

Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом

М.Ю. Максимова[✉], Е.В. Шалиманова, А.Г. Брутян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
✉ ncnmaksimova@mail.ru

Аннотация

Возникновение эпилептических приступов и эпилепсии после инсульта является примером их тесной связи с цереброваскулярной патологией. По данным разных исследователей, эпилептические приступы у пациентов, перенесших инсульт, встречаются с частотой от 3–6 до 12%. Постинсультные приступы могут возникать в остром периоде инсульта или в более поздние сроки. Эпилепсия у больных с инсультом значительно ухудшает качество их жизни, замедляет бытовую, социальную и профессиональную адаптацию. В статье рассматриваются терминологические, эпидемиологические, патофизиологические аспекты, факторы риска и предикторы эпилептических приступов и эпилепсии у больных с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, эпилептические приступы и постинсультная эпилепсия.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Шалиманова Е.В., Брутян А.Г. Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 38–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200273

Review

Post-stroke seizures and epilepsy after stroke

Marina Yu. Maksimova[✉], Elena V. Shalimanova, Amayak G. Brutyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
✉ ncnmaksimova@mail.ru

Abstract

The occurrence of epileptic seizures and epilepsy after stroke is an example of their close relationship with cerebrovascular pathology. According to various researchers, incidence of epileptic seizures in all stroke patients lies between 3–6 and 12%. Post-stroke seizures can occur in the acute period of a stroke or later. Post-stroke epilepsy is associated with significant decrease of the quality of life, and slowing of the household, social and professional adaptation. Terminological, epidemiological, pathophysiological aspects, risk factors and predictors of post-stroke epileptic seizures and epilepsy are discussed in this article.

Key words: stroke, post-stroke seizures, post-stroke epilepsy.

For citation: Maksimova M.Yu., Shalimanova E.V., Brutyan A.G. Post-stroke seizures and epilepsy after stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 38–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200273

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных эпилепсией составляет 65 млн человек. В 25–30% случаев течение эпилепсии является резистентным к фармакотерапии [1, 2].

Частота развития эпилептических приступов у пациентов, перенесших инсульт, колеблется от 3–6 до 12%. Постинсультные приступы могут возникать в остром периоде инсульта или в более поздние сроки. Постинсультные эпилептические приступы – социально значимый фактор функционального прогноза, так как они оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и процесс восстановления бытовой активности и профессиональной деятельности пациентов [3–6].

Терминология

В 2013 г. рабочая группа Международной противоэпилептической лиги пересмотрела терминологию эпилептогенеза. Эпилептогенез представляет собой образование очага повышенной возбудимости в ткани мозга, способного генерировать судорожную активность, что приводит к развитию или прогрессированию эпилепсии [7]. Таким образом, новое определение учитывает данные доклинических исследований, показывающих, что эпилептогенные нейробиологические процессы (усиление синаптической активности, молекулярные сигнальные каскады, аксональный спрутинг) могут вызывать изменение синаптических и нейронных связей с развитием состояния гипервозбудимости и спонтанных повторяющихся приступов [8–10].

Клинический диагноз постинсультной эпилепсии (ПИЭ) определяется склонностью головного мозга генерировать после состоявшегося эпилептического приступа последующие приступы. В течение длительного времени считали, что эпилепсию можно диагностировать после двух неспровоцированных судорожных приступов с интервалом более 24 ч. Проведенные исследования показали, что риск развития по-

вторных приступов после второго неспровоцированного приступа составляет 60–90% [11]. С другой стороны, уже после одного неспровоцированного приступа риск рецидива значительно выше, если причиной этого приступа являются верифицированные при нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) инфаркт мозга, гематома мозга (ГМ) или субарахноидальное кровоизлияние (САК) [12].

Эпилептические приступы, возникающие в течение 7 сут после ишемического или геморрагического инсульта, классифицируются как острые симптоматические судорожные приступы [13]. Поздние (неспровоцированные) эпилептические приступы возникают по прошествии 7 сут от начала инсульта [14]. Однако в различных исследованиях ПИЭ и судорожных приступов в качестве критерия, позволяющего отличить острые симптоматические судорожные приступы от неспровоцированных приступов, приводятся разные временные промежутки: от 24 ч до 14 дней.

Эпидемиология

В ранее проведенных исследованиях, посвященных эпидемиологии ПИЭ, получены несколько различающиеся результаты (табл. 1). В одном исследовании [15] частота развития эпилепсии после инсульта (медиана наблюдения – 9 мес) составила 2%, в другом [16] – 4% (медиана наблюдения – 2 года). В исследовании Oxfordshire Community Stroke Project риск развития эпилептических приступов после ишемического инсульта (ИИ) составил 4,2% через 1 год и 9,7% через 5 лет [16].

Истинная частота возникновения ранних и поздних постинсультных эпилептических приступов точно не определена (табл. 2). В разных исследованиях приступы расценивались как «ранние», если они впервые появлялись через 24–48 ч [16, 17], 1 нед [18–20], 2 нед [15, 21, 22] или 1 мес [23] после инсульта. «Поздними» приступы чаще всего счита-

Таблица 1. Риск развития эпилепсии у больных, перенесших инсульт

Авторы (год проведения исследования)	Тип исследования	Число наблюдений	Возрастная группа (средний возраст пациентов)	Число пациентов с ПИЭ		
				в первый год, %	в конце периода наблюдения, %	срок наблюдения
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	П	535	8–99 лет (71,6)	3,0	7,4	5 лет
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	Р	545	Взрослые (72,2)	4,2	9,7	5 лет
C. Bladin и соавт. (2000 г.)* [15]	П	1632	Взрослые (72,7)	3,8°	–	9 мес
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	П	581	18–55 лет (42,5)	3,1	5,5	3 года
M. Lossius и соавт. (2005 г.) [25]	П	484	Старше 60 лет (76,2)	2,5°	3,1	7–8 лет
R. Roivainen и соавт. (2013 г.) [26]	Р	995	16–49 лет (41,3)	6,9	11,5	10 лет
J. Lee и соавт. (2009 г.) [27]	Р	75	1 мес – 18 лет (4,2)	–	20,0	2 года
C. Hsu и соавт. (2014 г.) [28]	П	94	1 мес – 18 лет (7,6)	15,0	21,8	4,5 года

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 4: П – проспективное исследование; Р – ретроспективное исследование. *Приступы, возникшие через 2 нед с момента инсульта; °ПИЭ установлена после двух и более эпилептических приступов.

