бінарна логістична регресія (уніваріантний аналіз); НГ – нижня межа; ВГ – верхня межа; р – статистичне значення вірогідності.

3.3. Обговорення результатів неврологічного та нейропсихологічного обстежень

Як показали результати нашого дослідження, неврологічне та поглиблене нейропсихологічне обстеження є ефективним інструментом виявлення симптоматики ПКС після ЛВЧТ. До нашого дослідження було включено пацієнтів, у яких факт ЛВЧМТ було задокументовано, а симптоматика гострого періоду травми фіксувалась медичними працівниками. Подальше спостереження потерпілих у віддаленому періоді ушкодження, ретельна оцінка їхніх скарг, анамнезу захворювання та клінічних даних дозволили спеціальній військово-медичній комісії Української військово-медичної академії встановити діагноз ПКС на підставі наявних діагностичних критеріїв. Ці критерії було розроблено Всесвітньою організацією охорони здоров'я й доповнено Діагностичними та статистичними настановами з психічних розладів IV видання (DSN-IV). Відповідно до 10-го перегляду Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) діагноз ПКС може бути встановлено, якщо ЧМТ є досить важкою, аби викликати непритомний стан, а подальшому супроводжуватись щонайменше трьома з восьми ознак: 1) головний біль, 2) запаморочення, 3) втома, 4) дратівливість, 5) безсоння, 6) труднощі з концентрацією або 7) з пам'яттю, 8) непереносимість стресу, емоцій або алкоголю. Діагностичними критеріями ПКС згідно з DSM-IV є: А) ЧМТ в анамнезі, що спричинила «значущий струс мозку»; В) когнітивний дефіцит уваги та/або пам'яті; С) наявність щонайменше трьох із восьми симптомів (втома, порушення сну, головний біль, запаморочення, дратівливість, афективні розлади, зміна особистості, апатія), які з'являються після травми та зберігаються протягом ≥ 3 місяців; D) симптоми починаються або посилюються після травми; Е) перешкода соціально-рольовому функціонуванню; та F) виключення деменції внаслідок травми голови та інших розладів, які краще пояснюють симптоми. Критерії С і D встановлюють порогове значення симптомів, яке вимагає, щоб поява або погіршення симптомів були пов'язаними

з травмою, відрізнялися від уже наявних симптомів і мали мінімальну тривалість. Автори [81] вважають, що критерії МКХ-10 є більш всеохоплюючими, ніж критерії DSM-IV, що критерії МКХ-10 і DSM-IV відзначаються частіше в пацієнтів з травмою головного мозку, ніж у пацієнтів з екстракраніальними пошкодженнями, і що критерії DSM-IV мають більшу специфічність щодо ЧМТ.

Проте, незважаючи на уявну простоту, діагностика ПКС залишається дискутабельним питанням через низку причин, які включають недостатню специфічність симптомів, вплив преморідного стану на наслідки травми, «упереджене пригадування» (recall bias) та вплив психосоціальних чинників [51].

Ментальні розлади часто спостерігаються після ЧМТ. Особливістю ЛВЧМТ, отриманої в останніх воєнних кампаніях, є одночасна наявність у потерпілих ПТСР. Зокрема, у третини американських ветеранів війни в Іраку, яким встановлювали діагноз ПКС, також було відзначено наявність ПТСР або депресії [52]. У таких випадках супутній ПТСР ускладнює діагностику, оскільки клінічно розрізнити ці два стани часто є складним завданням, оскільки їхня симптоматика збігається [4]. Симптоми, перераховані в наведених вище діагностичних критеріях, не є специфічними тільки для ПКС, а зустрічаються також у популяції, що не зазнавала травми, та при інших нетравматичних захворюваннях, наприклад, при депресії, тривожності й хронічному болю [82, 83]. Також, ЧМТ та ПТСР можуть бути поєднаними в деяких випадках унаслідок незалежного впливу травми та стресових чинників [4].

Зазначається, що за відсутності об'єктивних діагностичних обстежень, насамперед у хронічному періоді ЧМТ, дійсність і вагомість діагнозу ПКС багатьма фахівцями піддається сумніву [51]. Заслуговують на увагу, наприклад, спостереження, що при залученні до судових процесів, зростає частота повідомлень пацієнтами про зазначені симптоми [84]. Висловлюється припущення, що епідемія ПКС серед західних військових під час воєн в Іраку та Афганістані може бути артефактом внаслідок зниження «порогу»

діагностування ЛЧМТ до врахування незначних тимчасових змін свідомості. Дослідження показали, що пояснення симптоматики ПКС тільки результатом впливу вибуху може бути лише за такої втрати свідомості, яку описують меншість ветеранів цих воєн. У результаті, у звіті американського Інституту Медицини 2014 року констатується наявність наукових доказів того, що в цих потерпілих більшість спільних симптомів пояснюється супутнім ПТСР, а не виключним наслідком ЛЧМТ [4, 85].

З іншого боку, скарги на когнітивні й поведінкові порушення часто не є значними відразу після травми, а з'являються між першим та третім місяцями після неї. Це може стати причиною їх неправильного трактування як обумовлених не ЧМТ, а афективними розладами [86, 87].

«Упереджене пригадування», яке також називають феноменом «добрих старих часів», спостерігається в нормі та при різних патологічних станах. Воно полягає в тенденції применшувати попередні ступінь та виразність симптомів, зокрема в преморбідний період [88]. Дослідження, у якому провадилось спостереження дітей і підлітків з ПКС у посттравматичному періоді, показали, що пацієнти та їхні батьки, оцінюючи преморбідну симптоматику, через 1 місяць після травми применшували її тяжкість на 80%. Такий рівень оцінки зберігався до кінця спостереження (3 місяці після травми) [89]. Це демонструє, що феномен «добрих старих часів» може сприяти недооцінці преморбідної симптоматики та перебільшенню тяжкості симптомів ПКС. Вивчення цього феномену й розробка методики подолання «упередженого пригадування» можуть прислужитися зменшенню тривожності пацієнта щодо тяжкості його стану та більш адекватному суб'єктивному сприйняттю тяжкості ЧМТ та її впливу на якість життя [51, 90].

Дискусія стосовно переваги психологічного чи фізичного ушкодження внаслідок вибухової травми сходить до визнання в часи I-ї Світової Війни такого явища, що англійською мовою визначається як *shell shock* (досить умовним українським перекладом є «контузія»). Воно означає симптоматику, що виникає

внаслідок впливу вибуху та може бути віднесена до ПКС та ПТСР. Ці дві патології напевно є різними протилежними складовими одного континууму. Проте більшість фахівців розглядають ПТСР, на відміну від ПКС, як психологічний розлад, обумовлений реакцією на стресор, який не викликає фізичного пошкодження. Ця дискусія має не лише академічний інтерес, оскільки структурні та психологічні зміни потребують різних лікувальних підходів. Лікування ПТСР передбачає нормалізацію реакції на стрес шляхом психологічної та фармакологічної корекції. Натомість лікування ЧМТ ґрунтується на розумінні, що прояви хвороби обумовлені органічними змінами ЦНС, а одужання залежить від збереження й відновлення нервової тканини після цих пошкоджень [4, 12, 91].

Таким чином, у наявній літературі існують аргументи на користь двох теорій, кожна з яких має своїх прихильників. З одного боку наводяться доводи, що ПКС внаслідок вибухової ЧМТ є насправді ПТСР. З іншого боку, існує переконання, що ЛВЧМТ за відсутності психологічного стресу спроможна викликати симптоматику, подібну до ПТСР. Наприклад, серед американських ветеранів, що шукали психологічної допомоги, 45% зазнали ймовірної ЧМТ, що не дозволяє відкидати її впливу [92]. Ще на прикладі ветеранів в'єтнамської війни, а згодом в учасників воєн в Іраку та Афганістані було показано, що вибухова ЧМТ спричиняє більш тяжкий ПТСР або значно погіршує його перебіг [93, 94]. Симптоматика ПКС, яку знаходять у пацієнтів з ознаками аксонального пошкодження за результатами нейровізуальних досліджень (фракційна анізотропія згідно з даними дифузійної МРТ), корелює зі структурними змінами й не може бути пояснена супутнім ПТСР. Подібні результати було отримано в експерименті на тваринах. ЛВЧМТ без психологічного стресу викликала в них симптоматику, подібну до ПТСР, або робила їх більш чутливими до стресорів [85].

Як ми бачимо, діагностика ПКС після ЛВЧМТ виключно клінічними неврологічними та нейропсихологічними методами є ефективним засобом

верифікації в пацієнтів когнітивних порушень. Проте природа цих розладів може бути подвійною: обумовленою власне мозковим пошкодженням і результатом ПТСР, який розвивається внаслідок психологічного стресу, що супроводжує трагічні умови воєнних дій, які несуть загрозу життю потерпілого. Це обумовлює необхідність пошуку інших методів об'єктивізації травматичних змін головного мозку. Саме верифікація структурних змін нервової тканини, а також підтверджена кореляція цих змін з клінічними даними можуть дати змогу впевнено виявляти симптоматику наслідків ЛВЧМТ і проводити диференційну діагностику з функціональними психологічними порушеннями. Такі можливості, згідно з даними літератури, мають нейрофізіологічні методики, а саме КЕЕГ та КВП. Результати вивчення цих можливостей в об'єктивізації когнітивних наслідків ЛВЧМТ у потерпілих представлено а наступних розділах дисертації.

Висновок до розділу 3

Комплексне невролого-нейропсихологічне обстеження є ефективним інструментом діагностики когнітивних змін при посткомоційному синдромі внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми.

Об'єктивізація зазначених когнітивних розладів після легкої вибухової черепно-мозкової травми можлива у подальшому дослідженні за допомогою інструментальних, зокрема нейрофізіологічних, методів.

Матеріали розділу було опубліковано в статті:

Завалій, Ю. В. (2022). Неврологічні та нейропсихологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(1), 39–46.
<https://doi.org/10.25305/unj.250714>

РОЗДІЛ 4
РЕЗУЛЬТАТИ ДОПЛЕРОГРАФІЧНОГО ТА
ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ З
ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ
ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

4.1. Результати доплерографічного обстеження

Ультразвукове дуплексне сканування не виявило структурних змін судинної стінки сонних артерій у контрольній та основній групах. Швидкісні показники кровотоку в екстракраніальних судинах і показники резистивності (індекси пульсації (PI) та периферійного судинного опору (RI)) статистично значущо не відрізнялися в групах спостережень.

За даними ТКДС, показники пікової та середньої лінійної швидкості кровотоку в мозкових артеріях і сегментах вертебробазилярного басейну (ВББ) у контрольній та основній групах статистично значущо не відрізнялись, але у пацієнтів з ПКС відзначено статистично значущо більшу частоту відхилень від норми, переважно в бік зниження, показників судинної резистивності в інтракраніальних судинах, що не є характерним для чоловіків цієї вікової категорії. Так, частка пацієнтів з PI менше або на рівні нижньої межі норми в інтракраніальних сегментах каротидного басейну становила 30,4%, у контрольній групі – 6,6% ($\chi^2=7,1$, $p=0,01$). Частота таких змін у ВББ становила 39,1% порівняно з 16,6% у контрольній групі ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$). Підвищення показників судинної резистивності в інтракраніальних судинах зареєстровано переважно у ВББ. Воно не було статистично значущим (відповідно 15,6 та 13,3%). У цілому, середні показники PI в середніх мозкових артеріях у пацієнтів з ПКС становили: справа – 0,79 (0,69–0,86), зліва – 0,78 (0,69–0,85), у контрольній групі – відповідно 0,83 (0,80–0,87) і 0,82 (0,79–0,86) ($p<0,05$). Показники PI у ВББ у пацієнтів з ПКС та контрольній групі не відрізнялися

статистично значущо, ймовірно, через різнонаправлені зміни судинної резистивності: РІ в інтракраніальному відділі хребтової артерії в основній групі справа – 0,82 (0,71–0,9), зліва – 0,83 (0,74–0,91), у контрольній групі – 0,84 (0,80–0,89) і 0,83 (0,78–0,87) ($p > 0,05$).

При оцінці показників венозного відтоку у мозкових венах в основній групі відзначено статистично значущо більшу частоту спостережень з ознаками дисциркуляції по базальних венах Розенталя (32,2%, у 10,4% випадків – з обох боків) порівняно з контрольною групою (13,3%, $\chi^2=4,2$, $p=0,04$). Лінійна швидкість кровотоку по вені становила справа та зліва 13 см/с (10–16 см/с) і 11 см/с (9–14 см/с).

4.2. Результати електроенцефалографічного обстеження

З особливостей ЕЕГ у досліджених пацієнтів з ПКС виявлено зміни частоти і топіки α -ритму, зменшення його амплітуди та частотно-просторову інверсію, наявність ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, особливо при навантажувальних пробах (гіпервентиляція), за спектральним аналізом – зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах. Відсутність специфічності цих змін на ЕЕГ не виключає клінічної корисності такого дослідження, зокрема для виявлення ознак епілептиформної та пароксизмальної активності.

Діагностичну цінність відхилень від норми показників ЕЕГ для об'єктивізації когнітивних порушень при ПКС унаслідок ЛВЧМТ оцінювали за допомогою методу бінарної логістичної регресії. Цей статистичний метод застосовують для прогнозування ймовірності виникнення певної бінарної події, тобто такої, що може набувати лише два значення (0 або 1). У нашому випадку це наявність (<26 балів за шкалою МоСА) або відсутність (≥ 26 балів за шкалою МоСА) когнітивних порушень. Нами виявлено (див. розділ 3 дисертації), що швидким засобом для визначення когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС

унаслідок ЛВЧМТ може бути шкала МоСА. Вона дає змогу оцінити такі когнітивні функції, як увага, концентрація, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зоровокогнітивні навички, абстрактне мислення, рахування та орієнтація [70]. Максимально можлива кількість балів за результатами тесту – 30 балів. Результат ≥ 26 балів вважають нормою, тоді як кількість балів < 26 свідчить про наявність когнітивних порушень. Докладніше з результатами нейропсихологічного тестування наших пацієнтів можна ознайомитись у 3-му розділі дисертації.

Аналіз даних дослідження за методом бінарної логістичної регресії показав, що вірогідно вищий ризик виявлення когнітивних порушень мали особи зі змінами (порівняно з віковою нормою) показників ЕЕГ, а саме частоти і топіки α -ритму, зменшенням його амплітуди, наявністю ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, особливо при навантажувальних пробах, а також ознаки подразнення кори головного мозку (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Результати регресійного аналізу* даних ЕЕГ щодо наявності когнітивних порушень у військовослужбовців з посткомоеційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми

Нейрофізіологічні показники	Відношення шансів	95% довірчий інтервал		Рівень статистичної значущості p
		НМ	ВМ	
Частотно-просторова інверсія α -ритму, зміна частоти α -ритму, зменшення амплітуди α -ритму, зменшення α -потужності, збільшення β -	1,07	1,03	1,11	0,010

потужності, активності в θ - і δ -діапазонах				
Дисфункція неспецифічних серединних структур, відхилення від норми при пробі з гіпервентиляцією	1,02	1.0	1,04	0,033
Ознаки подразнення кори головного мозку	1,45	1,01	2,09	0,014

Примітка: * – бінарна логістична регресія (мультиваріантна регресійна модель); НМ – нижня межа; ВМ – верхня межа.

