

Семчишин Мирослава Григорівна,

*доктор медичних наук,
асистент кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
semcimiroslava9@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3761-2927>
м. Львів, Україна*

Задорожна Божена Володимирівна,

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
bozhenazadorozhna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>
м. Львів, Україна*

Шевага Володимир Миколайович,

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри неврології
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
shevaga.volodymyr@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2402-1829>
м. Львів, Україна*

Нейрофізіологічна діагностика та церебропротекція при забої головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді у бійців операції об'єднаних сил (ООС)

Вступ. Проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ) є важливою в структурі загальної інвалідності та летальності. В теперішній час розроблені високоефективні методи її лікування, основа яких направлена на зниження гіпоксії структур головного мозку, стимуляцію окисно-відновних процесів, посилення утилізації кисню та глюкози. Оскільки важкість травм головного мозку супроводжується когнітивними і психічними порушеннями, тому вирішальне значення надається препаратам для відновлення даних функцій у потерпілих. Одним із таких нейропротекторів є цитиколін, що застосовується при ураженнях ЦНС травматичного і судинного генезу.

Мета дослідження. На підставі спостереження бійців ООС, використовуючи сучасні методи нейрофізіологічної діагностики, вивчити особливості змін електричної активності головного мозку та оцінити тип реакції ЦНС на дію препарату цитиколіну при забої середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді.

Матеріали та методи. Наведено аналіз результатів електроенцефалографічного дослідження 31 бійця ООС у віці 20 – 55 років із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного ЕЕГ-патерну визначались коефіцієнти, які відображали співвідношення спектральних потужностей всіх ЕЕГ-діапазонів та проводилась оцінка змін когерентності ЕЕГ-активності в усіх ділянках обох півкуль головного мозку. Реактивність головного мозку оцінювалась за зміною спектральної потужності, інтегральних коефіцієнтів у відповідь на введення цитиколіну, адекватності його дози і необхідності її корекції.

Результати досліджень та їх обговорення. У бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді асиметрія ЕЕГ-активності поєднувалась зі змінами показників міжпівкулевої когерентності. Десинхронізація ЕЕГ-активності була більш вираженою в центральних ділянках кори. У відповідь на введення цитиколіну ми отримали наступні варіанти реактивності головного мозку: посилення дезорганізації ЕЕГ-патернів, умовно сприятливу реакцію реактивності головного мозку, гіпореактивну реакцію, яка характеризувалась зниженням дезорганізації ЕЕГ-патернів та сприятливу реакцію реактивності головного мозку з активацією нормальних ритмів ЕЕГ-патерну.

Висновки. Вибір правильної дози нейропротектора є вирішальним моментом для відновлення функції нейронів і нормалізації кірково-підкіркових зв'язків при черепно-мозковій травмі середнього ступеня тяжкості (забох головного мозку). Для нормалізації ритмів ЕЕГ та кірково-підкіркових зв'язків найбільш оптимальною виявилась добова доза 1000 мг цитиколіну.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, забій головного мозку, віддалений період, електроенцефалографія, цитиколін.

Semchyshyn Myroslava, Doctor of Medicine, Assistant Professor at the Department of Neuropathology and Neurosurgery FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, semcimiroslava9@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3761-2927>, Lviv, Ukraine

Zadorozhna Bozhena, Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department Rehabilitation and Non-traditional Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bozhenazadorozhna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>, Lviv, Ukraine

Shevaga Volodymyr, Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, shevaga.volodumyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2402-1829>, Lviv, Ukraine

Neurophysiological diagnosis and cerebroprotection in the case of brain injuries of medium severity in the remote period in soldiers of the joint forces operation (JFO)

Introduction. The problem of brain injury is important in the structure of general disability and mortality. Currently, highly effective methods of its treatment have been developed, the basis of which is aimed at reducing hypoxia of the brain structures, stimulating redox processes, and strengthening the utilization of oxygen and glucose. Since the severity of brain injuries is accompanied by cognitive and mental disorders, therefore, drugs to restore these functions in victims are of crucial importance. One of these neuroprotectors is citicoline, which is used in the case of lesions of the central nervous system of traumatic and vascular origin.