Таблица 2. Частота возникновения эпилептических приступов после инсульта

Авторы (год проведения исследования)	Число наблюдений	Тип исследования	Тип инсульта	Частота постинсультных эпилептических приступов, %		
				ранние приступы	поздние приступы	ПИЭ
S. Gupta и соавт. (1988 г.) [24]	90	Р	ИИ		В течение 1 года – 40 ^а ; в течение 2 лет – 24 ^а	39 ^а
C. Kilpatrick и соавт. (1990 г.) [22]	1000	П	ИИ ГМ САК	4,4	32 после ранних приступов; 10 (без ранних приступов) ^а	–
M. Lancman и соавт. (1993 г.) [23]	230	Р	ИИ ГМ	5,4	–	–
M. Giroud и соавт. (1994 г.) [29]	1640	П	ИИ ГМ САК	5,4	2,7	–
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	535	П	ИИ	6	В течение 1 года – 3 В течение 5 лет – 7,4 В течение 10 лет – 8,9	–
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	675	Р	ИИ ГМ САК	2	–	–
A. Arboix и соавт. (1997 г.) [17]	1099	П	ИИ ГМ САК	2,5	–	–
C. Bladin и соавт. (2000 г.) [15]	1897	П	ИИ ГМ	ИИ – 4,8 ГМ – 7,9	ИИ – 3,8 ГМ – 2,6	ИИ – 2,1 ГМ – 2,6
S. Berges и соавт. (2000 г.) [21]	3205	П	ИИ ГИ	1,8	3,2	50 ^б
D. Labovitz и соавт. (2001 г.) [19]	904	П	ИИ ГМ САК	ИИ – 3,1 ГМ – 7,3 САК – 8	–	–
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	581	П	ИИ	2,4	В течение 1 года – 3,1; в течение 3 лет – 5,5	2,3

^аОт общего числа пациентов с приступами; ^бот числа выживших с первым приступом.

лись в том случае, если они возникали не ранее чем через 2 нед после инсульта [15, 22, 24]. В зависимости от сроков, которые определены исследователями, частота развития ранних постинсультных приступов варьировала от 2 до 33% [15–20, 22, 24]; причем для приступов, возникающих в первые 24 ч с момента инсульта, она составляла 50–78% [15, 16, 18]. Частота поздних постинсультных приступов колебалась от 3 до 67% [15–20, 22, 24].

По данным M. Holtkamp (2017 г.) риск развития острых симптоматических судорожных приступов составляет 3–6%, поздних (неспровоцированных) – 12%. Риск развития острых симптоматических судорожных приступов при геморрагическом инсульте значительно выше (10–16%), чем при ИИ (2–4%). При САК риск развития приступов составляет 9%, ГМ – 6%, инфарктах мозга – 3% [6, 30]. В.М. Габашвили и М.Д. Вирсаладзе (1969 г.) выявили эпилептические приступы при ИИ у 5,6, при геморрагическом инсульте – у 12% пациентов. Э.С. Прохорова (1982 г.) установила, что эпилептические приступы возникали при ИИ в 8,4%, при ГМ – в 4,12%, при САК – в 19,5% случаев [31]. Согласно результатам проведенных исследований частота ранних приступов после ИИ варь-

ирует от 2 до 33%, поздних – от 3 до 67% [32]. По данным Y. Lo (1994 г.) частота эпилептических приступов в первую неделю после ИИ составляет 2,3%, при ГМ – 2,8%, при САК – 2,7% [33]. По данным A. Arboix и соавт. (1997 г.) эпилептические приступы в первые 48 ч с момента ИИ возникают в 2,4% случаев, с момента геморрагического инсульта – в 4,3% [17].

Общая частота развития эпилепсии в постинсультном периоде составила 2–4%. Показано, что ранние постинсультные приступы могут играть роль факторов риска развития поздних и рецидивирующих постинсультных приступов (см. табл. 2) [18, 20]. Результаты одного популяционного исследования свидетельствуют о том, что при наличии ранних постинсультных приступов риск развития поздних постинсультных приступов повышается в 8, ПИЭ – в 16 раз. Общий риск возникновения эпилептических приступов в позднем постинсультном периоде возрастает от 3% в течение 1 года до 7,4% в течение 5 лет после развития ранних постинсультных приступов. У 3,3 из 5% больных с приступами, впервые возникшими в позднем постинсультном периоде, ПИЭ развилась через 4,5 года [18]. Данные других авторов также свидетельствуют о том, что поздние

постинсультные приступы являются фактором риска развития ПИЭ. В одном проспективном исследовании показано, что у 55% (34 из 62) больных с поздними постинсультными приступами возможно их рецидивирование [15]; аналогичные результаты получены и в исследованиях с более длительными периодами наблюдения [16, 18]. С помощью многофакторного анализа показано, что возникновение приступов в позднем (более 2 нед) постинсультном периоде является фактором риска развития ПИЭ [15].