4.3. Обговорення результатів доплерографічного та електроенцефалографічного обстежень

За даними ТКДС, у пацієнтів з ПКС виявлено зміни судинної резистивності в інтракраніальних судинах як каротидного басейну, так і ВББ, переважно у бік зниження показників резистивності, а також ознаки венозної дисциркуляції в базальних венах мозку. Такі зміни не є характерними для чоловіків цієї вікової категорії та статистично значущо відрізняються за частотою від показників контрольної групи. На нашу думку, зазначені зміни є неспецифічними і під час обстеження пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ можуть відігравати додаткову роль у комплексній оцінці функціонального стану центральної нервової системи.

Клініка та діагностика легкої ЧМТ у гострий період детально вивчені, тоді як здатність легкої ЧМТ, зокрема ЛВЧМТ, спричинити тривалі неврологічні зміни є предметом дискусії. Добре відомо, що у багатьох пацієнтів симптоматика зберігається тривалий час. У таких осіб будь-яке наступне ушкодження чи захворювання нервової системи супроводжуються ризиком

значно гірших наслідків. Однак виявлення віддалених неврологічних порушень у цих пацієнтів залишається складним завданням [95].

Вважають, що ЕЕГ у стані спокою може бути чутливим методом виявлення віддалених ефектів легкої ЧМТ, маючи такі додаткові переваги як швидкість і легкість виконання. Тривалі зміни електричної активності у вигляді дифузного сповільнення, що виявляють за допомогою ЕЕГ, корелюють після легкої ЧМТ з тривалістю втрати свідомості та посттравматичної амнезії [96]. Доведено, що показники потужності ЕЕГ залежать від тяжкості травми і зберігають чутливість триваліше, ніж результати інших досліджень [95].

Доведено, що після тяжкої ЧМТ порушення свідомості, зокрема у разі вегетативного стану або стану мінімальної свідомості, супроводжуються змінами в спектральному профілі ЕЕГ [97]. Оскільки легка ЧМТ також характеризується порушенням або змінами свідомості, багато фахівців припускають, що вона також може спричинити тривалі зміни показників потужності. K.D. Ciccone (1996) [98] висунув гіпотезу, що ЕЕГ-показники потужності можуть відповідати стану помірно зниженого збудження, що клінічно відповідає дефіциту уваги у пацієнтів з легкою ЧМТ.

Класичним дослідженням ЕЕГ-змін при легкій ЧМТ стало вивчення кількісних показників ЕЕГ за допомогою методу дискримінантного аналізу, проведене R.W. Thatcher та співавт. (1989) [99]. Використовуючи порівняння комплексного демодуляційного аналізу когерентності, фази і амплітуди у 19 стандартних відведеннях згідно з Міжнародною системою «10-20%» у чотирьох діапазонах, автори показали, що основними змінами при легкій ЧМТ на відміну від осіб без травми голови є: 1) підвищення когерентності в лівих лобово-скроневих ділянках, 2) зниження β -фази у правих дорзофронтальних ділянках, 3) збільшення асиметрії амплітуди α -ритму локально у лобових з'єднаннях та між віддаленими лобовими і потилично-тім'яними з'єднаннями, 4) пригнічена α -потужність у задніх відділах півкуль.

Виявлено, що зміни кількісних показників ЕЕГ у спокої супроводжують клінічні вияви легкої ЧМТ, які зберігаються тривалий час. Зокрема у пацієнтів, в яких симптоматика зберігається 6 міс після травми, уповільнення частотних характеристик також зберігається й локалізується переважно в ділянках з порушеним гематоенцефалічним бар'єром [100]. У ветеранів, що зазнали ЛВЧМТ, спостерігається тривале (до 2 років) зростання низькочастотної потужності, особливо в префронтальних і правій скроневій ділянках. Це дає змогу диференціювати травматичне ушкодження від ПТСР, який має схожі клінічні вияви, але, за даними ЕЕГ, характеризується зниженням низькочастотної потужності, переважно в правій скронево-тім'яній ділянці [95]. Інші автори виявили збереження подібних ЕЕГ-змін у всіх діапазонах частот, крім α -ритму, впродовж 2,5 року після ЛВЧМТ [101]. R. W. Thatcher та співавт. показали, що за допомогою методу дискримінантного аналізу кількісних показників ЕЕГ можна об'єктивно виявити електрофізіологічні наслідки легкої ЧМТ в осіб, які мають травму в анамнезі, навіть якщо відсутні інші її ознаки [99].

Нами вивчено взаємозв'язок між характеристиками ЕЕГ та ступенем виразності когнітивних порушень за даними нейропсихологічного тестування з використанням шкали МоСа у пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ. Установлено, що особливостями ЕЕГ-змін є зміни частоти і топіки α -ритму, зменшення його амплітуди і частотно-просторова інверсія, наявність ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, особливо при навантажувальних пробах (гіпервентиляція). Спектральний аналіз ЕЕГ-змін виявив зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів про зміни електричної активності головного мозку в підгострий та хронічний періоди легкої ЧМТ [100–102]. Більша виразність таких змін за наявності посттравматичної амнезії свідчить про те, що збільшення потужності на низьких частотах пов'язане з тимчасовим блоком консолідації пам'яті відразу після травми [95]. У нашому дослідженні за допомогою методу бінарної логістичної регресії виявлено, що

наявність таких характеристик ЕЕГ пов'язана з вищою ймовірністю виявлення когнітивних порушень у віддалений період ЛВЧМТ. До таких когнітивних змін належать переважно розлади запам'ятовування (пам'яті), уваги, відстроченого відтворення та сумарний бал за шкалою МоСА.

Таким чином, метод ЕЕГ можна використовувати для комплексної об'єктивізації когнітивних порушень після вибухової травми. Важливе значення має можливість проведення такої діагностики в хронічному періоді ЛВЧМТ. Результати нашого дослідження характеристик ЕЕГ у стані спокою у таких пацієнтів дають підставу припустити наявність тривалих електрофізіологічних змін після ЛВЧМТ. Це припущення узгоджується з результатами дослідження D.L. Trudeau та співавт. (1998) [103], які також показали, що ЕЕГ-зміни після бойової вибухової травми є стійкими і не залежать від того, чи мав раніше пацієнт небойову ЧМТ будь-якої тяжкості. Дослідники зазначають, що на відміну від вибухової травми, черепно-мозкові ушкодження з іншими механізмами травми характеризуються кращим поступовим відновленням. D.L. Trudeau та співавт. пояснюють це тим, що травма внаслідок впливу вибухової хвилі спричиняє глибше й, можливо, незворотне аксональне пошкодження на відміну від ЧМТ іншої етіології. Результати нашого дослідження узгоджуються із зазначеними хронічними ефектами легкої ЧМТ, які можуть бути пов'язані з порушенням білої речовини (аксональним пошкодженням), що призводить до зниження сенсорного впливу на неокортекс. Патологія гематоенцефалічного бар'єра також може відігравати певну роль, як свідчать дані досліджень про збільшення повільної частотної активності після легкої ЧМТ, локалізованих у тій самій ділянці, де виявлено порушення гематоенцефалічного бар'єра [101, 102].

На нашу думку, виявлений зв'язок електрофізіологічних даних з наявністю когнітивних порушень може допомогти встановити напрям та ступінь відновлення протягом життя, наявність стійкої вразливості до травм і захворювань центральної нервової системи, а також необхідність та обсяг реабілітаційних заходів.

Однією з найбільших проблем діагностики та об'єктивізації ПКС унаслідок ЛВЧМТ є можлива наявність супутніх психіатричних розладів. Найчастіше у таких пацієнтів у віддалений період травми діагностують ПТСР. Обидва стани характеризуються дефіцитом пам'яті, втомлюваністю, підвищеною чутливістю до шуму і світла, безсонням, дратівливістю, зниженням концентрації та тривожністю [106]. Оскільки скарги, неврологічні та когнітивні вияви при цих розладах можуть бути схожими, необхідно диференціювати ПКС від ПТСР. Можливо деякі пацієнти з діагностованим післявоєнним ПТСР також мають певні вияви ПКС, пов'язаного з вибуховою травмою. Якщо це так, то було б важливо виявити і лікувати ПКС через його вплив на здатність людини отримати користь від терапії, яка передбачає відновлення процесів пригадування, розуміння (insight), планування, судження та інших інтегративних функцій [105]. Тому цікаво було б вивчити можливості використання ЕЕГ з цією метою. Підґрунтям для цього є розуміння, що віддалений період ЛВЧМТ часто характеризується зниженням процесів збудження, тоді як ПТСР – підвищеною пильністю (alertness). Виявлення патернів ЕЕГ, які корелюють з клінічною симптоматикою віддаленого періоду ЛВЧМТ, сприятиме диференційній діагностиці та об'єктивізації невролого-когнітивних виявів бойової травми центральної нервової системи. За даними літератури, як ЛВЧМТ у хронічний період, так і ПТСР, змінюють профіль потужності, особливо на низьких частотах (θ - і δ -діапазони), але в протилежних напрямках [95].

У публікації L.M. Franke та співавт. (2016) [95] узагальнено уявлення про можливі механізми зазначених електрофізіологічних змін при вибуховій травмі головного мозку, зокрема зазначено, що підвищення θ - і δ -активності пов'язують зі зниженням процесів збудження внаслідок різних патологічних станів, наприклад, ЧМТ. Вважають, що δ -хвилі відображують діяльність нейронних мереж великого радіуса дії. Повільні коливання ефективні на більших відстанях у мозку та під час модуляції локальної швидкої активності,

пов'язані зі сприйняттям. Осциляції повільних і середніх частот, зокрема θ -хвилі, полегшують координацію між регіонами нейронної мережі. Збудження певною мірою блокує ці повільні коливання, що відображується на електроенцефалограмі під час неспання (менша низькочастотна потужність) порівняно зі станом сну (більша низькочастотна потужність). Аналогічно, експериментальна і патологічна деаферентація неокортексу збільшує потужність низької частоти. Зниження пильності та перехід на автоматичну увагу також пов'язані зі збільшенням низькочастотної потужності. На підставі вивчення взаємозв'язків між патологічними станами та ЕЕГ припустили, що повільні коливання збільшуються після пошкодження мозку, коли вищі функції порушуються. Повільні коливання пов'язані зі станами, коли сенсорний вплив є зниженим або патологічним, наприклад, сон і шум у вухах відповідно. Дослідження фМРТ-ЕЕГ у стані спокою показали, що збільшення як δ -активності, так і θ -активності (але не інших діапазонів частот) пов'язане зі зниженням активності в зорових та слухових мережах.

За результатами нашого дослідження, у віддалений період травми можуть виявлятися зміни біоелектричної активності головного мозку. Таке стійке збереження змін, як і відмінність розладів унаслідок ЧМТ іншого походження, підтверджуються й даними інших дослідників. Зазначені ЕЕГ-зміни можуть свідчити про наявність у потерпілого когнітивних порушень і є корисними для диференціації від ПТСР. Отримані дані є підґрунтям для подальшого вивчення можливостей об'єктивізації когнітивних порушень у клінічній картині ЛВЧМТ за допомогою методу когнітивних викликаних потенціалів.

Висновок до розділу 4

У пацієнтів з посткомоційним синдромом після легкої вибухової черепно-мозкової травми метод транскраніального дуплексного сканування дає змогу виявити зміни судинної резистивності в інтракраніальних судинах як

каротидного, так і вертебробазиллярного басейну (зниження показників резистивності), а також ознаки венозної дисциркуляції в базальних венах мозку. Такі зміни є неспецифічними і під час обстеження пацієнтів з посткомоційним синдромом можуть відігравати додаткову роль у комплексній оцінці функціонального стану центральної нервової системи.

Метод комп'ютерної електроенцефалографії дає змогу виявити при посткомоційному синдромі внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми зміни частоти і топіки α -ритму, зменшення його амплітуди та частотно-просторову інверсію, наявність ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, за даними спектрального аналізу – зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах, а також ознаки подразнення кори головного мозку. Ці зміни зберігаються у частини постраждалих у віддалений період травми. Їх слід ураховувати при диференційній діагностиці з посттравматичним стресовим розладом.

Матеріали розділу було опубліковано в статті:

Третьякова, А. І., & Завалій, Ю. В. (2022). Оцінка доплерографічних та електроенцефалографічних змін у пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 31–36. <https://doi.org/10.25305/unj.254486>

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНИХ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ Р300 У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

5.1. Клініко-нейрофізіологічні кореляції в об'єктивізації ступеня когнітивних порушень у пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми

Як було зазначено в розділі 3 дисертації, у пацієнтів з ПКС у нашому дослідженні найбільше зниження когнітивних функцій виявлено в домені уваги. Це були переважно помірні порушення, що характеризуються більшим часом, ніж раніше, для виконання розумового завдання, потребою в постійній перевірці виконаної роботи, складністю в осмисленні за наявності інтерферентних чинників (телевізор, радіо, телефонний дзвінок, керування автомобілем). Значне зниження виявлено також у домені пам'яті. Для нього були характерними труднощі із пригадуванням деталей поточних подій, часте використання записника чи календаря, періодичне перерхитування для стеження за сюжетом книги, повторна сплата рахунків. Змінами в домені планування та виконання були складності у виконанні багатоетапних завдань, поновлення діяльності після перерви з якої-небудь причини, наприклад, через телефонний дзвінок.

Для об'єктивізації ступеня когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ нами застосовано метод КВП Р300 і досліджено кореляції результатів нейропсихологічного тестування з даними відповідного нейрофізіологічного обстеження. Положення про те, що об'єктивну оцінку певної кількості показників уваги та робочої пам'яті можна отримати завдяки використанню методу КВП Р300, вважають визнаним і використовують у багатьох роботах неврологічного та нейропсихологічного напрямків [77, 78].

На рисунку 5.1 наведено запис КВП Р300 здорової особи.