The aim of the study. On the basis of observation of soldiers of the JFO, using modern methods of neurophysiological diagnostics, to study the peculiarities of changes in the electrical activity of the brain and to evaluate the type of reaction of the central nervous system to the effect of the drug citicoline in the case of a battle of medium severity in the remote period.

Methodology and Methods. An analysis of the results of an electroencephalographic study of 31 soldiers of the JFO between the ages of 20 and 55 years with a brain injury of medium severity in the remote period. Using the method of integral quantitative analysis of the entire EEG pattern, coefficients were determined that reflected the ratio of spectral powers of all EEG bands, and changes in the coherence of EEG activity in all areas of both hemispheres of the brain were evaluated. Brain reactivity was assessed by changes in spectral power, integral coefficients in response to the administration of citicoline, the adequacy of its dose and the need for its correction.

Results and Discussion. In soldiers of the JFO with a brain injury of medium severity in the remote period, the asymmetry of EEG activity was combined with changes in interhemispheric coherence indicators. Desynchronization of EEG activity was more pronounced in the central areas of the cortex. In response to the administration of citicoline, we received the following variants of brain reactivity: strengthening of the disorganization of EEG patterns, a conditionally favorable reaction of brain reactivity, a hyporeactive reaction, which was characterized by a decrease in disorganization of EEG patterns, and a favorable reaction of brain reactivity with the activation of normal EEG pattern rhythms.

Conclusions. Choosing the right dose of a neuroprotector is a crucial moment for restoring the function of neurons and normalizing cortical-subcortical connections in the case of craniocerebral trauma of medium severity (cerebral contusions). For the normalization of EEG rhythms and cortical-subcortical connections, a daily dose of 1000 mg of citicoline was found to be the most optimal.

Key words: brain injury, cerebral contusion, electroencephalography, citicoline.

Вступ. Проблема ЧМТ займає одне із першочергових місць в структурі загальної інвалідності і летальності [3, 9, 11, 12]. Математичний аналіз міжнародних досліджень, проведений в США, виявив всього два нейропротектори, а саме церебралізін та цитиколін, котрі відповідають критеріям доказової медицини для лікування травм головного мозку і судинної патології головного мозку [2]. Для вивчення ефективності нейропротекторів в нашій клініці використовується метод нейромережевого моделювання для оцінки ефективності дії нейротропних препаратів [7] та метод інтегрального кількісного аналізу електроенцефалографічного (ЕЕГ)-патерну [4] з вивченням реактивності головного мозку у відповідь на примінення нейропротектора у бійців ООС в динаміці лікування черепно-мозкової травми. На сьогодні розроблені високоефективні методи терапії ЧМТ [10], основа яких направлена на зниження гіпоксії на структури головного мозку, стимуляцію окисно-відновних процесів, підсилення утилізації кисню та глюкози. Важкість черепно-мозкових травм супроводжується вираженими когнітивними і психічними порушеннями, тому вирішальне значення надається препаратам для відновлення когнітивних функцій у потерпілих. Одним із таких препаратів є цитиколін, що показаний до застосування при ураженнях ЦНС травматичного і судинного генезу [5, 9].

Ціль дослідження: за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патерну та оцінки типів реакції ЦНС на дію медикаментів вивчити особливості

змін електричної активності головного мозку у бійців ООС при забої головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді до і після застосування препарату цитиколіну.

Методологія та методи дослідження. Обстежено згідно інформованої добровільної згоди 31 бійця ООС віком 20 – 55 років, із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді, які знаходились на лікуванні в клініці нейрохірургії та неврології військово-медичного клінічного центру Західного регіону Міністерства оборони України. В якості контрольної групи використовувались результати ЕЕГ-досліджень 12 соматично та неврологічно здорових добровольців.