По данным А.Б. Гехт и соавт. (2003 г.) частота развития ПИЭ в российской популяции составила 9,6%. В течение первой недели с момента инсульта приступы возникали у 6% больных, через 7 дней и более после инсульта – у 5,4%. У 60% пациентов ПИЭ развилась в сроки между 3–12 мес восстановительного периода [34]. В исследовании Oxfordshire Community Stroke Project показано, что риск развития впервые возникшего неспровоцированного приступа в первые 6 мес после инсульта составляет 5%. В течение последующих 5 лет отмечается линейное его повышение еще на 5%. [16]. Инсульт в качестве причины ПИЭ во всех возрастных группах составляет 10%, а в группе старше 65 лет этот показатель увеличивается до 23% [35].

В популяционном исследовании N. Graham и соавт. (2013 г.) установили, что десятилетняя вероятность развития ПИЭ после возникновения обширного инфаркта в бассейне артерий каротидной системы составляет 7–28, после малого инфаркта – 4–13, после возникновения инфаркта в артериях вертебробазиллярной системы – 4–8%. Наиболее высокий риск развития эпилептического приступа отмечен в течение первого года после ИИ [36]. В пятилетнем наблюдении риск развития поздних приступов после ИИ составил 1–5% [16]. В другом исследовании сообщается, что частота возникновения эпилептического приступа составляет 3–6% через 1 год после ИИ, 2–4% – через 2 года, 1–3% – через 3 года и 0–3% в последующие периоды наблюдения [26]. Данные регистра исследований «случай–контроль» также показывают, что риск развития эпилептического приступа остается повышенным в течение 7 лет после возникновения инфаркта мозга, будучи наиболее высоким в течение первого года после инсульта [37].

В Рочестере при обследовании пациентов после ИИ абсолютный риск развития поздних эпилептических приступов оказался сходным среди пациентов в возрасте младше 55 и старше 75 лет [18]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [25, 37]. Вероятно, причиной появления этих систематических ошибок послужил тот факт, что информация о симптомах заболевания получена при опросе пациентов. Так, установили, что частота ПИЭ у пациентов пожилого возраста (60–75 лет) оказалась заниженной вследствие того, что больные не были осведомлены о наличии эпилептических приступов.

Патофизиология

Симптоматические приступы в острой стадии отличаются от поздних приступов по своему патофизиологическому механизму.

Считается, что ранние (острые симптоматические) эпилептические приступы при ИИ обусловлены нарушением гематоэнцефалического барьера и биохимическими нарушениями на клеточном уровне, которые приводят к повышению электрической возбудимости нейронов [38–41]. Острая ишемия мозга сопровождается активацией «глутаматного каскада» при высвобождении избыточного глутамата из пресинаптических окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство [39, 42]. При этом блок глутаминсинтазы в ишемизированных клетках может приводить к дальнейшему накоплению глутамата, перевозбуждению глутаматных рецепторов, активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов, высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточного депо и активации ряда ферментов, а также к накопле-

нию арахидоновой кислоты, усилению процессов перекисного окисления липидов, деструкции клеточных мембран [43, 44]. Под воздействием глутамата в сети нейронов возможно появление повторяющихся приступов судорожной активности [42, 45–47]. Кроме того, при создании экспериментальной модели окклюзии средней мозговой артерии отмечена преходящая деполяризация нейронов, находящихся в области «ишемической полутени» [48]. В последующем выявлены повышенная электрическая возбудимость нейронов неокортекса и гиппокампа. На моделях ишемии мозга у грызунов показано, что повышение уровней внеклеточного K^+ и внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} могут приводить к снижению порога судорожной готовности при деполяризации нейронов [49]. Отметим, что между объемом инфаркта и длительностью периинфарктной деполяризации существует взаимосвязь [50]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что эпилептическая активность, возникающая при ишемии мозга, увеличивает объем области инфаркта и препятствует восстановлению функций нейронов области «ишемической полутени». Глобальная гипоперфузия мозга с вовлечением в патологический процесс эпилептогенных областей (гиппокампа) также является причиной эпилептических приступов.

При поиске других механизмов эпилептогенеза при инсульте на экспериментальных моделях установили, что тромбин активирует «воспалительный» каскад и экспрессию матриксной металлопротеиназы, вызывающей повреждение гематоэнцефалического барьера и отек ткани мозга [51].

При экспериментальном интрацеребральном кровоизлиянии выявили, что гемоглобин, высвобождающийся в больших количествах из распадающихся эритроцитов, оказывает повреждающее воздействие. Железо и продукты распада гемоглобина играют ключевую роль в нарастании степени выраженности отека вокруг гематомы за счет окислительного стресса. Накопление свободных радикалов приводит к функциональному перенапряжению нейронов с последующим возникновением эпилептических приступов [52, 53].

Полученные данные также позволяют предположить, что на «эпилептизацию» нейронов оказывают влияние гипергликемия и длительность ишемии [54].

Последующие изменения в области инфаркта мозга включают деафферентацию, селективную потерю ингибиторных нейронов, хроническое воспаление, ангиогенез, нейродегенерацию, аберрантный аксональный и синаптический спрутинг [55]. Эти изменения могут стать причиной повышенной возбудимости нервной ткани и возникновения спонтанных синхронных разрядов в сети нейронов, которые представляют собой патофизиологический эквивалент эпилептического приступа [46, 56].

К характерным признакам «эпилептизации», определяющей «судорожную готовность» мозга, относят активацию большого количества аксондритических (возбуждающих) синапсов [10].