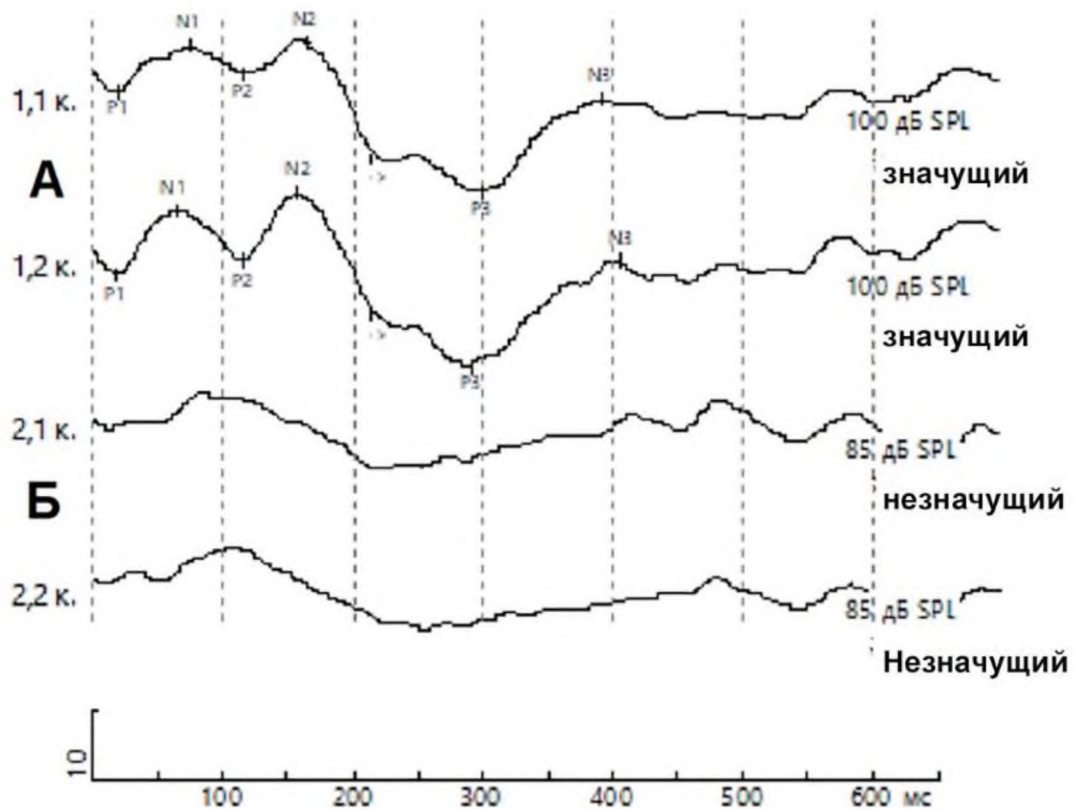


Рис. 5.1 – КВП Р300 у здорового 30-річного чоловіка. Вісь абсцис – інтервал часу від моменту подачі слухового стимулу. Негативні піки позначені N1, N2, N3, позитивні – P1, P2, P3. **А** – дві відповіді з натисканням кнопки на значущий стимул (рідкісний). **Б** – дві відповіді на незначущий стимул (частий)

Як видно з рисунку 5.1, у відповідях на виконання інструкції відповідати на значущі стимули чітко диференціюються піки КВП N2 і P3, пов'язані з процесами впізнавання та ухвалення рішення.

Отримані результати дослідження КВП Р300 проаналізовано за незалежними компонентами (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Латентність і амплітуда компонентів КВП Р300 у пацієнтів з
посткомоційним синдромом та у контрольній групі**

Латентність, мс	Основна група, n=41		Контрольна група, n=30	
	Справа	Зліва	Справа	Зліва
P1				
Me	79	79	38	37
Range	29–149	31–152	18–63	24–63
IQR	54–100	55–101	34–54	34–56
N1				
Me	122	117	94	95
Range	60–202	67–202	42–129	44–137
IQR	103–148	101–148	77–108	76–119
P2				
Me	183	182	175	172
Range	115–268	124–279	110–213	111–229
IQR	159–204	157–204	156–185	161–188
N2				
Me	251	249	226	239
Range	190–347	21–354	151–281	152–282
IQR	222–282	225–285	210–254	212–254
P3				
Me	354	350	303	305
Range	249–469	147–469	249–339	254–337
IQR	335–379	334–378	295–308	292–308
N3				
Me	424	419	385	386
Range	303–538	303–548	344–451	335–449
IQR	396–458	396–461	373–397	372–397
Амплітуда N2/P3, мкВ				
Me	4,3	4,6	11,1	10,8
Range	1,6–51,0	1,6–52,0	4,1–17,5	3,9–18,5
IQR	3,2–6,5	3,3–7,0	9,3–14,4	9,2–14,6

Примітка: Негативні піки позначені N1, N2, N3, позитивні – P1, P2, P3; Range – розмах від мінімального до максимального значення; Me – медіана; IQR – міжквартильний розмах.

Для оцінки діагностичної цінності відхилення від норми показників КВП Р300 щодо когнітивних розладів у пацієнтів з ПКС використали метод бінарної

логістичної регресії. Досліджували можливий зв'язок нейрофізіологічних даних з показниками нейропсихологічного тестування за шкалою МоСА. Методика бінарної логістичної регресії дає змогу прогнозувати ймовірність настання певної бінарної події. Бінарною є подія, яка набуває одного з двох можливих значень (0 або 1). У дослідженого контингенту пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ як бінарну подію ми розглядали наявність (<26 балів за шкалою МоСА) або відсутність (≥ 26 балів за шкалою МоСА) когнітивних порушень.

Аналіз результатів дослідження методом бінарної логістичної регресії показав, що статистично значущо вищий ризик виявлення когнітивних порушень мали особи зі змінами (порівняно з віковою нормою) показників КВП Р300, а саме зі зниженням амплітуди піка Р3 та збільшенням латентності КВП Р300 (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати регресійного аналізу* даних КВП Р300 щодо наявності когнітивних порушень у військовослужбовців з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми

Нейрофізіологічні показники	Відношенн я шансів	95 % довірчий інтервал		Рівень статистичної значущості (p)
		НМ	ВМ	
Зниження амплітуди піка Р3	2,6	1,14	5,9	0,003
Збільшення латентності КВП Р300	1,07	1,03	1,12	0,002

Примітка: * – бінарна логістична регресія (мультиваріантна регресійна модель); НМ – нижня межа; ВМ – верхня межа.

К.Д. Cicerone та К. Kalmar (1995) [69] виділили 4 кластери симптомів та ознак у структурі ПКС: афективний, когнітивний, соматичний і сенсорний (рис. 5.2).

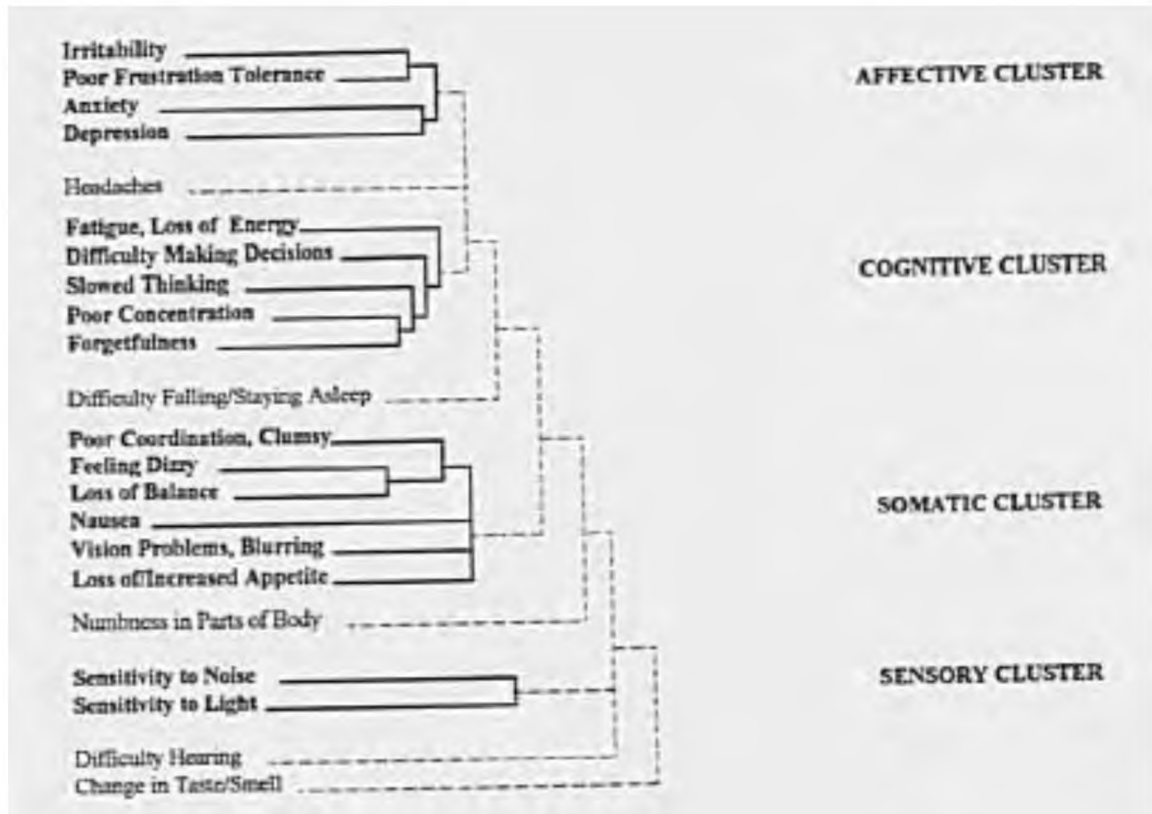


Рис. 5.2. Симптоматика посткомоційного синдрому при легкій черепно-мозковій травмі (за К.Д. Cicerone та К. Kalmar [69])

На підставі переважання частоти виразних і значних когнітивних порушень та ступеня тяжкості клінічних виявів ЛВЧМТ, нами виділено три основні варіанти ПКС при бойових ураженнях центральної нервової системи. Дані щодо частоти виявлення у пацієнтів скарг, симптомів та ознак порушень наведено у таблиці 5.3. Оцінку симптомів (ознак) згідно з пунктами опитувальника (на базі «Цицерон» [69]) використовували для підрахунку балів за кластерами: С – соматичні розлади, К – когнітивні розлади, А – афективні розлад. Оцінка симптому (ознаки) становила від 0 до 3 балів: 0 – відзначається рідко, не впливає на працездатність, 1 –

відзначається часто, іноді порушує працездатність, 2 – відзначається часто, може порушувати працездатність, 4 – відзначається постійно, не дає змоги працювати. У кожному кластері згідно з оцінкою за пунктами опитувальника та залежно від сумарного бала виділено такі градації порушень: 1–5 балів – слабкі порушення, не впливають на працездатність, 6–10 балів – помірні порушення, іноді порушують працездатність, 11–15 балів – виразні порушення, порушують працездатність, 16–20 балів – значні порушення, пацієнт не може працювати і потребує допомоги.

Таблиця 5.3

Частота виявлення і вплив симптомів та ознак на порушення працездатності у пацієнтів з посткомоційним синдромом

№*	Симптом, ознака	Відсутність симптому		Частота виявлення							
				рідко, не впливає на працездатність		часто, інколи порушує працездатність		дуже часто, можливе порушення працездатності		постійно, не дає змоги працювати	
				Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 С	Відчуття головокружіння	1	0,9	43	37,4	72	62,6	9	7,8	0	0
2 С	Втрата рівноваги	16	13,9	74	64,3	41	35,7	3	2,6	1	0,9
3 С	Погана координація рухів, незграбність	20	17,4	72	62,6	43	37,4	10	8,7	1	0,9
4	Головні болі	1	0,9	27	23,5	88	76,5	22	19,1	10	8,7
5 С	Нудота	19	16,5	75	65,2	40	34,8	3	2,6	1	0,9
6 С	Проблеми із зором, розмитість зору	19	16,5	66	57,4	49	42,6	10	8,7	5	4,3
7	Висока чутливість до світла	29	25,2	62	53,9	53	46,1	8	7,0	4	3,5
8	Утруднення слуху	4	3,5	41	35,7	74	64,3	11	9,6	9	7,8
9	Висока чутливість до шуму	7	6,1	73	63,5	42	36,5	8	7,0	7	6,1
10	Оніміння чи поколювання в тілі	27	23,5	62	53,9	53	46,1	7	6,1	6	5,2

11	Зміни смаку або нюху	69	60,0	31	27,0	84	73,0	6	5,2	2	1,7
12	Втрата апетиту чи його підвищення	51	44,3	39	33,9	76	66,1	4	3,5	6	5,2
13 К	Погана концентрація уваги	0	0,0	24	20,9	91	79,1	19	16,5	8	7,0
14 К	Забудькуватість, неможливість згадати певні речі	0	0,0	31	27,0	84	73,0	23	20,0	6	5,2
15 К	Утруднене прийняття рішень	0	0,0	48	41,7	67	58,3	11	9,6	1	0,9
16 К	Уповільнення думок, неможливість довести справу до кінця	1	0,9	16	13,9	99	86,1	35	30,4	5	4,3
17 К	Стомлення, зниження енергійності, швидка стомлюваність	0	0,0	12	10,4	103	89,6	37	32,2	16	13,9
18 А	Відчуття занепокоєння, нервово-емоційного напруження	0	0,0	21	18,3	94	81,7	29	25,2	6	5,2
19 А	Тяжке засинання, проблеми зі сном	0	0,0	6	5,2	109	94,8	44	38,3	31	27,0
20 А	Відчуття депресії чи пригнічення	0	0,0	20	17,4	95	82,6	31	27,0	6	5,2
21 А	Висока дратівливість	1	0,9	22	19,1	93	80,9	24	20,9	6	5,2
22 А	Відчуття розчарування від дрібниць	2	1,7	35	30,4	80	69,6	13	11,3	3	2,6

Примітка: * – Пункт опитувальника (на базі [69]), використаний для підрахунку балів за кластерами: С – соматичні розлади; К – когнітивні розлади; А – афективні розлади.

Диференційована оцінка наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень дала змогу виділити три клінічні варіанти ПКС. У 51 ((44,3±9,1)%) пацієнта визначили перший варіант ПКС з переважанням когнітивних порушень, який характеризувався у (7,0±4,6) % пацієнтів значними (16–20 балів) порушеннями у когнітивній сфері, у (37,4±8,8)% – виразними (11–15 балів) у поєднанні зі значними та виразними афективними розладами. Другий варіант ПКС з переважанням виразних і значних афективних порушень та помірними когнітивними розладами виявили у 27 ((23,5±7,7) %) пацієнтів, третій варіант, для якого характерними були помірні та легкі порушення когнітивного і афективного спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами, – 37 ((32,2±8,5) %) пацієнтів (варіант ПКС з переважанням психосоматичних порушень). Лише у 4 ((3,5±3,3) %) пацієнтів соматичні розлади посідали перше місце серед причин порушення працездатності.

Виділені нами варіанти ПКС за багатьма характеристиками збігаються з трьома класичними кластерами (афективним, когнітивним і соматичним) у структурі небойових пошкоджень за K.D. Cicerone та K. Kalmar [69]. Четвертий («сенсорний») кластер у нашому дослідженні траплявся нечасто. Когнітивні порушення, що були об'єктом нашого інтересу, не мали жодних відмінностей.