Оцінювали неврологічний статус, проводили КТ на апараті TOMOSCAN, фірми Philips для візуалізації структур головного мозку, ультразвукову транскраніальну доплерографію на апараті "Сономед-325/М", фірми "Спектрмед", військово-медичної академії, С.-Петербург, Росія, реєстрацію біопотенціалів мозку здійснювали за допомогою комп'ютерного комплексу DX-NT32.V19 з програмним забезпеченням "DX-Complex", виробник Харків, Україна [1].

ЕЕГ-дослідження проводили за 30 хвилин до і через 30 хвилин після доведеного краплинного введення цитиколіну у добовій дозі від 500 мг (4мл) до 2000 мг (16мл). Протокол запису ЕЕГ [1, 4, 5, 7, 10] включав реєстрацію біопотенціалів головного мозку пацієнтів в спокої з ритмічною фотостимуляцією на частотах

10, 5, 2 Гц. Вивчалися показники міжпівкулевої когерентності та спектральної потужності для дельта, тета, альфа і альфа1, бета1 і бета2 частотних діапазонів ЕЕГ. Для об'єктивної оцінки ЕЕГ нами використовувся метод інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патерну [6, 7] з вирахуванням інтегральних коефіцієнтів, які дозволяли визначати значущість окремих частотних спектрів ЕЕГ у формуванні цілісного патерну ЕЕГ [4, 8].

Сутність методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ наступна: для створення коефіцієнтів використовуються два діапазони альфа-активності – α -діапазон 8-12 Гц та $\alpha 1$ -діапазон 9-11 Гц і два діапазони β -хвиль – $\beta 1$ -діапазон 14-25 Гц та $\beta 2$ -діапазон більше 25 Гц. В літературі розглядається $\beta 2$ -ритм, як обов'язковий компонент ЕЕГ здорової людини, проте коливання $\beta 1$ -діапазону нехарактерні для норми [4]. Формула коефіцієнтів в чисельнику відображає патологічні ритми, а в знаменнику – ритми, які характерні для норми. Таким чином, $\beta 1$ -ритм розглядався в двох коефіцієнтах, як патологічний, і ще в двох, як характерний для норми (згідно програми Brain mapping в ЕЕГ-комплексі, яка рахувала інтегральні коефіцієнти сумарно в обох півкулях, і окремо в правій та лівій півкулях). Наступні сім коефіцієнтів відображали взаємозв'язок $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів, тета- і дельта-діапазонів, взаємозв'язок тета, дельта-діапазонів з α - і $\alpha 1$ -діапазонами ($\beta 1/\beta 2$; θ/δ ; θ/α ; $\theta/\alpha 1$; δ/α ; $\delta/\alpha 1$; δ/θ). Два наступних коефіцієнти вказували на показник міжпівкулевої асиметрії між лівою і правою півкулями та на зональні різниці спектральної потужності по α -ритму (OCF: occipitalis-centralis-frontalis). Останні чотири коефіцієнти відображали взаємозв'язок α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів ($\alpha/\alpha 1$; $\alpha/\beta 1$; $\alpha/\beta 2$; $\alpha 1/\beta 2$).

Зміна показника ($\alpha 1/\beta 1$) ЕЕГ I типу (організований тип, характерний для норми) визначала максимальні по величині градієнти, що характеризували динаміку дезорганізації ЕЕГ-патерну [4, 7]. Зміна показника ($\beta 1/\beta 2$) для ЕЕГ I типу в сторону зниження свідчила про перевагу зростання спектральної потужності $\beta 2$ -діапазону. Зміна показника (θ/δ) для ЕЕГ I типу мала тенденцію до зниження по мірі зростання дезорганізації ритму ЕЕГ та зростання спектральної потужності δ -ритму, а зміна показника (δ/θ) для ЕЕГ I типу мала тенденцію до підвищення по мірі зростання дезорганізації ритму ЕЕГ та збільшення спектральної потужності δ -ритму. Показники (θ/α) і ($\theta/\alpha 1$) для ЕЕГ I типу не змінювалися, тому що зниження спектральних потужностей α - і θ -ритму відбувалося паралельно, або ж коефіцієнти зростали за рахунок збільшення спектральної потужності θ -діапазону. Показники (δ/α) і ($\delta/\alpha 1$) пропорційно зростали по мірі зростання дезорганізації ритму ЕЕГ та збільшення спектральної потужності δ -діапазону і зменшення спектральної потужності α -діапазону в групі контролю. З коефіцієнтів, які відображали взаємозв'язок $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів, θ - і δ -діапазонів, взаємозв'язок θ - і δ -діапазонів з α - і $\alpha 1$ -діапазонами найбільш показовими були (δ/α) і ($\delta/\alpha 1$), котрі пропорційно зростали по мірі зростання дезорганізації ритму ЕЕГ. Міжпівкулева асиметрія при ЕЕГ I типу відсутня. Показник зональних різниць спек-