В I фазе после инсульта наблюдаются некроз и дистрофические изменения нейронов, гипертрофия и гиперплазия клеток нейроглии. Во II фазе, в которой эпилептические припадки имеют преимущественно фокальный характер, образуется первичный эпилептический очаг с «эпилептизацией» нейронов. В III фазе в мозге формируются «эпилептические системы» с вовлечением в патологический процесс гиппокампа, миндалин и ядра и ретикулярной формации, что способствует возникновению генерализованных приступов. В этой фазе наблюдаются изменения аксондритических синапсов не только в первичном очаге, но и в подкорковых и стволовых структурах ипсилатерального и контралатерального полушария мозга. Четвертая фаза является фазой «эпилептизации» мозга, которая обусловлена аберрантной активностью нейронных сетей, генерирующих аномально синхронное возбуждение нейронов с развитием повторных спонтанных эпилептических приступов [57–59].

Таблица 3. Факторы риска развития острых симптоматических и поздних неспровоцированных эпилептических приступов

Фактор риска	Острые симптоматические судорожные приступы	Поздние неспровоцированные эпилептические приступы
Метаболические нарушения, гипергликемия	+++	+
Тяжелый инсульт	+++	+++
Локализация инфаркта в коре большого мозга	+++	+++
Раннее возникновение приступов	-	++
Повторный инфаркт	+	+
Кардиогенный эмболический инсульт	-	+
ГМ	++	+
Геморрагический компонент в инфаркте мозга	++	-
Инфаркт в бассейне передней мозговой артерии	++	+

Примечание: (-) – факторы, риск которых не определен, (+) – маловероятный риск, (++) – вероятный риск, (+++) – высокий риск.

Частые приступы, наблюдающиеся в этой фазе, приводят к резко выраженным и распространенным изменениям мозга, характерным для ПИЭ [60, 61]. В основе ПИЭ лежит нарушение баланса тормозного и возбуждающего синаптического действия в центральной нервной системе, ведущее к пароксизмальным гиперсинхронным нейронным разрядам. Фокальные эпилептические приступы могут возникнуть спустя месяцы и даже годы после инсульта. Большую роль могла бы играть профилактика у лиц с высоким риском ПИЭ, однако существующие противосудорожные средства, подавляя приступы, не препятствуют эпилептогенезу и не обладают профилактическим действием [61–63].

Эпилептогенез

Нарушения функциональной и анатомической связности нейронных сетей обнаружены при различных патологических процессах, в том числе при инсульте [64, 65] и эпилепсии [66]. Показано, что изменение нейронных связей возникает через 3 мин с момента ишемии мозга за счет деполяризации мембран и гибели нейронов [67]. Гибель нейронов приводит к дисбалансу между возбуждающими влияниями и недостаточным коллатеральным торможением с увеличением возбуждающего деполяризационного ответа и развитием стойкой деполяризации мембран нейронов. Синхронизированные в эпилептическом режиме нейроны могут вовлекать ближайшие функционально сохраненные нейроны внутри фокуса или нейроны, связанные с ними проводящими специфическими и неспецифическими путями [55, 68].

Значительная роль в исследованиях эпилептогенеза принадлежит экспериментальным моделям эпилепсии у животных. В основе одной из моделей – феномен облегчения судорожной активности или так называемой раскачки (kindling). Суть его в том, что экспериментальные стимуляции мозга (электрические, химические), вызывающие фокальный разряд, при повторных сеансах приводят к снижению порога этого разряда, так что в конечном итоге в этой области появляется спонтанная электрическая активность, которая затем вовлекает другие системы мозга [69]. Спонтанные, т.е. истинно эпилептические, приступы возникают лишь после 100–200 сеансов. Основным свойством киндинговых систем патологической циркуляции импульсов является билатеральное вовлечение систем мозга, и в особенности – лимбической системы. Преимущества модели – возможность дозировать раскачку и количественно оценить эпилептогенез (по количеству сеансов электростимуляции, предшествующих появлению генерализованных тонико-клонических припадков) [68–70].

Избыточные деполяризационные процессы в нейронах эпилептической сети увеличивают уровень внеклеточного K^+ , что ведет к дополнительной стойкой деполяризации и генерации эпилептических потенциалов действия. Избыточная концентрация калия стимулирует пролиферацию

нейроглии, а глиоз нарушает нормальную организацию синаптических контактов на теле и дендритах, что ведет к дополнительной нестабильности мембраны и, соответственно, к избыточной генерации потенциалов действия. Усиливающийся киндинг помимо появления новых фокусов эпилептической активности влечет микроструктурные изменения в нейрональной организации. В результате киндинга возникает массивный спрутинг (многократное увеличение числа концевых ветвлений) аксональных окончаний у нейронов. Эти структурные изменения в десятки и сотни раз увеличивают каскады возбуждающих процессов в мозге. Перестройка синаптических связей приводит к дисбалансу тормозных и возбуждающих процессов и дальнейшей активации эпилептогенеза. В результате избыточного возбуждения нейронов через N-метил-D-аспартат-рецепторы активируются и патологически изменяются процессы геновой транскрипции и киназные каскады, что ведет к апоптозу и эксайтотоксическому некрозу [47, 70].

Таким образом, усиливающая эпилептическая активность в мозге влечет эпилептогенное изменение нейронной сети. Возникает постоянный самоподдерживающийся процесс, связанный со значительными перестройками на биохимическом и молекулярном уровне в ткани мозга [71].

При изучении постинсультного эпилептогенеза представляет интерес концепция «вторичного эпилептогенеза». Данная концепция подразумевает, что повторные эпилептиформные разряды, возникающие в первичном эпилептическом очаге, распространяясь на структуры ипсилатерального и контралатерального полушария, могут образовывать «вторичный» эпилептический очаг, который способен генерировать спонтанные разряды [72]. «Зеркальный фокус» – особая форма «вторичного эпилептогенеза», при котором эпилептический очаг возникает в гомологичном участке контралатерального полушария большого мозга. В настоящее время эта теория находит отражение в клинической практике: в тех случаях, когда у пациента с односторонней локализацией очаговых изменений мозга возникает временный или устойчивый «вторичный эпилептический фокус», который проявляется либо электрофизиологически в виде регистрации эпилептиформной активности, не соответствующей локализации очаговых изменений, либо клинически в виде билатеральных приступов [73].