На рисунку 5.3 наведено частоту порушень різного ступеня тяжкості при виділених нами клінічних варіантах ПКС. При встановленні діагнозу ПКС, на нашу думку, доцільна деталізація з виділенням варіанта перебігу як складової класифікації та врахуванням тяжкості пошкоджень елементів у кластері. Нами було використано кодування у вигляді «КАС», де позиція цифри відповідає ступеню ураження в кластері («К» – когнітивному, «А» – афективному, «С» – соматичному). Наприклад, «122» означає «значне» ураження когнітивного і афективного кластерів та «виразні» порушення соматичного, «331» – «помірне» ураження когнітивного і афективного кластерів та «значні» порушення соматичного.

Ступінь пошкодження в кластері				Частота		Частота, 95% ДІ
КАС*	К	А	С	Абс.	%	
112	1	1	2	2	1,7	Перший варіант ПКС з переважанням когнітивних порушень 44,3; 9,1
113	1	1	3	1	0,9	
122	1	2	3	3	2,6	
123	1	2	4	2	1,7	
212	2	1	3	1	0,9	
213	2	1	4	5	4,3	
222	2	2	4	6	5,2	
223	2	2	4	10	8,7	
224	2	2	5	13	11,3	
232	2	3	4	2	1,7	
233	2	3	4	4	3,5	
234	2	3	5	2	1,7	
313	3	1	4	1	0,9	Другий варіант ПКС з переважанням афективних порушень 23,5; 7,7
322	3	2	4	2	1,7	
323	3	2	4	12	10,4	
324	3	2	5	12	10,4	
331	3	3	4	1	0,9	Третій варіант ПКС з переважанням психосоматичних порушень 32,2; 8,5
332	3	3	4	3	2,6	
333	3	3	4	10	8,7	
334	3	3	5	20	17,4	
344	3	4	4	1	0,9	
433	4	3	4	2	1,7	

* – ступінь пошкодження в кластері (**1** - значне; **2** - виразне; **3** - помірне; **4** - слабке)

Рис. 5.3 – Частота порушень різного ступеня тяжкості у пацієнтів (пояснення в тексті)

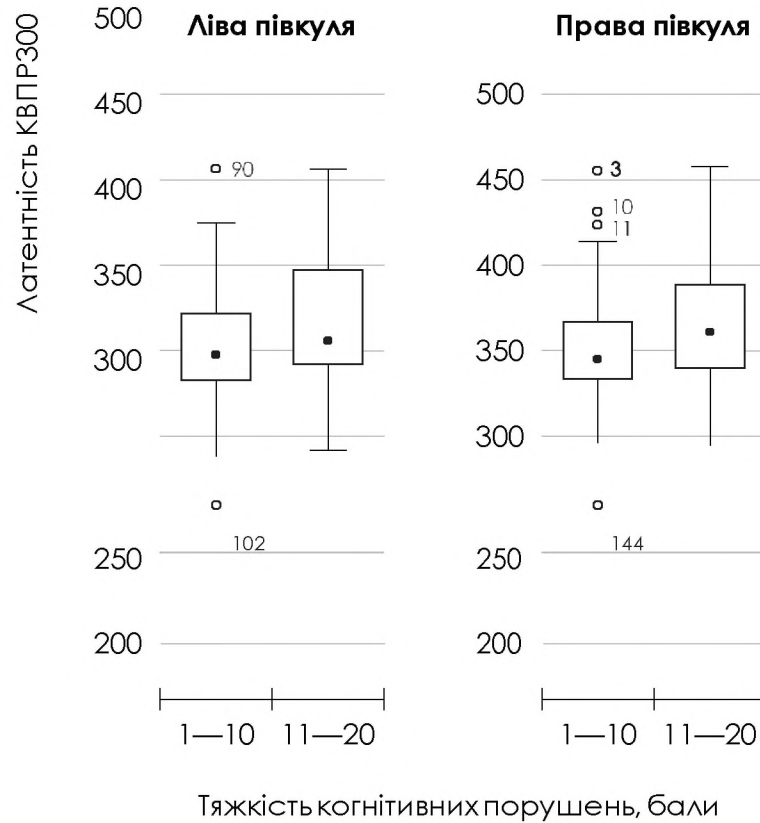
Виокремлення варіанта ПКС з переважанням когнітивних порушень дало нам змогу прослідкувати зв'язок результатів нейрофізіологічного дослідження з

нейрокогнітивними показниками пацієнтів з ЛВЧМТ. Ми прагнули визначити діагностичну цінність окремих найчастіших скарг і патологічних ознак у когнітивному кластері та відхилень від норми показників КВП Р300. Загальноприйнятим є визнання можливостей методу КВП Р300 щодо об'єктивної оцінки певних показників у доменах уваги та пам'яті [77, 78]. Оскільки латентність Р300 у пацієнтів зі значними та виразними когнітивними порушеннями статистично значущо не відрізнялася, ми розглядали їх як одну групу: сума балів 11–20 відповідала такому ступеню порушень, які заважають роботі аж до повної неможливості працювати. Показники КВП Р300 у цих пацієнтів порівнювали з показниками осіб з легкими когнітивними розладами (1–10 балів), які не заважають працювати.

Згідно з даними нашого дослідження, показники латентності Р300 обернено пропорційно корелюють з оцінкою у когнітивному кластері (сумою балів), отриманою при оцінці симптомів (ознак) за опитувальником на базі «Цицерон»: зліва $\rho=0,94$, $p=0,001$; справа $\rho=0,67$, $p=0,004$. Показники латентності Р300 статистично значущо залежали від ступеня тяжкості когнітивних розладів: справа – $U=1246$, $p=0,03$; зліва – $U=1245$, $p=0,03$.

Показники пацієнтів з виразними когнітивними порушеннями становили: латентність КВП Р300 справа – 357 (341–403) мс, зліва – 362 (338–395) мс, амплітуда КВП Р300 справа – 4,4 (3,2–7,6) мкВ, зліва – 4,3 (3,2–6,9) мкВ, пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями – відповідно 357 (330–374) мс ($U=1246$, $p=0,03$) і 345 (331–370) мс, 4,3 (3,1–6,0) та 4,7 (3,4–7,6) мкВ.

На рисунку 5.4 наведено результати математичної обробки отриманих даних щодо латентності КВП Р300 у пацієнтів з різним ступенем тяжкості когнітивних порушень.



• Медіана;
 □, Q1 — Q3;

—

Min — max (у межах 1,5 міжквартильного розмаху);

◦ Викиди, віддалені від Q1 і Q3 не ближче 1,5 та не далі 3 міжквартильних розмахів.

Рис. 5.4 – Латентність КВП Р300 у пацієнтів з різним ступенем тяжкості порушень у когнітивному кластері

5.2. Обговорення результатів дослідження когнітивних викликаних потенціалів Р300

Помірні когнітивні порушення можуть бути верифіковані за допомогою методу КВП Р300 [106]. У нашому дослідженні ми оцінювали потенціал цієї

методики у виявленні можливих електрофізіологічних біомаркерів ПКС, що виникає внаслідок ЛВЧМТ.

Реєстрація потенціалів, пов'язаних з подіями (event-related potentials), є неінвазивним методом, що характеризується високою часовою роздільною здатністю, і часто застосовується для дослідження синаптичної функції головного мозку. Його дані в режимі реального часу відображають сумарний збудливий та гальмівний постсинаптичні потенціали, головним чином пірамідальних нейронів неокортексу. Кіркові електричні імпульси, що виникають внаслідок вивільнення нейротрансмітерів у відповідь на зовнішній подразник, можуть бути зареєстровані як *викликані потенціали*. Викликані потенціали — це електрофізіологічні сигнали, що продукуються нервовою системою та реєструються у відповідь на певний стимул, наприклад, спалах світла (зорові або візуальні) або чистий тон (слухові). Викликані потенціали мають вигляд серії піків на тлі хвиль ЕЕГ. Вони виникають у відповідь на появу окремої події, якою може бути поява стимулу або психологічна реакція на стимул. Ці електроенцефалографічні коливання, таким чином, є електричними потенціалами, пов'язаними з сенсорними, руховими або когнітивними подіями. Реєстрація таких потенціалів є безпечним і неінвазивним методом дослідження психофізіологічних корелятив психічних процесів. З точки зору електромагнітної теорії, вони відображають сумарну активність постсинаптичних потенціалів, які утворюються, коли велика кількість однаково орієнтованих кіркових пірамідальних нейронів (порядку тисяч або мільйонів клітин) активується одночасно під час обробки інформації [107, 108].

Метод потенціалів, пов'язаних з подіями, завдяки високій часовій роздільній здатності (спроможності розрізняти й реєструвати піки, що послідовно виникають у відповідь на зовнішній стимул) виявився ефективним у кількісному визначенні послідовності різних етапів когнітивної діяльності. Дослідження показали, що деякі компоненти потенціалів, пов'язаних з подіями, є чутливими до наявного в індивідууму зниження когнітивних функцій та виникають навіть до

появи очевидних змін поведінки. Ці дослідження доводять, що зміни потенціалів, пов'язаних з подіями, можуть бути ранніми електрофізіологічними діагностичними біомаркерами когнітивних порушень [109–111].

Найпоширеніший спосіб класифікації потенціалів, пов'язаних з подіями, поділяє їхні хвилі на 2 групи: ранні та пізні. Ранні хвилі або компоненти, що досягають максимуму приблизно впродовж перших 100 мс після стимулу, називають «сенсорними» або «екзогенними», оскільки вони значною мірою залежать від фізичних параметрів стимулу. Піки або компоненти, які реєструються в пізніх частинах запису (понад 100 мс), відображають когнітивну оцінку стимулу і називаються «когнітивними» або «ендогенними» потенціалами, оскільки вони характеризують обробку сенсорної інформації головним мозком. Форми хвилі, що виникають, були описані та названі відповідно до їхньої латентності та амплітуди [112].

Слуховий викликаний потенціал P300, також відомий як «когнітивний викликаний потенціал» (КВП), є викликаним потенціалом із довгою латентністю. Уперше описаний майже 60 років тому S. Sutton і співавт. (1965), на сьогодні він є найбільш детально вивченим компонентом пов'язаних з подіями потенціалів, які використовуються в дослідженнях когнітивних функцій. Автори дали йому визначення як «значної зміни форми хвилі за амплітудою позитивного компонента, яка досягає максимального значення приблизно за 300 мс» [113].

Докладну інформацію, необхідну для розуміння основних механізмів походження P300 та його нейронних генераторів, подано в огляді літератури [114]. Автори зазначають, що метод реєстрації КВП P300, відомий як *oddball paradigm* (приблизним перекладом є «випадкова парадигма»), використовується в клініці з 1969 року. *Oddball paradigm* включає два типи слухових стимулів, які подаються досліджуваній особі: нечасті значущі стимули на фоні частих стандартних/незначущих стимулів (рисунк 5.5). Учасник реагує подумки (рачує) або фізично (натискає кнопку) на значущі, а не на стандартні, стимули. Відповідь на значущий стимул викликає великий позитивний потенціал із

піковою затримкою приблизно 300 мс, тобто P300. Амплітуда (мкВ) вимірюється як різниця між базовою лінією перед стимулом і піком позитивної великої хвилі, що з'являється в часовому вікні 250–500 мс (залежно від стимулу та характеристик суб'єкта). Латентність (мс) позначається як час від початку стимулу до піку позитивної хвилі. Представництво цієї хвилі на шкірі голови є переважно тім'яно-центральною, що відбувається, коли суб'єкт свідомо бере участь у задачах виявлення сигналу. Амплітуда P300 відображає реакцію головного мозку на зміни у подразниках навколишнього середовища, тому вона вважається показником ресурсів уваги та робочої пам'яті. Збільшення амплітуди P300 відображає підвищену активацію нейронних мереж і є пропорційним залученим ресурсам уваги та пам'яті, причому більші амплітуди вказують на вищі когнітивні можливості. Латентність P300 пов'язана з когнітивною ефективністю та пропорційна часу, необхідному для виявлення та оцінки стимулу. Вона показує, наскільки швидко залучаються ресурси уваги та пам'яті, вказуючи час обробки, необхідний для генерації відповіді. Коротші латентності пов'язані з кращими когнітивними показниками, тоді як когнітивні розлади характеризуються тривалими латентностями. При когнітивних розладах, таких як легке когнітивне порушення, хвороба Альцгеймера і паркінсонізм, латентність P300 подовжується, а амплітуда зменшується.

З точки зору «теорії оновлення контексту» (context-updating theory) генерація хвилі P300 пояснюється таким чином. Після первинної сенсорної обробки відбувається порівняння стимулів. Якщо змін не виявлено, генеруються ранні сенсорні викликані потенціали, що записуються як N100, P200 і N200. Якщо виявляється новий стимул (значущий), включаються механізми уваги, і робоча пам'ять порівнює його з попередньою подією. Цей каскад уваги та «оновлення» пам'яті викликає появу потенціалу P300 (рисунок 5.6) [115, 116].

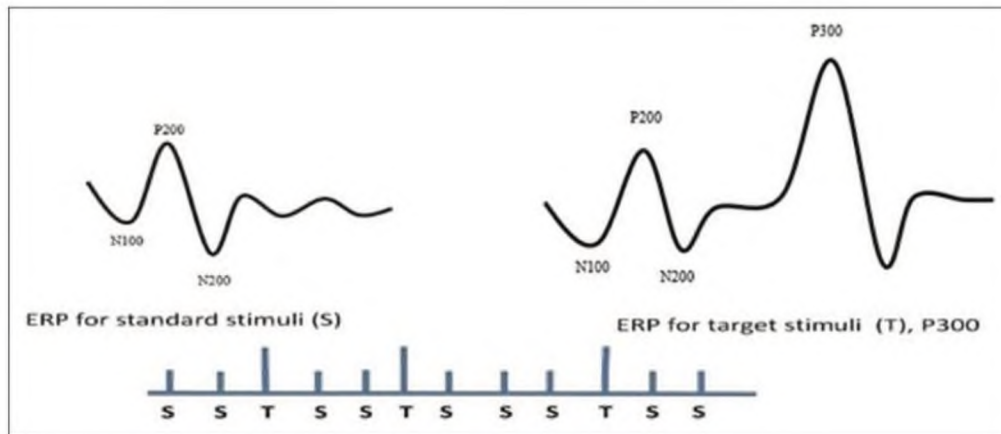


Рис. 5.5 – Потенціали, пов’язані з подією, що виникають у відповідь на стандартний (незначущий) та цільовий (значущий) стимули при застосуванні oddball paradigm (ілюстрація із статті Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol.* 2006 May;60(2):172-85. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012).



Рис. 5.6 – Генерація потенціалу P300 відповідно до «теорії оновлення контексту» (перекладено зі статті Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128-48. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019).