тральної потужності по α -ритму показував виражені зональні різниці від потилиці до чола. Реактивність головного мозку оцінювалась згідно змін спектральної потужності та інтегральних коефіцієнтів з урахуванням особливостей міжпівкулевої когерентності (%) на дію цитиколіну.

Обробка результатів дослідження проводилась із врахуванням положень про ведення медичної статистики за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакету прикладних програм "STATISTICA 6.0" і Excel XP.

Виклад основного матеріалу дослідження. У бійців ООС асиметрія ЕЕГ-активності поєднувалася зі змінами показників міжпівкулевої когерентності. Зниження на 23,2% міжпівкулевої когерентності між центральними ділянками (C_3C_4) головного мозку у бійців ООС було достовірним ($p < 0,05$) за рахунок зменшення рівнів когерентності всіх частотних діапазонів з перевагою десинхронізуючих височастотних ритмів ЕЕГ. Коефіцієнти когерентності достовірно знижувалися по δ -діапазону на 15,5% ($p < 0,05$), по θ -діапазону на 14,4% ($p < 0,05$), по α -діапазону на 60,2% ($p < 0,05$), а по $\beta 1$ -діапазону на 22,9% ($p < 0,05$). Отже, динаміка змін когерентності біопотенціалів центральних ділянок (C_3C_4) головного мозку свідчила про функціональний стан діенцефальних структур [6, 7]. Міжпівкулева когерентність лобових ділянок (Fp1Fp2) достовірно знижувалася на 10,1% ($p < 0,05$) за рахунок зменшення на 31,5% рівня α -когерентності. Отже, динаміка змін показників когерентності лобових ділянок свідчила про стан базальних кіркових та стовбурових структур головного мозку [4]. Натомість, когерентність скроневих ділянок (T_3T_4) мала тенденцію до недовірного зниження в δ -діапазоні на 24,5% ($p > 0,05$) і α -діапазоні на 18,7% ($p > 0,05$), а в потиличних ділянках (O_1O_2), навпаки, міжпівкулева когерентність знижувалася достовірно в δ -діапазоні на 27,4% ($p < 0,05$) та в α -діапазоні на 47,7% ($p < 0,05$). Таким чином, при аналізі змін міжпівкулевої когерентності у бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості десинхронізація ЕЕГ-активності була більш вираженою в центральних ділянках кори.

При дослідженні бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді у відповідь на введення цитиколіну ми отримали наступні варіанти реактивності головного мозку:

1) підсилення дезорганізації ЕЕГ-патернів відмічалось у 23% спостережень, що вказувало на недостатність стовбурових активуючих систем із збільшенням спектральної потужності патологічного δ -ритму та порушення кірково-підкіркових зв'язків і потребувало зниження дози цитиколіну (застосовувалась добова доза 2000 мг);

2) умовно сприятливі реакції реактивності головного мозку відмічались у 29% спостережень, що вказувало на активацію повільнохвильових патологічних ЕЕГ-ритмів та було показником до корекції дози застосування цитиколіну (застосовувалась добова доза 1500 мг);

3) гіпореактивна реакція характеризувалась зниженням дезорганізації ЕЕГ-патернів, зустрічалась у 13% спостережень і вказувала на збільшення дози цитиколіну (застосовувалась добова доза 500 мг);

4) сприятливі реакції реактивності головного мозку з активацією нормальних ритмів ЕЕГ-патерну зустрічались у 35% спостережень, що вказувало на активацію кори зі сторони ретикулярної формації, пригнічення патологічної активності δ - і θ -діапазонів та на оптимальну, ефективну дозу цитиколіну (застосовувалась добова доза 1000 мг).