Факторы риска

К факторам риска развития как острых симптоматических, так и поздних неспровоцированных эпилептических приступов относятся (табл. 3): ГМ, локализация инфаркта/гематомы в коре большого мозга, объем инфаркта, тяжесть инсульта [46, 47].

Риск развития ПИЭ в течение 5 лет при инфаркте в бассейне передней мозговой артерии составляет 40%; при инфаркте в бассейне задней мозговой артерии, а также малом глубинном инфаркте – 10%.

Авторы (год проведения исследования)	Общее число наблюдений/число больных с ИИ	Тип исследования	Прогностические факторы развития эпилептических приступов		
			ранние приступы	поздние приступы	ПИЭ
S. Gupta и соавт. (1988 г.) [24]	90	Р	Объем инфаркта	Статистически не значимо	Локализация инфаркта в коре большого мозга и подкорковых структурах мозга
M. Giroud и соавт. (1994 г.) [29]	1640/1213	П	Потеря сознания	–	–
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	535	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга	Ранние приступы, повторный инсульт	Ранние приступы, повторный инсульт
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	675/545	Р	Локализация инфаркта в коре большого мозга	Статистически не значимо	Статистически не значимо
A. Arboix и соавт. (1997 г.) [17]	1099/1012	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга	–	–
J. Reith и соавт. (1997 г.) [77]	900/900	П	Тяжесть ИИ	–	–
C. Bladin и соавт. (2000 г.) [15]	1897/1632	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Поздние постинсультные приступы
D. Labovitz и соавт. (2001 г.) [19]	904/704	П	Лобарная локализация инфаркта	–	–
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	581	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Обширный инфаркт в полушарии большого мозга, ранние постинсультные приступы	Поздние постинсультные приступы

Примечание: «–» – анализ не проводился.

Если у пациента с инсультом возникает острый судорожный приступ, риск развития неспровоцированных приступов в течение 10 лет составляет около 30%.

Если у пациента развивается первый неспровоцированный приступ, в последующие 10 лет вероятность его повторения составляет 70% [6, 14].

Подтипы ИИ

Результаты клинических и патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что эпилептические приступы наиболее часто возникают при кардиогенном эмболическом инсульте [18, 29, 74–76]. Однако по данным других исследований подобная взаимосвязь вызывает сомнения [77, 78]. Более ранние исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь между тромбоемболией артерий мозга из сердца и последующим развитием эпилептических приступов, включали малые выборки и проводились до появления современных методов нейровизуализации и эхокардиографии. В наиболее крупном проспективном многоцентровом исследовании Seizures After Stroke: a prospective multicenter study (SASS) риск возникновения первого приступа или повторных эпилептических приступов у больных кардиогенным эмболическим инсультом не повышен [15]. По данным регистра Lausanne Stroke Registry, эпилептические приступы не отмечены ни у одного из 137 больных предполагаемым кардиогенным эмболическим инсультом [77]. В исследовании Stroke Data Bank study, проведенном Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (США), также не выявили взаимосвязи между тромбоемболией артерий мозга из сердца и возникновением эпилептических приступов [78].

Тяжесть ИИ и локализация инфаркта мозга

К возможным факторам риска развития эпилептических приступов в постинсультном периоде относятся тяжесть ишемического инсульта и локализация инфаркта мозга (табл. 4).

В популяционном [79] и проспективном многоцентровом [15] исследованиях показано, что тяжесть ИИ является прогностическим фактором риска развития эпилептических

приступов в постинсультном периоде (отношение риска составило 2,1 при доверительном интервале 1,16–3,82; $p < 0,02$). В более позднем исследовании в результате проведения многофакторного анализа обнаружили, что после поправки на локализацию инфаркта и подтип ИИ его тяжесть не влияла на риск развития ранних постинсультных приступов [19]. Результаты исследования SASS продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между объемом инфаркта и частотой эпилептических приступов [15].

В клинических исследованиях показано, что локализация инфаркта в коре большого мозга повышает риск развития эпилептических приступов в раннем постинсультном периоде [15, 16, 18, 20, 22, 29]. Несмотря на то, что инфаркты в коре большого мозга чаще приводят к развитию эпилептических приступов, их появление возможно и при подкорковой локализации инфарктов. Например, в одном ретроспективном исследовании продемонстрировано развитие эпилептических приступов у 3,5% больных, перенесших лакунарный инсульт [80]. В исследовании SASS частота развития эпилептических приступов после лакунарного инсульта составила 2,6% (у 8 из 307 пациентов) [15].

Тяжесть инсульта (независимо от используемых оценочных шкал) является прогностическим фактором риска развития эпилепсии в постинсультном периоде [15, 36, 81–83]. Обширный инфаркт в артериях каротидной системы представляет собой наиболее значимый фактор риска развития эпилептических приступов [16, 20, 26, 36]. Вовлечение височной-теменной области, надкраевой извилины, верхней височной извилины признано значимыми факторами риска развития эпилептических приступов в постинсультном периоде [15, 20, 84, 85].