Питання, які нейронні структури є генераторами КВП Р300, докладно розглянуто в огляді літератури [112]. Вважається, що появі компонентів N2 і Р3 потенціалу Р300 сприяє активація кількох ділянок головного мозку, таких як надскронева кора, ретикулярна формація, петля (lemniscus), нижні горбки, таламус, первинна кора, фронтальна кора, центрально-тім'яна кора та гіпокамп. Ці відділи пов'язані з обробкою інформації, а зміни потенціалу Р300 можуть відбуватися, відповідно, якщо є дефіцит селективної уваги та механізмів пильності, зміни стану свідомості та психологічні стани, які погіршують увагу. Вважається, що розрізнення значущих та незначущих стимулів при використанні oddball paradigm ініціює активність лобової частки. Ця активність є чутливою до вимог уваги, викликаних виконанням завдання. Результати одночасного дослідження функціональної МРТ та потенціалів, пов'язаних з подіями, продемонстрували активність лобової частки для виявлення рідкісних або фізично загрозованих стимулів. Р300 генерується, коли такі стимули обробляються із залученням достатньої уваги. Пацієнти з ураженням лобової частки продемонстрували зменшення амплітуди компоненту Р3 КВП Р300. Тому цілісність лобової частки є необхідною для генерації цього потенціалу. Крім того, пацієнти з вогнищевими ураженнями гіпокампу виявляли зниження амплітуди компоненту Р3 від нових відволікаючих факторів. Р300, вочевидь, виникає, коли активація ресурсу уваги (лобова частка) сприяє подальшим операціям пам'яті в скронево-тім'яних ділянках. Відповідно, на амплітуду Р300 також впливає цілісність скронево-тім'яного з'єднання, оскільки його порушення значно зменшує величину цього показника. Вищезазначене демонструє, що КВП Р300 відображає стан мережових зв'язків між лобовою та скронево-тім'яною ділянками мозку [112].

Стосовно нейромедіаторних систем, завдяки яким відбувається генерація потенціалу Р300, найбільш поширеною й обґрунтованою є «гіпотеза подвійних трансмітерів». Згідно з нею, робота домену уваги, який є функцією лобової ділянки, опосередковується дофамінергічною активністю, тоді як робоча

пам'ять, до реалізації якої залучено скронево-тім'яне з'єднання, пов'язана з активністю норадреналіну [112, 116].

Таким чином, неінвазивно реєструючи електрофізіологічні сигнали, що генеруються активністю нейронів у багатьох ділянках головного мозку, показники Р300 характеризують стан таких доменів когнітивних функцій як увага та робоча пам'ять і відображають ступінь порушення відповідних нейронних мереж. Як зазначав D. Fougnie (2008), «здатність вибірково обробляти інформацію (увага) і зберігати інформацію в доступному стані (робоча пам'ять) є критично важливими аспектами когнітивних можливостей» [117]. Оскільки когнітивна функція (cognition) є фундаментальним фактором для підтримки якості життя, її погіршення корелює з низькою якістю життя та поганим світосприйняттям [118].

Згідно з літературними даними та результатами нашого дослідження метод КВП Р300 є доволі надійним засобом об'єктивізації когнітивних порушень, що виникають у структурі ПКС після ЛВЧМТ. У нашому дослідженні встановлення зв'язку між даними нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстежень пацієнтів сприяло діагностиці різних клінічних варіантів ПКС, зокрема варіанту з переважанням когнітивних порушень.

Усе вищезазначене дозволяє вважати успішними клінічні перспективи методу КВП Р300 як додаткового засобу діагностики ПКС внаслідок ЛВЧМТ.

Висновок до розділу 5

Нейрофізіологічна діагностика методом когнітивних викликаних потенціалів Р300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних порушень, зокрема розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що спостерігаються в структурі посткомоційного синдрому внаслідок вибухової травми. Результати дослідження показників Р300 відображають ступінь порушень у функціонуванні нейронних мереж переважно лобової та скронево-тім'яної ділянок головного

мозку, які забезпечують реалізацію функціонування відповідних доменів когнітивної діяльності.

Метод когнітивних викликаних потенціалів Р300 може застосовуватись у клініці як діагностичний інструмент та маркер прогнозу щодо відновлення когнітивних функцій після вибухових черепно-мозкових ушкоджень, а його результати можуть слугувати потенційними електрофізіологічними біомаркерами когнітивних порушень при посткомоційному синдромі.

Матеріали розділу було опубліковано в статті:

Завалій, Ю. В., Солонович, О. С., Білошицький, В. В., Третьякова, А. І., Чеботарьова, Л. Л., & Сулій, Л. М. (2021). Когнітивні викликані потенціали в діагностиці посткомоційного синдрому внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(4), 3–9. <https://doi.org/10.25305/unj.236138>

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОСТКОМОЦІЙНОГО СИНДРОМУ УНАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

6.1. Результати нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у пацієнтів різних вікових груп

У нашому дослідженні визначено нейрофізіологічні критерії, які дають змогу об'єктивізувати наявність та виразність післятравматичних когнітивних порушень уваги та пам'яті у пацієнтів з ПКС унаслідок легкої ЛВЧМТ, запропоновано виділення трьох варіантів ПКС на основі переважання виразних та значних когнітивних порушень і ступеня тяжкості клінічних виявів. У попередніх розділах показано, що у постраждалих від вибухового ураження у віддалений період ЛВЧМТ нейрофізіологічне тестування методом КВП Р300 дає змогу верифікувати дисфункцію мозкової діяльності та ступінь когнітивних порушень, уточнити варіант клінічного перебігу ПКС. Обґрунтовано доцільність додання методу КВП Р300 до діагностичного комплексу у пацієнтів з ПКС для об'єктивізації наявності та виразності когнітивних порушень.

Загальноприйнятим є уявлення про вплив віку на результати нейропсихологічного і нейрофізіологічного досліджень, що зумовлено погіршенням пам'яті та уваги в старших вікових групах при захворюваннях і пошкодженнях центральної нервової системи різного походження [119–121]. Це слід урахувати при роботі з пацієнтами, які зазнали ЛВЧМТ, і орієнтуватися на нормативні показники з урахуванням вікового чинника.

Для оцінки діагностичної цінності відхилення від норми показників КВП Р300 щодо когнітивних розладів у пацієнтів з ПКС використали метод бінарної логістичної регресії. Досліджували можливий зв'язок нейрофізіологічних даних з показниками нейропсихологічного тестування за шкалою МоСА. Методика

бінарної логістичної регресії дає змогу прогнозувати ймовірність настання певної бінарної події, яка може набути одного з двох можливих значень (0 або 1). У дослідженого контингенту пацієнтів з ПКС унаслідок ЛВЧМТ як бінарну подію ми розглядали наявність (<26 балів за шкалою МоСА) або відсутність (≥ 26 балів за шкалою МоСА) когнітивних порушень.

Аналіз результатів дослідження методом бінарної логістичної регресії показав, що статистично значущо вищий ризик виявлення когнітивних порушень мали особи зі змінами (порівняно з віковою нормою) показників КВП Р300, а саме зі зниженням амплітуди піка Р3 та збільшенням латентності КВП Р300. Зазначені результати представлено в табл. 5.2 у попередньому розділі дисертації.

Для оцінки впливу чинника віку на результати нейрофізіологічного дослідження використано основні показники КВП: латентність і амплітуду піка Р300 (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Латентність та амплітуда КВП Р300 у вікових групах

Показник	До 30 років, n=6	31-40 років, n=18	Понад 40 років n=17	Усього, n=41	Порівняння груп*
Латентність Р3 справа, мс					
Me	345,33	360,5	354,41	355,76	F=0,27
σ	55,56	43,02	42,35	43,78	p=0,76
Латентність Р3 зліва, мс					
Me	354,17	362,67	355,24	358,34	F=0,16
σ	53,77	43,29	40,55	42,78	p=0,85
Амплітуда N2 справа, мкВ					
Me	3,77	5,80	7,19	6,08	F=2,02
σ	1,70	3,08	4,59	3,76	p=0,15
Амплітуда N2 зліва, мкВ					
Me	4,01	5,84	6,94	6,03	F=1,54
σ	1,82	3,03	4,41	3,61	p=0,23

Примітка: * – При порівнянні використано однофакторний дисперсійний аналіз.

Значення критерія Фішера (F) є меншим за критичне значення при заданій кількості спостережень. Щоб визначити вікові норми латентності КВП Р300 проаналізували працю [122], автори якої вказують на наявність вузького діапазону крутизни нахилу лінії регресії латентності Р300 залежно від віку – від 1,07 до 1,8 мс/рік. У разі контрольної групи рівняння регресії набуває такого вигляду: $LP300 = 277 + (1,07 \cdot \text{Вік пацієнта})$ ($p=0,05$, 95 % СІb: 252–302, 95 % СІp300: 0,04–2,1), у групі пацієнтів з ПКС: $LP300 = 311 + (1,4 \cdot \text{Вік пацієнта})$ ($p=0,005$, 95 % СІb: 276–346, 95 % СІp300: 0,4–2,3). Отже, спостерігається збільшення швидкості росту показника латентності в 1,3 разу (процес «когнітивного старіння» відбувається на 30% швидше), а також збільшення константи на 11 %, або в перерахунку на роки при зміні латентності на 1,4 мс/рік «когнітивне старіння» в результаті травми пришвидшується на 24 роки. З огляду на це, розрахували верхню межу норми показників латентності компонентів КВП Р300 у пацієнтів з ПКС, використовуючи рівняння регресії для верхньої межі 95 % довірчого інтервалу групи контролю ($\text{const}=302$, $b=2,1$). За цих умов у 31 обстеженого пацієнта з ПКС віком 18–45 років показник латентності Р 300 перевищував значення вікової норми.

Виявлено, що перевищення верхньої межі вікової норми латентності Р300 статистично значущо пов'язане з наявністю когнітивних порушень за даними шкали МоСА ($\chi^2=6,4$, $\phi=0,2$, $p=0,01$).

6.2. Обговорення результатів нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у пацієнтів різних вікових груп

Основні когнітивні здібності, що включають швидкість обробки даних, мислення, епізодичну пам'ять і просторову візуалізацію, починають знижуватися вже на третьому десятилітті життя. У подальшому, у більшості індивідуумів відбувається не стрімке падіння, а невелике, проте постійне зниження когнітивних здібностей протягом життя [123]. Нормальне старіння

супроводжується морфологічними змінами в головному мозку. Об'єм головного мозку з віком зменшується, причому до ранніх змін належить зниження об'єму сірої речовини, особливо за рахунок нейронів лобової кори [124]. Це супроводжується деградацією синапсів, зниженою пластичністю синаптичних зв'язків, що призводить до падіння синаптичної щільності, яке сягає 20% у людей старше 60 років [125]. Зміни в сірій речовині зазвичай супроводжуються змінами білої речовини головного мозку. У віці від 20 до 80 років відбувається втрата 45% об'єму білої речовини, яка, щоправда, стає поширеною та серйозною після досягнення 70 років. З віком виникає більше аберацій мієліну. Сегментарна демієлінізація, надлишкова мієлінізація та неправильне формування мієлінових оболонок призводять до зниження швидкості провідності та значної втрати нервових волокон. Виживанню нейронів також загрожує старіння мікроглії, яка піддається дистрофії та починає продукувати токсичні речовини, які можуть атакувати нейрони [126, 127]. В огляді літератури [128] узагальнено молекулярні механізми, які включають зміни синаптичної пластичності та внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, включаючи епігенетичні зміни, клітинне старіння, аутофагію, порушення функцій мітохондрій і запалення.

Вікове когнітивне зниження обумовлено відповідними змінами нейроанатомічних субстратів. Індивідуальні когнітивні домени відрізняються залежно від цих субстратів, і в окремих людей можуть знижуватися з різною швидкістю. Так звані «плавні навички», такі як швидкість обробки, пам'ять і мислення, які залежать від інтеграції нової інформації, швидкої реакції та вирішення проблем, мають тенденцію до більш помітного зниження. Навпаки, «кристалізовані навички», такі як словниковий запас і запас знань, які засвоюються, відпрацьовуються та вдосконалюються завдяки досвіду, як правило, демонструють більшу стабільність протягом усього життя. Незважаючи на варіабельність між цими доменами, довгострокові дослідження показують, що від 30% до 60% індивідуальних когнітивних змін можна віднести до їх спільного доменного ефекту, який пояснює глобальне зниження з віком [129, 130].

ЧМТ викликає місцеві зміни та порушення функцій головного мозку, у найбільшій мірі обумовлені пошкодженням лобових і скроневих часток. У випадку ЛЧМТ ураження обмежуються пошкодженням аксонів, головним чином уражаючи тракти нервових волокон. Зміни в нейронних мережах можна інтерпретувати як комбінацію нейропластичної відповіді та компенсаторних механізмів, викликаних ушкодженням. Структурне пошкодження нейронних мереж може вплинути як на короткі, так і на довгі волокна, а також на тракти всередині мозолистого тіла [131]. Розвиток вторинних ушкоджень головного мозку відбувається внаслідок уоллерівської дегенерації в нервових волокнах шляхів білої речовини, а також за рахунок інших механізмів, таких як апоптоз, запалення, ексайтотоксичність і гіперперфузія. У хронічній фазі ЧМТ поширена атрофія мозкової речовини продовжує прогресувати. У дорослих із ЧМТ змінюється об'єм мозку в префронтальній, орбітофронтальній та скроневій зонах. Також відзначаються такі серйозні довгострокові структурні зміни головного мозку, як зменшення об'єму білої та сірої речовини, зменшення розміру гіпокампі та мозолистого тіла [131, 132].

Дифузне аксональне пошкодження, яке є однією з найважливіших патологічних ознак ЧМТ, порушує важливі кортикально-підкіркові шляхи та призводить до клінічно значущої когнітивної дисфункції. Зокрема, після ЛВЧМТ спостерігаються порушення функціонування нейрональних мереж, які корелюють із виразністю симптоматики. Ці структурні зміни головного мозку супроводжуються погіршенням клінічних, когнітивних та поведінкових наслідків травми [133].

Хоча нейропластичність і компенсаторні процеси після ЧМТ можуть привести до покращення функціонування, вони також можуть спричинити негативні ефекти, такі як спастичність і рання посттравматична епілепсія, що також впливає на розвиток несприятливих віддалених наслідків. Локалізація та тяжкість травми, ступінь порушення нейрональних мереж та варіабельність

нейропластичності сприяють індивідуальним відмінностям у відновленні після ЧМТ та стійкості дефіциту, зокрема когнітивного [126, 131–133].

Таким чином, і нормальне старіння, і ЧМТ призводять до структурних і функціональних змін головного мозку. На сьогодні очевидним є факт, що їхні наслідки спроможні взаємно посилювати одне одного, якщо ці два типи змін відбуваються в одній людині. Втрата нервових клітин, яка супроводжує нормальне старіння, може поєднуватися або взаємодіяти з пошкодженням нейронів, спричиненим ЧМТ, і призводити до погіршення когнітивних і соціальних здібностей пацієнтів старшого віку [126, 133]. Класичною ілюстрацією стали результати дослідження ветеранів II Світової Війни, які зазнали ЧМТ у ході бойових дій. Через 10 і 30 років після травми у досліджуваних оцінювали когнітивні функції (лексикон, арифметичні дії, рахування) та порівнювали з результатами такого тестування в нетравмованих ветеранів. Виявленим наслідком ЧМТ було більш значне когнітивне зниження у травмованих, яке відбулося між першим та другим термінами дослідження. Автори дійшли висновку, що поглиблення когнітивного зниження може бути результатом взаємодії попередньої ЧМТ та ефектами нормального старіння [134]. В іншому дослідженні результати когнітивного тестування були нижчими у суб'єктів з ЛЧМТ, ніж у відповідній контрольній групі здорових осіб щодо всіх аспектів первинної та вторинної пам'яті та більшості тестів, які використовувалися для вимірювання швидкості виконання (performance). Результати вказують на те, що ЧМТ, перенесена на ранньому етапі життя, може спричинити постійні наслідки в певних когнітивних сферах та може посилити процес «когнітивного старіння» [135].