Таким чином, вибір правильної дози нейропротектора є вирішальним моментом для відновлення функції нейронів і нормалізації кірково-підкіркових зв'язків при черепно-мозковій травмі середнього ступеня тяжкості (забох головного мозку). У нашому випадку для активації нормальних ритмів ЕЕГ-патерну найбільш оптимальною виявилась добова доза 1000 мг цитико-

ліну. На основі проведеного дослідження можна стверджувати, що застосування церебропротекторів показане для хворих із ЧМТ, однак потребує адекватного дозування для нормалізації ритмів ЕЕГ та кірково-підкіркових зв'язків.

Висновки з дослідження.

1. Визначення типу реактивності головного мозку за допомогою кількісної ЕЕГ із застосуванням методу інтегральної кількісної оцінки ЕЕГ-патерна на введення цитиколіну дозволяє оцінювати адекватність застосованої дози нейропротектора і необхідність її корекції.

2. Доза препаратів церебропротекторної дії для лікування хворих із ЧМТ повинна підбиратися і контролюватися згідно вказаної схеми.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Семчишин М.Г. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Задорожна Б.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Шевага В.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, Foreman B, Gaspard N, Gilmore EJ, et al. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1443-1462. doi: 10.1007/s00134-022-06854-3. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997792.
2. Alvarez-Merz I, Fomitcheva IV, Sword J, Hernandez-Guijo JM, Solís JM, Kirov SA. Novel mechanism of hypoxic neuronal injury mediated by non-excitatory amino acids and astroglial swelling. *Glia.* 2022 Nov;70(11):2108-2130. doi: 10.1002/glia.24241. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802030; PMCID: PMC9474671.
3. Andreyev O., Skobska O., Kadzhaya N. The ways of objectivization of light cranio-cerebral trauma in acute period. *Klinichna khirurgiia.* 2015;11:9-12. [In Ukrainian].
4. Brigo F, Mecarelli O. Traumatic Brain Injury. In: Mecarelli O. *Clinical Electroencephalography.* Springer nature Switzerland AG, 2019, p. 617-622
5. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000
6. Cherniy T, Andronova M, Cherniy V, Andronova A. Neurophysiological predictors of circulation-metabolism relationship in chronic cerebral ischemia. *International Neurological Journal.* 2017;6;51–62. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111589 [In Ukrainian]
7. Cherniy V, Andronova I, Gorodnik G, Cherniy T. (2022). The use of quantitative electroencephalography in ranges reflecting neurotransmitter activity to assess the effectiveness of neurometabolic therapy. *International Neurological Journal.* 2017;4:38–50. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100196> [In Ukrainian]
8. Hostra boiova kontuziina cherepno-mozkova travma: patohenez, diahnozyka, likuvannia. *Korshniaka VO, editor. FOP Liburkina L.M., 2018:156.* [In Ukrainian].
9. Korshnyak VO. Influence of an explosive wave on formation of neurologic symptomatology at patients with a fighting craniocerebral trauma. *International Journal of Neurology.* 2016;5(83):83-87. [In Ukrainian]
10. Pedachenko Ye, editor. *Standartyzatsiia v neirokhirurhii.* Kyiv: DU "INKh NAMNU", 2019. Chastyna 1, *Travmatychni ushkodzhennia tsentralnoi ta peryferychnoi nervovoi systemy;* p. 1-152 c. [In Ukrainian]
11. Wortzel HS, Granacher RP Jr. Mild Traumatic Brain Injury Update: Forensic Neuropsychiatric Implications. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2015 Dec;43(4):499-505. PMID: 26668228.
12. Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, Lei CH, Mercier P, Mattei TA. Blast-related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 2022 Aug 23:S1878-8750(22)01183-4. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.073