Тип постинсультных приступов

Частота развития постинсультных эпилептических приступов того или иного типа в разных исследованиях различается. В группе из 20 пациентов, по данным С. Lamy и соавт., первый поздний эпилептический приступ представлял собой простой парциальный приступ в 10 случаях, комплексный парциальный – 2, вторично генерализованный – 6, неопре-

деленный – 1, эпилептический статус – 1 [20]. М. Lossius и соавт. [25] получили другие данные, свидетельствующие о возникновении простых и комплексных парциальных приступов у 3 пациентов, вторично генерализованных – у 12 из 15 пациентов с ПИЭ. В исследовании R. Roivainen и соавт. [26] среди 102 молодых (15–49 лет) пациентов у 79 пациентов первый поздний эпилептический приступ проявился билатеральными тонико-клоническими судорогами, у 13 – нарушением сознания, у 10 – двигательными и вегетативными феноменами. Что касается бессудорожных приступов, то процент их выявляемости остается крайне низким. В первую очередь это связано с частым отсутствием наблюдателей приступа и невозможностью сбора объективных данных, касающихся состояния пациента в момент приступа. Во-вторых, даже если удалось наблюдать пароксизмальный эпизод, то ввиду стертости клинической картины или отсутствия судорожного компонента приступ может быть неверно описан очевидцем или неверно интерпретирован врачом. В случае бессудорожного приступа перед врачом стоит весьма трудная задача, которая требует исключения остроо нарушения мозгового кровообращения при развитии пареза. Тогда и тщательного обследования пациента [59]. В исследовании Y. Miyaji и соавт., включающем 74 пациента после ИИ, в 18 (24%) случаев наблюдались бессудорожные эпилептические приступы, из которых у 11 (14,8%) больных зарегистрирован бессудорожный эпилептический статус [86]. Авторами подчеркивается, что отличительным признаком группы пациентов с бессудорожными приступами по сравнению с группой пациентов с судорожными приступами был возраст (68 ± 10 и 73 ± 11 лет соответственно). Поскольку в этом исследовании сделан акцент на диагностическую ценность показаний наблюдателей приступов, произведен анализ симптомов в момент поступления пациентов в стационар: нарушения сознания выявлены в 65, гемипарез – 30, афазия – 22, психические нарушения – 5, ипсилатеральный неглект-синдром – 5, нарушения зрения – 5, нарушения чувствительности – в 5% случаев.

Из приведенных данных следует вывод, что симптоматика эпилептического приступа может быть весьма варибельной и в ряде случаев неочевидной на первый взгляд, что требует внимания со стороны окружающих и тесного сотрудничества медицинского персонала и родственников пациентов.

Эпилептические приступы как предиктор цереброваскулярных заболеваний

Взаимосвязь эпилепсии и нарушений мозгового кровообращения имеет двунаправленный характер [6]. С одной стороны, эпилептические приступы могут быть вызваны инсультом или являться его симптомом, с другой – фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения [29]. Накапливающиеся научные данные подтверждают гипотезу о том, что эпилепсия с поздним началом является предвестником инсульта [87]. В 2004 г. провели исследование, в котором проанализированы данные о состоянии здоровья 4709 пациентов без цереброваскулярных заболеваний, у которых в возрасте старше 60 лет диагностирована идиопатическая эпилепсия [88]. Контрольная группа включала 4709 человек без эпилепсии. Изучение состояния здоровья этих пациентов в течение 12 лет позволило получить следующие результаты: в группе пациентов с эпилепсией инсульт развился в 10, в контрольной группе – в 4,4% случаев. В метаанализе, опубликованном в 2014 г., показано, что частой причиной эпилепсии являются цереброваскулярные заболевания [89].

Генетические факторы

Полагают, что около 30% эпилептических приступов имеют генетическую природу. В двух клинических исследованиях проведена оценка влияния генетических факторов на развитие постинсультных эпилептических приступов. Установили, что аллель А в полиморфизме rs671 гена, коди-

рующего митохондриальную альдегиддегидрогеназу-2, ассоциирован с ПИЭ и повышением в плазме крови уровня альдегиддегидрогеназы-2 – 4-гидрозинонэнала [90]. В другом исследовании выявили, что полиморфизм CD40-1C/T может быть связан с развитием ПИЭ [91].

Экспосом и эпилептогенез

Экспосом представляет собой совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и здоровье человека.

В структуре экспосомы выделяют наиболее значимые факторы эпилептогенеза: образ жизни (курение и чрезмерное потребление алкоголя); метаболические нарушения (электролитные нарушения, нарушения кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия); коморбидность (сахарный диабет, нарушения липидного обмена, почечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, инфекционные заболевания); ранние эпилептические приступы и эпилептический статус в первые 14 сут с момента инсульта; депрессия или использование антидепрессантов; деменция; прием противоэпилептических препаратов, блокаторов α_1 -адренорецепторов, агонистов α_2 -адренорецепторов, бензодиазепинов, $\alpha_2\delta$ -вольтажзависимых блокаторов кальциевых каналов, статинов. Все эти факторы, взаимодействуя с другими характеристиками (генетическими, физиологическими и эпигенетическими), свойственными отдельному человеку, оказывают влияние на его здоровье и определяют изменения (молекулярные и клеточные) в ответ на повреждение ткани мозга. Проведенные исследования показали, что артериальная гипертония, заболевания сердца, нарушения углеводного и липидного обмена, депрессия, деменция, инфекционные заболевания, ранние эпилептические приступы могут оказывать модулирующее воздействие на постинсультный эпилептогенез [92].

Острые эпилептические приступы возникают у 2–6% пациентов, перенесших ИИ [93]. Несмотря на то, что эти приступы являются фактором риска возникновения поздних приступов, лечение и профилактика ранних приступов с помощью противоэпилептических препаратов не влияют на эпилептогенез [16, 94, 95]. Эпилептический статус развивается у 1% больных с ИИ, причем в 0,1–0,2% он возникает в первые 7 сут с момента инсульта [19, 96, 97]. С помощью видео-ЭЭГ-мониторинга бессудорожный эпилептический статус выявлен у 3,6% больных, госпитализированных в отделение острого инсульта [98]. Создается впечатление, что эпилептический статус обладает эпилептогенной активностью, однако он не связан с развитием ПИЭ [96, 99]. S. Nadeau и соавт. (2014 г.) показали, что использование после инсульта блокаторов α_1 -адренорецепторов, агонистов α_2 -адренорецепторов, бензодиазепинов, $\alpha_2\delta$ -вольтажзависимых блокаторов кальциевых каналов не оказывает значимого влияния на восстановление ходьбы в течение 12 мес наблюдения [100].