Виявлене в нашому дослідженні когнітивне зниження або прискорене «когнітивне старіння» у потерпілих з ЛВЧМТ відповідало описаним у літературі тенденціям, у старших пацієнтів когнітивне зниження набувало більш виразного характеру порівняно з молодшими. Це явище обумовлено природними віковими

змінами ЦНС і має враховуватися при тестуванні когнітивних функцій в різних вікових групах.

Висновок до розділу 6

У постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ у віддалений період пошкодження за наявності когнітивних порушень нейрофізіологічне тестування з використанням методу КВП Р300 дає змогу верифікувати дисфункцію мозкової діяльності у вигляді порушень уваги та пам'яті. Перевищення верхньої межі вікової норми латентності Р2 і Р3 компонентів КВП Р300 статистично значущо пов'язане з наявністю когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС.

Метод КВП Р300 можна рекомендувати для використання у комплексній діагностиці когнітивних розладів у пацієнтів з ПКС у проміжний та віддалений період травми. При клінічній інтерпретації показників латентності компонентів КВП Р300 слід орієнтуватися на нормативні показники з урахуванням вікового чинника.

Матеріали розділу було опубліковано в статті:

Чеботарьова, Л. Л., & Завалій, Ю. В. (2022). Віковий аспект нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у потерпілих з легкою вибуховою черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(4), 26–30. <https://doi.org/10.25305/unj.260798>

ВИСНОВКИ

1. У сучасних війнах, унаслідок широкого застосування ствольної й реактивної артилерії, реактивних гранат та мін, вибухова ЧМТ є типовим і поширеним бойовим ушкодженням, що його зазнають військовослужбовці. Згідно з даними літератури, біомеханіка й патофізіологія ЛВЧМТ суттєво відрізняються від механізмів інших типів черепно-мозкових ушкоджень. Вибухова ЧМТ характеризується тим, що вибух впливає на ЦНС як через пряму дію вибухової хвилі, так і опосередковано шляхом торако-абдомінальної судинно-гідродинамічної передачі енергії. Наслідком цього є більш поширене дифузне аксональне пошкодження в лобових та лобово-скроневих відділах головного мозку з характерними для вторинного ушкодження ЦНС молекулярними змінами. Ці зміни є підґрунтям можливого формування ПКС після ЛВЧМТ.

2. У пацієнтів з встановленим діагнозом ПКС унаслідок ЛВЧМТ оцінка наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень за допомогою опитувальника (на базі «Цицерон»), нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстежень дала змогу виділити три клінічні варіанти ПКС. У 44,3±9,1% пацієнтів визначили перший варіант ПКС з переважанням когнітивних порушень, який характеризувався значними (16–20 балів) у 7,0±4,6% осіб та виразними (11–15 балів) – у 37,4±8,8% порушеннями у когнітивній сфері в поєднанні зі значними і виразними афективними розладами. Другий варіант ПКС з переважанням виразних та значних афективних порушень і помірними когнітивними розладами зареєстрували у 23,5±7,7% пацієнтів. Третій варіант, для якого характерні помірні та легкі порушення когнітивного і афективного спектру у поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами (варіант ПКС з переважанням психосоматичних порушень), спостерігали у 32,2±8,5% пацієнтів.

3. За результатами тестування когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів з встановленим діагнозом ПКС унаслідок ЛВЧМТ, найбільше зниження показників когнітивних порушень виявлено для запам'ятовування (пам'яті), уваги, відстроченого відтворення, сумарної оцінки в балах. Частота недементних когнітивних порушень становила 43,5%. Згідно з оцінкою ступеня афективних порушень за шкалою HADS розподіл пацієнтів був таким: клінічно виразна тривога (>11 балів) – у 9,6% осіб, депресії – у 11,3%, поєднання клінічно виразної тривоги із депресією – у 5,2%, субклінічні симптоми тривоги різного ступеня виразності – у 55,7%. Нормальні показники, тобто відсутність ознак тривоги (<8 балів за шкалою HADS) зареєстровано у 7,8% пацієнтів, відсутність ознак депресії (<8 балів) – у 8,7%. Явища астенії у вигляді стомлюваності з коливаннями настрою, втратою спроможності тривало концентруватися на завданнях розумової та фізичної праці мали місце в усіх пацієнтів з ПКС.

4. До клінічних показників, які за даними регресійного аналізу (бінарна логістична регресія) є чинниками з вірогідно вищим ризиком розвитку когнітивних порушень, належать: 1) скарги на надзвичайну втомлюваність (та інші скарги астеничного ряду) і головний біль різного характеру, локалізації, інтенсивності, переконливості опису ($p=0,02$), 2) неврологічні ознаки у вигляді елементів пірамідної недостатності, пожвавлення сухожилкових рефлексів ($p=0,017$), 3) підвищений рівень тривоги за шкалою HADS ($p=0,04$). Їх можна розглядати як предиктори виявлення когнітивного дефіциту у постраждалих з ПКС унаслідок ЛВЧМТ.

5. За даними ультразвукового дуплексного сканування в групах спостережень не виявлено структурних змін судинної стінки сонних артерій, а також статистично значущих відмінностей швидкісних показників кровотоку і показників резистивності (індекси пульсації (PI) та периферійного судинного опору (RI)) в екстракраніальних судинах. У пацієнтів з ПКС після ЛВЧМТ метод ТКДС дає змогу виявити зміни судинної резистивності в інтракраніальних судинах як каротидного, так і вертебрально-базиллярного басейну (зниження

показників резистивності), а також ознаки венозної дисциркуляції в базальних венах мозку. Так, частка пацієнтів з РІ менше або на рівні нижньої межі норми в інтракраніальних сегментах каротидного басейну становила 30,4%, у контрольній групі – 6,6% ($p=0,01$). Частота таких змін у вертебрально-базиллярному басейні становила 39,1% порівняно з 16,6% у контрольній групі ($p=0,02$). При оцінці показників венозного відтоку у мозкових венах в основній групі відзначено статистично значущо більшу частоту ознак дисциркуляції по базальних венах Розенталя (32,2%) порівняно з контрольною групою (13,3%, $p=0,04$). Такі зміни вважаються неспецифічними і під час обстеження пацієнтів з посткомоційним синдромом можуть відігравати додаткову роль у комплексній оцінці функціонального стану ЦНС.

6. Метод КЕЕГ дає змогу виявити при ПКС, який розвинувся внаслідок ЛВЧМТ, зміни показників біоелектричної активності головного мозку, що за даними регресійного аналізу (бінарна логістична регресія) супроводжують наявність когнітивних порушень, діагностованих за даними шкали МоСА. До цих показників належать частотно-просторова інверсія α -ритму, зміна частоти α -ритму, зменшення амплітуди α -ритму, зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - і δ -діапазонах ($p=0,01$), наявність ознак дисфункції неспецифічних структур головного мозку, відхилення від норми при пробі з гіпервентиляцією ($p=0,033$) та ознаки подразнення кори головного мозку ($p=0,014$). Ці зміни зберігаються у частини постраждалих у віддалений період травми (6 місяців – 3 роки). Їх слід урахувувати при диференційній діагностиці з функціональними порушеннями, характерними для ПТСР.

7. Нейрофізіологічна діагностика методом КВП Р300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних порушень, зокрема розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми. Результати дослідження показників Р300 відображають ступінь порушень у функціонуванні нейронних мереж переважно лобової та скронево-тім'яної ділянок головного мозку. Виокремлення варіанта ПКС з переважанням

когнітивних порушень дало змогу прослідкувати зв'язок результатів нейрофізіологічного дослідження з нейрокогнітивними показниками пацієнтів з ЛВЧМТ. Показники пацієнтів з виразними когнітивними порушеннями становили: латентність КВП Р300 справа – 357 (341–403) мс, зліва – 362 (338–395) мс, амплітуда КВП Р300 справа – 4,4 (3,2–7,6) мкВ, зліва – 4,3 (3,2–6,9) мкВ, пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями – відповідно 357 (330–374) мс ($U = 1246$, $p = 0,03$) і 345 (331–370) мс, 4,3 (3,1–6,0) та 4,7 (3,4–7,6) мкВ. Показники латентності Р300 обернено пропорційно корелюють з оцінкою у когнітивному кластері (сумою балів), отриманою при оцінці симптомів (ознак) за опитувальником на базі «Цицерон»: зліва $\rho=0,94$, $p=0,001$; справа $\rho=0,67$, $p=0,004$. Показники латентності Р300 статистично значущо залежали від ступеня тяжкості когнітивних розладів: справа – $U=1246$, $p=0,03$; зліва – $U=1245$, $p=0,03$.

8. При клінічній інтерпретації показників латентності компонентів КВП Р300 слід орієнтуватися на нормативні показники з урахуванням вікового чинника. За даними регресійного аналізу, перевищення верхньої межі вікової норми латентності Р2 і Р3 компонентів КВП Р300 статистично значущо пов'язане з наявністю когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС, виявлених за даними шкали МоСА ($p=0,01$).

9. Результати дослідження дозволяють вважати проведення комплексного невролого-нейропсихологічного обстеження (опитувальник «Цицерон», шкали МоСА, HADS та ШАС) та нейрофізіологічних методів КЕЕГ та КВП Р300 ефективним доповненням до традиційної діагностики ПКС, яка на сьогодні є клінічною і ґрунтується переважно на оцінці скарг пацієнта/ки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Оцінка неврологічного стану і когнітивних функцій пацієнтів, що зазнали ЛВЧМТ внаслідок бойових дій, має включати скринінг симптоматики можливого ПКС: 1) скарг на погане самопочуття (запаморочення, загальне нездужання та надмірна втома або непереносимість шуму) та головний біль, 2) емоційних змін (дратівливість, емоційна лабільність або певний ступінь депресії та/або тривожності), 3) скарг на труднощі з концентрацією уваги та виконання розумових завдань, а також на проблеми зі зниженням пам'яті, 4) безсоння, 5) знижену толерантність до алкоголю, 6) стурбованість зазначеними симптомами і страх стійкого пошкодження мозку.

За наявності зазначених скарг показаним є проведення комплексного невролого-нейропсихологічного обстеження з використанням таких інструментів діагностики когнітивних порушень як опитувальник «Цицерон» і нейропсихологічне тестування за допомогою шкал МоСА, HADS та ШАС. Ефективним засобом об'єктивізації виявлених когнітивних та психологічних порушень, зокрема розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, є нейрофізіологічні методики діагностики КЕЕГ та КВП Р300. Відхилення від норми показників цих досліджень відображає порушення функціонування нейронних мереж, переважно лобової та скронево-тім'яної ділянок головного мозку, внаслідок аксонального пошкодження.

У разі виявлення й об'єктивізації психологічних та когнітивних порушень пацієнтам показані лікувальні та реабілітаційні заходи, спрямовані на збереження й відновлення порушених функцій. Зважаючи на варіабельність симптоматики ПКС та різноманіття терапевтичних підходів, таке лікування повинно мати персоналізований характер. Це може потребувати виділення окремого напрямку нейрокогнітивної реабілітації в діяльності відділень реабілітації поранених військових і підготовки відповідних фахівців.

Зазначений діагностичний комплекс нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень може бути рекомендований до застосування в складних діагностичних випадках, наприклад, за відсутності документального підтвердження факту ЛВЧМТ, а також для судово-медичної експертизи та експертизи працездатності потерпілих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kobeissy F, Mondello S, Tümer N, Toklu HZ, Whidden MA, Kirichenko N, Zhang Z, Prima V, Yassin W, Anagli J, Chandra N, Svetlov S, Wang KK. Assessing neuro-systemic & behavioral components in the pathophysiology of blast-related brain injury. *Front Neurol*. 2013 Nov 21;4:186. doi: 10.3389/fneur.2013.00186.
2. Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, Cox AL, Engel CC, Castro CA. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *N Engl J Med*. 2008 Jan 31;358(5):453-63. doi: 10.1056/NEJMoa072972.
3. Owens BD, Kragh JF Jr, Wenke JC, Macaitis J, Wade CE, Holcomb JB. Combat wounds in operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom. *J Trauma*. 2008 Feb;64(2):295-9. doi: 10.1097/TA.0b013e318163b875.
4. Elder GA. Update on TBI and Cognitive Impairment in Military Veterans. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Oct;15(10):68. doi: 10.1007/s11910-015-0591-8.
5. Phipps H, Mondello S, Wilson A, Dittmer T, Rohde NN, Schroeder PJ, Nichols J, McGirt C, Hoffman J, Tanksley K, Chohan M, Heiderman A, Abou Abbass H, Kobeissy F, Hinds S. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020 Nov 2;11:559318. doi: 10.3389/fneur.2020.559318.
6. Sirko A, Pilipenko G, Romanukha D, Skrypnik A. Mortality and Functional Outcome Predictors in Combat-Related Penetrating Brain Injury Treatment in a Specialty Civilian Medical Facility. *Mil Med*. 2020 Jun 8;185(5-6):e774-e780. doi: 10.1093/milmed/usz431.
7. Kucherov Y, Hubler GK, DePalma RG. Blast induced mild traumatic brain injury/concussion: a physical analysis. *Journal of Applied Physics*. 2012 Nov 15;112(10):104701. doi: 10.1063/1.4765727.
8. Benzinger TL, Brody D, Cardin S, Curley KC, Mintun MA, Mun SK, Wong KH, Wrathall JR. Blast-related brain injury: imaging for clinical and research

- applications: report of the 2008 st. Louis workshop. *J Neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2127-44. doi: 10.1089/neu.2009.0885.
9. Veitch DP, Friedl KE, Weiner MW. Military risk factors for cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Nov;10(9):907-30. doi: 10.2174/15672050113109990142.
 10. Karr JE, Areshenkoff CN, Duggan EC, Garcia-Barrera MA. Blast-related mild traumatic brain injury: a Bayesian random-effects meta-analysis on the cognitive outcomes of concussion among military personnel. *Neuropsychol Rev*. 2014 Dec;24(4):428-44. doi: 10.1007/s11065-014-9271-8.
 11. Dwyer B, Katz DI. Postconcussion syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2018;158:163-178. doi: 10.1016/B978-0-444-63954-7.00017-3.
 12. Elder GA, Mitsis EM, Ahlers ST, Cristian A. Blast-induced mild traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Dec;33(4):757-81. doi: 10.1016/j.psc.2010.08.001.
 13. Defense and Veterans Brain Injury Center. DoD Worldwide Numbers for TBI. Available at: <http://dvvbic.dcoe.mil/dod-worldwide-numbers-tbi>.
 14. Mac Donald CL, Johnson AM, Wierzechowski L, Kassner E, Stewart T, Nelson EC, Werner NJ, Zonies D, Oh J, Fang R, Brody DL. Prospectively assessed clinical outcomes in concussive blast vs nonblast traumatic brain injury among evacuated US military personnel. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):994-1002. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1114.
 15. Taylor BC, Campbell E, Nugent S, et al. Fiscal Year 2014 VA Utilization Report for Iraq and Afghanistan War Veterans Diagnosed with TBI. Prepared for the VA Polytrauma and Blast-Related Injuries QUERI #PLY 05-2010-2. November 2015. Available at: <http://www.polytrauma.va.gov/TBIReports/FY14-TBI-Diagnosis-HCU-Report.pdf>.
 16. DePalma RG, Hoffman SW. Combat blast related traumatic brain injury (TBI): Decade of recognition; promise of progress. *Behav Brain Res*. 2018 Mar 15;340:102-105. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.036.

17. Armistead-Jehle P, Soble JR, Cooper DB, Belanger HG. Unique Aspects of Traumatic Brain Injury in Military and Veteran Populations. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May;28(2):323-337. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.008.
18. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):43-64. doi: 10.1093/brain/aws307.
19. Zhou Y, Wen LL, Wang HD, Zhou XM, Fang J, Zhu JH, Ding K. Blast-Induced Traumatic Brain Injury Triggered by Moderate Intensity Shock Wave Using a Modified Experimental Model of Injury in Mice. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Oct 20;131(20):2447-2460. doi: 10.4103/0366-6999.243558.
20. Rutter B, Song H, DePalma RG, Hubler G, Cui J, Gu Z, Johnson CE. Shock Wave Physics as Related to Primary Non-Impact Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *Mil Med*. 2021 Jan 25;186(Suppl 1):601-609. doi: 10.1093/milmed/usaa290.
21. Wolf SJ, Bebartha VS, Bonnett CJ, Pons PT, Cantrill SV. Blast injuries. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):405-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60257-9. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19631372.
22. Salzar RS, Treichler D, Wardlaw A, Weiss G, Goeller J. Experimental Investigation of Cavitation as a Possible Damage Mechanism in Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Post-Mortem Human Subject Heads. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 15;34(8):1589-1602. doi: 10.1089/neu.2016.4600.
23. Yamamoto S, DeWitt DS, Prough DS. Impact & Blast Traumatic Brain Injury: Implications for Therapy. *Molecules*. 2018 Jan 26;23(2):245. doi: 10.3390/molecules23020245.
24. Panzer MB, Myers BS, Capehart BP, Bass CR. Development of a finite element model for blast brain injury and the effects of CSF cavitation. *Ann Biomed Eng*. 2012 Jul;40(7):1530-44. doi: 10.1007/s10439-012-0519-2.

25. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control. Explosions and blast injuries: a primer for clinicians. 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/masstrauma/preparedness/primer.pdf>. Accessed June 29, 2016.
26. Kinch K, Fullerton JL, Stewart W. One hundred years (and counting) of blast-associated traumatic brain injury. *J R Army Med Corps*. 2019 Jun;165(3):180-182. doi: 10.1136/jramc-2017-000867.
27. Mu W, Catenaccio E, Lipton ML. Neuroimaging in Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2017 Jan/Feb;32(1):55-69. doi: 10.1097/HTR.0000000000000213.
28. Salat DH, Robinson ME, Miller DR, Clark DC, McGlinchey RE. Neuroimaging of deployment-associated traumatic brain injury (TBI) with a focus on mild TBI (mTBI) since 2009. *Brain Inj*. 2017;31(9):1204-1219. doi: 10.1080/02699052.2017.1327672.
29. Zuckerman A, Ram O, Ifergane G, Matar MA, Sagi R, Ostfeld I, Hoffman JR, Kaplan Z, Sadot O, Cohen H. Controlled Low-Pressure Blast-Wave Exposure Causes Distinct Behavioral and Morphological Responses Modelling Mild Traumatic Brain Injury, Post-Traumatic Stress Disorder, and Comorbid Mild Traumatic Brain Injury-Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma*. 2017 Jan 1;34(1):145-164. doi: 10.1089/neu.2015.4310.
30. Abdul-Muneer PM, Schuetz H, Wang F, Skotak M, Jones J, Gorantla S, Zimmerman MC, Chandra N, Haorah J. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast. *Free Radic Biol Med*. 2013 Jul;60:282-91. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.029.
31. Tompkins P, Tesiram Y, Lerner M, Gonzalez LP, Lightfoot S, Rabb CH, Brackett DJ. Brain injury: neuro-inflammation, cognitive deficit, and magnetic resonance imaging in a model of blast induced traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Nov 15;30(22):1888-97. doi: 10.1089/neu.2012.2674.

32. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R, Stone JR, Dickstein DL, Haghghi F, Hof PR, Ahlers ST. Vascular and inflammatory factors in the pathophysiology of blast-induced brain injury. *Front Neurol.* 2015 Mar 16;6:48. doi: 10.3389/fneur.2015.00048.
33. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017 May;28(2):215-225. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.001.
34. Rodriguez UA, Zeng Y, Deyo D, Parsley MA, Hawkins BE, Prough DS, DeWitt DS. Effects of Mild Blast Traumatic Brain Injury on Cerebral Vascular, Histopathological, and Behavioral Outcomes in Rats. *J Neurotrauma.* 2018 Jan 15;35(2):375-392. doi: 10.1089/neu.2017.5256.
35. Mishra V, Skotak M, Schuetz H, Heller A, Haorah J, Chandra N. Primary blast causes mild, moderate, severe and lethal TBI with increasing blast overpressures: Experimental rat injury model. *Sci Rep.* 2016 Jun 7;6:26992. doi: 10.1038/srep26992.
36. Säljö A, Arrhén F, Bolouri H, Mayorga M, Hamberger A. Neuropathology and pressure in the pig brain resulting from low-impulse noise exposure. *J Neurotrauma.* 2008 Dec;25(12):1397-406. doi: 10.1089/neu.2008.0602.
37. Koliatsos VE, Cernak I, Xu L, Song Y, Savonenko A, Crain BJ, Eberhart CG, Frangakis CE, Melnikova T, Kim H, Lee D. A mouse model of blast injury to brain: initial pathological, neuropathological, and behavioral characterization. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011 May;70(5):399-416. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182189f06.
38. Long JB, Bentley TL, Wessner KA, Cerone C, Sweeney S, Bauman RA. Blast overpressure in rats: recreating a battlefield injury in the laboratory. *J Neurotrauma.* 2009 Jun;26(6):827-40. doi: 10.1089/neu.2008.0748.
39. Rubio JE, Skotak M, Alay E, Sundaramurthy A, Subramaniam DR, Kote VB, Yeoh S, Monson K, Chandra N, Unnikrishnan G, Reifman J. Does Blast Exposure to the Torso Cause a Blood Surge to the Brain? *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Dec 17;8:573647. doi: 10.3389/fbioe.2020.573647.

40. Alford PW, Dabiri BE, Goss JA, Hemphill MA, Brigham MD, Parker KK. Blast-induced phenotypic switching in cerebral vasospasm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Aug 2;108(31):12705-10. doi: 10.1073/pnas.1105860108.
41. Chodobski A, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*. 2011 Dec;2(4):492-516. doi: 10.1007/s12975-011-0125-x.
42. Gupta RK, Przekwas A. Mathematical Models of Blast-Induced TBI: Current Status, Challenges, and Prospects. *Front Neurol*. 2013 May 30;4:59. doi: 10.3389/fneur.2013.00059.
43. Chen H, Constantini S, Chen Y. A Two-Model Approach to Investigate the Mechanisms Underlying Blast-Induced Traumatic Brain Injury. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 17.
44. Bass CR, Panzer MB, Rafaels KA, Wood G, Shridharani J, Capehart B. Brain injuries from blast. *Ann Biomed Eng*. 2012 Jan;40(1):185-202. doi: 10.1007/s10439-011-0424-0.
45. Lindberg MA, Moy Martin EM, Marion DW. Military Traumatic Brain Injury: The History, Impact, and Future. *J Neurotrauma*. 2022 Sep;39(17-18):1133-1145. doi: 10.1089/neu.2022.0103.
46. Lucke-Wold B, Nolan R, Nwafor D, Nguyen L, Cheyuo C, Turner R, Rosen C, Marsh R. Post-Traumatic Stress Disorder Delineating the Progression and Underlying Mechanisms Following Blast Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Neuropharmacol*. 2018;4(1):118.
47. Dieter JN, Engel SD. Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: Comorbid Consequences of War. *Neurosci Insights*. 2019 Dec 31;14:1179069519892933. doi: 10.1177/1179069519892933.
48. Kaplan GB, Leite-Morris KA, Wang L, Rumbika KK, Heinrichs SC, Zeng X, Wu L, Arena DT, Teng YD. Pathophysiological Bases of Comorbidity: Traumatic Brain

- Injury and Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma*. 2018 Jan 15;35(2):210-225. doi: 10.1089/neu.2016.4953.
- 49.Renga V. Clinical Evaluation and Treatment of Patients with Postconcussion Syndrome. *Neurol Res Int*. 2021 May 29;2021:5567695. doi: 10.1155/2021/5567695.
- 50.Kim K, Priefer R. Evaluation of current post-concussion protocols. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110406. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110406.
- 51.Barlow KM. Postconcussion Syndrome: A Review. *J Child Neurol*. 2016 Jan;31(1):57-67. doi: 10.1177/0883073814543305.
- 52.Vasterling JJ, Verfaellie M, Sullivan KD. Mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder in returning veterans: perspectives from cognitive neuroscience. *Clin Psychol Rev*. 2009 Dec;29(8):674-84. doi: 10.1016/j.cpr.2009.08.004.
- 53.American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- 54.Gates MA, Holowka DW, Vasterling JJ, Keane TM, Marx BP, Rosen RC. Posttraumatic stress disorder in veterans and military personnel: epidemiology, screening, and case recognition. *Psychol Serv*. 2012 Nov;9(4):361-382. doi: 10.1037/a0027649.
- 55.Stevelink SAM, Jones M, Hull L, Pernet D, MacCrimmon S, Goodwin L, MacManus D, Murphy D, Jones N, Greenberg N, Rona RJ, Fear NT, Wessely S. Mental health outcomes at the end of the British involvement in the Iraq and Afghanistan conflicts: a cohort study. *Br J Psychiatry*. 2018 Dec;213(6):690-697. doi: 10.1192/bjp.2018.175.
- 56.Jones E. PTSD in an era of uncertainty and challenge. *Int Rev Psychiatry*. 2019 Feb;31(1):1-2. doi: 10.1080/09540261.2019.1603663.
- 57.Foy DW, Sippelle RC, Rueger DB, Carroll EM. Etiology of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans: analysis of premilitary, military, and combat exposure

- influences. *J Consult Clin Psychol*. 1984 Feb;52(1):79-87. doi: 10.1037//0022-006x.52.1.79. PMID: 6699251.
58. Taft CT, Schumm JA, Panuzio J, Proctor SP. An examination of family adjustment among Operation Desert Storm veterans. *J Consult Clin Psychol*. 2008 Aug;76(4):648-56. doi: 10.1037/a0012576.
59. Nelson NW, Hoelzle JB, McGuire KA, Ferrier-Auerbach AG, Charlesworth MJ, Sponheim SR. Neuropsychological evaluation of blast-related concussion: illustrating the challenges and complexities through OEF/OIF case studies. *Brain Inj*. 2011;25(5):511-25. doi: 10.3109/02699052.2011.558040.
60. Datta SG, Pillai SV, Rao SL, Kovoov JM, Chandramouli BA. Post-concussion syndrome: Correlation of neuropsychological deficits, structural lesions on magnetic resonance imaging and symptoms. *Neurol India*. 2009 Sep-Oct;57(5):594-8. doi: 10.4103/0028-3886.57810.
61. Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SM. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1732-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0438b.
62. Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, Kutcher JS, Pana A, Putukian M, Roberts WO. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. *Br J Sports Med*. 2013 Jan;47(1):15-26. doi: 10.1136/bjsports-2012-091941.
63. Grabowski P, Wilson J, Walker A, Enz D, Wang S. Multimodal impairment-based physical therapy for the treatment of patients with post-concussion syndrome: A retrospective analysis on safety and feasibility. *Phys Ther Sport*. 2017 Jan;23:22-30. doi: 10.1016/j.ptsp.2016.06.001.
64. Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, McCrea M, Hammeke T. Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):213-23. doi: 10.1542/peds.2014-0966.
65. Tal S, Hadanny A, Sasson E, Suzin G, Efrati S. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Angiogenesis and Regeneration of Nerve Fibers in Traumatic Brain Injury

- Patients. *Front Hum Neurosci.* 2017 Oct 19;11:508. doi: 10.3389/fnhum.2017.00508.
66. Lippert-Grüner M. Botulinum toxin in the treatment of post-traumatic headache - case study. *Neurol Neurochir Pol.* 2012 Nov-Dec;46(6):591-4. doi: 10.5114/ninp.2012.32109.
67. Yerry JA, Kuehn D, Finkel AG. Onabotulinum toxin a for the treatment of headache in service members with a history of mild traumatic brain injury: a cohort study. *Headache.* 2015 Mar;55(3):395-406. doi: 10.1111/head.12495.
68. Schurman LD, Lichtman AH. Endocannabinoids: A Promising Impact for Traumatic Brain Injury. *Front Pharmacol.* 2017 Feb 17;8:69. doi: 10.3389/fphar.2017.00069.
69. Cicerone K.D., Kalmar K. Persistent postconcussion syndrome: The structure of subjective complaints after mild traumatic brain injury // *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1995;10(3):1–17. doi:10.1097/00001199-199510030-00002.
70. Thompson JM, Scott KC, Dubinsky L. Battlefield brain: unexplained symptoms and blast-related mild traumatic brain injury. *Can Fam Physician.* 2008 Nov;54(11):1549-51. PMID: 19005124; PMCID: PMC2592327.
71. Asadollahi R, Saghafinia M, Nafissi N, Montazeri A, Asadollahi M, Khatami M. Anxiety, depression and health-related quality of life in those injured by landmines, Ilam, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2010 Nov;16(11):1108-14. PMID: 21218732.
72. Zakharov VV. Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy.[Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: Medpress Russia, 2018. Russian.
73. Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. [Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials]. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018 Nov 22;8(4):218-30. Russian. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230

74. Бокерия ЛА, Асланиди ИП, Сергуладзе ТН. Методы диагностики мозговой гемодинамики и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2012. С. 5–17.
75. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. Издание второе, дополненное и переработанное. Москва; 2003.
76. Чеботарьова ЛЛ, Солонович ОС, Каджая МВ, Третьякова АІ, Солонович АС, Проноза-Стеблюк КВ, Стеблюк ВВ. Предиктори когнітивних порушень у постраждалих з черепно-мозковою травмою легкого ступеня внаслідок мінно-вибухового ураження. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2019;25(4):16-24. doi: 10.25305/unj.174610
77. Кропотов ЮД. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. Донецк: Издатель Заславский АЮ. 2010.
78. Гнездицкий ВВ, Корепина ОС, Чацкая АВ, Клочкова ОИ. Память, когнитивность и эндогенные вызванные потенциалы мозга: оценка нарушения когнитивных функций и объема оперативной памяти без психологического тестирования. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(1):3-23.
79. Климчук ВО. Кластерний аналіз: використання у психологічних дослідженнях. *Практична психологія та соціальна робота*. 2006;(4):30-36.
80. Трінус К.Ф., Клауссен К.Ф. Міжнародний клінічний протокол з присінкових порушень (запаморочень). *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015;(4):4-47.
81. Boake C, McCauley SR, Levin HS, Pedroza C, Contant CF, Song JX, Brown SA, Goodman H, Brundage SI, Diaz-Marchan PJ. Diagnostic criteria for postconcussional syndrome after mild to moderate traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Summer;17(3):350-6. doi: 10.1176/jnp.17.3.350.