В ходе двух исследований [101, 102] получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи лечения тканевым активатором плазминогена с вероятностью развития эпилептических приступов после ИИ. Показано, что риск возникновения приступа не связан с возникновением геморрагического компонента в области инфаркта, реканализацией и реперфузией, однако связан с тяжестью инсульта и локализацией инфаркта в коре большого мозга. Отметим, что выживаемость пациентов и прогноз инсульта улучшаются при проведении тромболитической терапии независимо от наличия эпилептических приступов [103, 104]. Однако развитие ПИЭ после тромболитической терапии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [105, 106].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Dumanis SB, French JA, Bernard C et al. Seizure Forecasting from Idea to Reality. Outcomes of the My Seizure Gauge Epilepsy Innovation Institute Workshop. *eNeuro* 2017 Dec 27; 4 (6). DOI: 10.1523/ENEURO.0349-17.2017
- Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016 Oct 12; 12: 2605–16. DOI: 10.2147/NDT.S84852
- Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С. и др. Эпилепсия у больных инсультом. *PMЖ*. 2000; 2: 14–7. [Gekht A.B., Lebedeva A.V., Ruleva Z.S. et al. Epilepsiya u bol'nykh insul'tom. *RMZh*. 2000; 2: 14–7 (in Russian).]
- Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59 (2): 195–201. DOI: 10.1001/archneur.59.2.195
- Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82 (971): 568–72. DOI: 10.1136/pgmj.2005.041426
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2 (2): 103–15. DOI: 10.1177/2396987317705536
- Pitkänen A, Nehlig A, Brooks-Kayal AR et al. Issues related to development of antiepileptogenic therapies. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl. 4): 35–43. DOI: 10.1111/epi.12297
- Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1 (3): 173–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00073-x
- Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7 (4): 348–54. DOI: 10.1007/s11910-007-0053-z
- Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10 (1): 17–27. PMID: PMC3181861.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 429–34. DOI: 10.1056/NEJM199802123380704
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1102–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
- Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57 (11): 1617–22. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617
- Burn J, Dennis M, Bamford J et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Stroke Project. *BMJ* 1997; 315 (7122): 1582–7. DOI: 10.1136/bmj.315.7122.1582
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28 (8): 1590–4. DOI: 10.1161/01.str.28.8.1590
- So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46 (2): 350–5. DOI: 10.1212/wnl.46.2.350
- Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57 (2): 200–6. DOI: 10.1212/wnl.57.2.200
- Lamy C, Domigo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60 (3): 400–4. DOI: 10.1212/wnl.60.3.400
- Berges S, Moulin T, Berger E et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000; 43 (1): 3–8. DOI: 10.1159/00008120
- Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47 (2): 157–60. PMID: 2302087.
- Lancom ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34 (1): 141–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.1993.tb02386.x
- Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988; 19 (12): 1477–81. DOI: 10.1161/01.str.19.12.1477
- Lossius MI, Ronning OM, Slapø GD et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005; 46 (8): 1246–51. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.57904.x
- Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J et al. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013; 20 (9): 1247–55. DOI: 10.1111/ene.12157
- Lee JC, Lin KL, Wang HS et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev* 2009; 31 (4): 294–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.05.006
- Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, Lee WT. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke* 2014 Apr; 45 (4): 1161–3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004015
- Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1.640 cases. *Epilepsia* 1994; 35 (5): 959–64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.1994.tb02540.x
- Zhao Y, Li X, Zhang K et al. The Progress of Epilepsy after Stroke. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16 (1): 71–8. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253
- Габашвили В.М., Прохорова Э.С., Шакаршвили Р.С. Эпилептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга. Тбилиси: Мечниереба, 1986. [Gabashvili V.M., Prokhorova E.S., Shakarshvili R.S. Epileptic seizures in vascular diseases of the brain. Tbilisi: Metsniereba, 1986 (in Russian).]
- Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С., Свинов М.М. Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии. *Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2002; 52 (6): 656–65. [Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Kositsyn N.S., Svinov M.M. Neurobiologicheskie aspekty ishemii mozga i postinsul'tnoy epilepsii. *Zhurn. vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2002; 52 (6): 656–65 (in Russian).]
- Lo YK, Yiu CH, Hu HH et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90 (2): 83–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02684.x
- Гехт А.Б., Лебедева А.В., Поletaev А.Б. и др. Постинсультная эпилепсия. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Инсульт. 2003 (9): 195–7. [Gekht A.B., Lebedeva A.V., Poletaev A.B. et al. Postinsul'tnaya epilepsiya. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. *Insult*. 2003 (9): 195–7 (in Russian).]
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4 (10): 627–34.
- Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013; 44 (3): 605–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000220
- Adelöw C, Andersson T, Ahlborn A, Tomson T. Prior hospitalization for stroke, diabetes, myocardial infarction, and subsequent risk of unprovoked seizures. *Epilepsia* 2011; 52 (2): 301–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02757.x
- Heiss WD, Huber M, Fink GR et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12 (2): 193–203. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.29
- Luhmann HJ. Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function. *Prog Neurobiol* 1996; 48 (2): 131–66. DOI: 10.1016/0301-0082(95)00042-9
- Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiological role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53 (11): 1877–86. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x
- Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin. Cell Dev Biol* 2015; 38: 26–34. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.10.003
- Mizielinska SM, Greenwood SM, Tummala H, Connolly CN. Rapid dendritic and axonal responses to neuronal insults. *Biochem Soc Trans* 2009; 37 (6): 1389–93. DOI: 10.1042/BST0371389
- Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem* 2017; 8 (1): 21–31. DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.21
- Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219–28. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.02.002
- Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001; 32 (10): 2344–50. DOI: 10.1161/hs1001.097242
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57 (8): 1205–14. DOI: 10.1111/epi.13448
- Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016; 15 (8): 843–56. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5
- Iijima T, Mies G, Hossmann KA. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12 (5): 727–33. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.103
- Kamp MA, Dibué M, Schneider T et al. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 382146. DOI: 10.1155/2012/382146
- Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16 (2): 202–13. DOI: 10.1097/00004647-199603000-00004
- Maggio N, Shavit E, Chapman J, Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *J Neurosci* 2008; 28 (3): 732–6. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008
- Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10 (4): 328–43. DOI: 10.2174/157015912804143504
- IK. Extracellular hemoglobin: the case of a friend turned foe. *Front Physiol* 2015; 6: 96. DOI: 10.3389/fphys.2015.00096
- Uchino H, Smith ML, Bengzon J et al. Characteristics of posts ischemic seizures in hyperglycemic rats. *J Neurosci* 1996; 139 (1): 21–7. PMID: 8836968.
- Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 2006; 59 (5): 735–42. DOI: 10.1002/ana.20845
- Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019; 26 (1): 18–e3. DOI: 10.1111/ene.13813
- Степанова Т.С., Грачев К.В. Электрофизиология патогенетического стереотаксиса при эпилепсии: материалы конференции по проблемам эпилепсии. Ереван, 1976: 87–91. [Stepanova T.S., Grachev K.V. Electrophysiology of pathogenetic stereotaxis in epilepsy: proceedings of a conference on epilepsy problems. Erevan, 1976: 87–91 (in Russian).]
- Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000; 100 (9): 7–15.