82. Iverson GL, Lange RT. Examination of "postconcussion-like" symptoms in a healthy sample. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(3):137-44. doi: 10.1207/S15324826AN1003_02.
83. Fear NT, Jones E, Groom M, Greenberg N, Hull L, Hodgetts TJ, Wessely S. Symptoms of post-concussional syndrome are non-specifically related to mild traumatic brain injury in UK Armed Forces personnel on return from deployment in Iraq: an analysis of self-reported data. *Psychol Med*. 2009 Aug;39(8):1379-87. doi: 10.1017/S0033291708004595.
84. Lees-Haley PR, Fox DD, Courtney JC. A comparison of complaints by mild brain injury claimants and other claimants describing subjective experiences immediately following their injury. *Arch Clin Neuropsychol*. 2001 Oct;16(7):689-95.
85. Elder GA, Stone JR, Ahlers ST. Effects of low-level blast exposure on the nervous system: is there really a controversy? *Front Neurol*. 2014 Dec 19;5:269. doi: 10.3389/fneur.2014.00269.
86. Dikmen S, Machamer J, Fann JR, Temkin NR. Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 May;16(3):401-11. doi: 10.1017/S1355617710000196.
87. Meares S, Shores EA, Taylor AJ, Batchelor J, Bryant RA, Baguley IJ, Chapman J, Gurka J, Marosszeky JE. The prospective course of postconcussion syndrome: the role of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2011 Jul;25(4):454-65. doi: 10.1037/a0022580.
88. Gunstad J, Suhr JA. "Expectation as etiology" versus "the good old days": postconcussion syndrome symptom reporting in athletes, headache sufferers, and depressed individuals. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001 Mar;7(3):323-33. doi: 10.1017/s1355617701733061.
89. Brooks BL, Kadoura B, Turley B, Crawford S, Mikrogianakis A, Barlow KM. Perception of recovery after pediatric mild traumatic brain injury is influenced by the "good old days" bias: tangible implications for clinical practice and outcomes

- research. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014 Mar;29(2):186-93. doi: 10.1093/arclin/act083.
- 90.Iverson GL, Brooks BL, Ashton VL, Lange RT. Interview versus questionnaire symptom reporting in people with the postconcussion syndrome. *J Head Trauma Rehabil*. 2010 Jan-Feb;25(1):23-30. doi: 10.1097/HTR.0b013e3181b4b6ab.
- 91.Jones E, Fear NT, Wessely S. Shell shock and mild traumatic brain injury: a historical review. *Am J Psychiatry*. 2007 Nov;164(11):1641-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07071180.
- 92.Brenner LA, Homaifar BY, Olson-Madden JH, Nagamoto HT, Huggins J, Schneider AL, Forster JE, Matarazzo B, Corrigan JD. Prevalence and screening of traumatic brain injury among veterans seeking mental health services. *J Head Trauma Rehabil*. 2013 Jan-Feb;28(1):21-30. doi: 10.1097/HTR.0b013e31827df0b5.
- 93.Vanderploeg RD, Belanger HG, Curtiss G. Mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder and their associations with health symptoms. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jul;90(7):1084-93. doi: 10.1016/j.apmr.2009.01.023. Erratum in: *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Jun;91(6):967-9.
- 94.Ruff RL, Riechers RG 2nd, Wang XF, Piero T, Ruff SS. A case-control study examining whether neurological deficits and PTSD in combat veterans are related to episodes of mild TBI. *BMJ Open*. 2012 Mar 18;2(2):e000312. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000312.
- 95.Franke LM, Walker WC, Hoke KW, Wares JR. Distinction in EEG slow oscillations between chronic mild traumatic brain injury and PTSD. *Int J Psychophysiol*. 2016 Aug;106:21-9. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.05.010.
- 96.Haneef Z, Levin HS, Frost JD Jr, Mizrahi EM. Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Apr 15;30(8):653-6. doi: 10.1089/neu.2012.2585.

97. Schiff ND, Nauvel T, Victor JD. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Apr;25:7-14. doi: 10.1016/j.conb.2013.10.007.
98. Cicerone KD. Attention deficits and dual task demands after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1996 Feb;10(2):79-89. doi: 10.1080/026990596124566.
99. Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geisler FH. EEG discriminant analyses of mild head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989 Aug;73(2):94-106. doi: 10.1016/0013-4694(89)90188-0.
100. Korn A, Golan H, Melamed I, Pascual-Marqui R, Friedman A. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with Postconcussion syndrome. *J Clin Neurophysiol.* 2005 Jan-Feb;22(1):1-9. doi: 10.1097/01.wnp.0000150973.24324.a7.
101. Sponheim SR, McGuire KA, Kang SS, Davenport ND, Aviyente S, Bernat EM, Lim KO. Evidence of disrupted functional connectivity in the brain after combat-related blast injury. *Neuroimage.* 2011 Jan;54 Suppl 1:S21-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.007.
102. Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, Gidon M, Cohen A, Zumsteg D, Friedman A. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul;79(7):774-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.126425.
103. Trudeau DL, Anderson J, Hansen LM, Shagalov DN, Schmoller J, Nugent S, Barton S. Findings of mild traumatic brain injury in combat veterans with PTSD and a history of blast concussion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998 Summer;10(3):308-13. doi: 10.1176/jnp.10.3.308
104. Epstein RS, Ursano RJ: Anxiety disorders, in *Neuropsychiatry of Traumatic Brain Injury*, edited by Silver JM, Yudofsky SC, Hales RE. Washington, DC, American Psychiatric Press; 1994. P. 285–311.

105. Varney NR, Menefee L: Psychosocial and executive deficits following closed head injury: implications for orbital frontal cortex. *J Head Trauma Rehabil* 1993; 8:32–44.
106. Gu L, Zhang Z. Exploring Potential Electrophysiological Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Event-Related Potential Studies. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(4):1283-1292. doi: 10.3233/JAD-161286. PMID: 28550252.
107. Nunez PL, Srinivasan R (2006) *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*, Oxford University Press.
108. Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa KH, editor. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1999. p. 529-63.
109. Buján A, Lister JJ, O'Brien JL, Edwards JD. Cortical auditory evoked potentials in mild cognitive impairment: Evidence from a temporal-spatial principal component analysis. *Psychophysiology.* 2019 Dec;56(12):e13466. doi: 10.1111/psyp.13466. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31420880.
110. Ramos-Goicoa M, Galdo-Álvarez S, Díaz F, Zurrón M. Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task. *J Alzheimers Dis.* 2016 Apr 8;52(4):1487-501. doi: 10.3233/JAD-151031. PMID: 27079705.
111. Yamasaki T, Horie S, Ohyagi Y, Tanaka E, Nakamura N, Goto Y, Kanba S, Kira J, Tobimatsu S. A Potential VEP Biomarker for Mild Cognitive Impairment: Evidence from Selective Visual Deficit of Higher-Level Dorsal Pathway. *J Alzheimers Dis.* 2016 May 23;53(2):661-76. doi: 10.3233/JAD-150939. PMID: 27232213.
112. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P 300 – an integrated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Apr;19(8):1480-8. PMID: 25967724.

113. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965 Nov 26;150(3700):1187-8. doi: 10.1126/science.150.3700.1187. PMID: 5852977.
114. Sheema UK, Rawekar A. P300, a tool for cognitive assessment in women with iron deficiency anemia: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2022 Jun;11(6):2320-2326. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1151_21. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119330; PMCID: PMC9480727.
115. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*. 2006 May;60(2):172-85. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16510201.
116. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2128-48. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17573239; PMCID: PMC2715154.
117. Daryl Fougny. The relationship between attention and working memory. In: Johansen NB, editor. *New Research on Short Term Memory*. Nova Science Publishers, Hauppauge; 2008. p. 1-45.
118. Ding MY, Xu Y, Wang YZ, Li PX, Mao YT, Yu JT, Cui M, Dong Q. Predictors of Cognitive Impairment After Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(4):1139-1151. doi: 10.3233/JAD-190382. PMID: 31524163.
119. Gamage R, Wagnon I, Rossetti I, Childs R, Niedermayer G, Chesworth R, Gyengesi E. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 15;14:577912. doi: 10.3389/fncel.2020.577912.
120. Wood RL, Worthington A. Neurobehavioral Abnormalities Associated with Executive Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *Front Behav Neurosci*. 2017 Oct 26;11:195. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00195.

121. Young JS, Hobbs JG, Bailes JE. The Impact of Traumatic Brain Injury on the Aging Brain. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Sep;18(9):81. doi: 10.1007/s11920-016-0719-9.
122. Gnezditsky VV, Korepina OS, Chatskaya AV, Klochkova OI. [Memory, cognition and endogenous evoked potentials of the brain: assessment of cognitive impairment and working memory capacity without psychological testing]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2017;48(1):3-23. Russian.
123. Tucker-Drob EM. Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Dev Psychol.* 2011 Mar;47(2):331-43. doi: 10.1037/a0021361.
124. Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, van Boxtel MP, Evans AC, Jolles J, Uylings HB. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2002 Oct;17(2):657-69.
125. Masliah E, Mallory M, Hansen L, Alford M, DeTeresa R, Terry R. An antibody against phosphorylated neurofilaments identifies a subset of damaged association axons in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1993 Mar;142(3):871-82.
126. Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1103-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70226-0.
127. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct.* 2011 Jun;216(2):85-9. doi: 10.1007/s00429-011-0308-y.
128. Radulescu CI, Cerar V, Haslehurst P, Kopanitsa M, Barnes SJ. The aging mouse brain: cognition, connectivity and calcium. *Cell Calcium.* 2021 Mar;94:102358. doi: 10.1016/j.ceca.2021.102358.
129. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging.* 2019 Feb;34(1):17-24. doi: 10.1037/pag0000288.
130. Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, Palavicini JP, Kellogg DL Jr, Kraig E, Orr ME. Biological aging processes underlying cognitive decline and

- neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2022 May 16;132(10):e158453. doi: 10.1172/JCI158453.
131. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary*. 2019 Jun;22(3):270-282. doi: 10.1007/s11102-019-00957-9.
132. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, McKee A, Ribbers GM, Yaffe K, Zetterberg H. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 17;2:16084. doi: 10.1038/nrdp.2016.84.
133. Azouvi P, Arnould A, Dromer E, Vallat-Azouvi C. Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Jul-Aug;173(7-8):461-472. doi: 10.1016/j.neurol.2017.07.006.
134. Corkin S, Rosen TJ, Sullivan EV, Clegg RA. Penetrating head injury in young adulthood exacerbates cognitive decline in later years. *J Neurosci*. 1989 Nov;9(11):3876-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.09-11-03876.1989.
135. Klein M, Houx PJ, Jolles J. Long-term persisting cognitive sequelae of traumatic brain injury and the effect of age. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Aug;184(8):459-67. doi: 10.1097/00005053-199608000-00002.

ДОДАТОК

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Завалій, Ю. В., Солонович, О. С., Білошицький, В. В., Третьякова, А. І., Чеботарьова, Л. Л., & Сулій, Л. М. (2021). Когнітивні викликані потенціали в діагностиці посткомоційного синдрому внаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 27(4), 3–9. <https://doi.org/10.25305/unj.236138>

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі в розробці дизайну дослідження, статистичній обробці матеріалу, написанні основного тексту статті та підготовці статті до друку).

2. Завалій, Ю. В. (2022). Неврологічні та нейропсихологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(1), 39–46. <https://doi.org/10.25305/unj.250714>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, аналізі літературних даних, обробці одержаних результатів, написанні й підготовці статті до друку).

3. Третьякова, А. І., & Завалій, Ю. В. (2022). Оцінка доплерографічних та електроенцефалографічних змін у пацієнтів з посткомоційним синдромом унаслідок легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(2), 31–36. <https://doi.org/10.25305/unj.254486>

(Особистий внесок здобувача полягає у збиранні й аналізі наукової літератури, обробці та узагальненні результатів досліджень, обґрунтуванні висновків, підготовці матеріалів до друку).

4. Чеботарьова, Л. Л., & Завалій, Ю. В. (2022). Віковий аспект нейрофізіологічної діагностики посткомоційного синдрому у потерпілих з легкою вибуховою черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 28(4), 26–30. <https://doi.org/10.25305/unj.260798>

(Особистий внесок здобувача полягає у зборі й аналізі літературних даних, аналізі та інтерпретації результатів дослідження, підготовці статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Завалій Ю.В. Нейропсихологічні характеристики посткомоційного синдрому у віддаленому періоді легкої вибухової черепно-мозкової травми. Науково-практична і освітня конференція нейрохірургів України «Невідкладна нейрохірургія», присвячена 100-річчю з дня народження проф. Г.П. Педаченка (31 травня – 1 червня 2023 р., м. Київ), С.17. [Електронний ресурс] : наукова конференція. – Режим доступу : <https://drive.google.com/file/d/1C7-RoEhLuk8yAgBWjSr6BwMKwar6E7NS/view>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, участі в обробці та узагальненні одержаних результатів, підготовці тез до друку).

6. Завалій Ю.В., Солонович О.С., Сулій Л.М., Третьякова А.І., Чеботарьова Л.Л., Білошицький В.В. Нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. Науково-практична і освітня конференція нейрохірургів України «Невідкладна нейрохірургія», присвячена 100-річчю з дня народження проф. Г.П. Педаченка (31 травня – 1 червня 2023 р., м. Київ), С.18. [Електронний ресурс] : наукова конференція. – Режим доступу : <https://drive.google.com/file/d/1C7-RoEhLuk8yAgBWjSr6BwMKwar6E7NS/view>

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, участі в обробці та узагальненні одержаних результатів, підготовці тез до друку).