- [Karlov V.A. Epilepsiya kak klinicheskaya i neyrofiziologicheskaya problema. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2000; 100 (9): 7–15 (in Russian).]
59. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Бином. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Binom (in Russian).]
60. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002 Mar; 43 (3): 219–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x
61. Engel J. Can we replace the terms “focal” and “generalized”. In: Generalized seizures: from clinical phenomenology to understanding system and networks (Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel J, Lopes da Silva F, Luders H, eds), 2006, pp. 305–25. Montrouge: John Libbey Eurotext.
62. Perez Velazquez JL, Carlen PL. Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends Neurosci* 2000; 23 (2): 68–74. DOI: 10.1016/S0166-2236(99)01497-6
63. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005; 77 (3): 166–200. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.09.006
64. He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 2007; 17 (10): 2407–19. DOI: 10.1093/cercor/bhl149.
65. Wang L, Yu C, Chen H et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010; 133 (4): 1224–38. DOI: 10.1093/brain/awq043
66. Waites AB, Briellmann RS, Saling MM et al. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 335–43. DOI: 10.1002/ana.20733
67. Silasi G, Murphy TH. Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron* 2014; 83 (6): 1354–68. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.052
68. Batten SR, Whiteheart SW, Gerhardt GA, Slevin JT. Neurotransmitter Function Presynaptic Neurotransmission: Alterations in Exocytotic/Secretory Machinery and Glutamate Signaling in Kindling. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, 2017: 1–9.
69. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25 (3): 295–330. DOI:10.1016/0014-4886(69)90128-9
70. Morimoto K, Fahnstok M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004; 73 (1): 1–60. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.009
71. Глебов Р.Н. Особенности дисрегуляции нейрональной и синаптической активности при эпилептогенезе. В кн.: Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 587–632. [Glebov R.N. Features of dysregulation of neuronal and synaptic activity in epileptogenesis. In: Dysregulatory pathology: A guide for doctors and biologists. Ed. G.N. Kryzhanovsky. Moscow: Meditsina, 2002: 587–632 (in Russian).]
72. Morrell F. Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia* 1960; 1: 538–60. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1959.tb04288.x
73. Халилов И.А., Ситдикова Г.Ф., Хазипов Р.Н., Зефирова А.Л. Вторичный эпилептогенез в незрелом мозге: роль ГАМК. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014; 114 (4): 41–51. [Khalilov I.A., Sidiikova G.F., Khazipov R.N., Zefirov A.L. Vtorichnyy epileptogenez v nezreloom mozge: rol' GAMAК. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2014; 114 (4): 41–51 (in Russian).]
74. Richardson EP Jr, Dodge PR. Epilepsy in cerebral vascular disease; a study of the incidence and nature of seizures in 104 consecutive autopsy-proven cases of cerebral infarction and hemorrhage. *Epilepsia* 1954; 3: 49–74. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1954.tb03153.x
75. Meyer JS, Charnay JZ, Rivera VM, Mathew NT. Cerebral embolization: prospective clinical analysis of 42 cases. *Stroke* 1971; 2 (6): 541–54. DOI: 10.1161/01.str.2.6.541
76. Lesser RP, Lüders H, Dinner DS, Morris HH. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985; 26 (6): 622–30. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1985.tb05702.x
77. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19 (9): 1083–92. DOI: 10.1161/01.str.19.9.1083
78. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990; 40 (2): 281–4. DOI: 10.1212/wnl.40.2.281
79. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28 (8): 1585–9. DOI: 10.1161/01.str.28.8.1585
80. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12 (4): 331–4. DOI: 10.1159/000047730
81. Zhang C, Wang X, Wang Y et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014; 108 (10): 1806–16. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.09.030
82. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55498. DOI: 10.1371/journal.pone.0055498
83. Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 127 (6): 427–30. DOI: 10.1111/ane.12070
84. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996; 5 (3): 185–94. DOI: 10.1016/S1059-1311 (96)80034-3
85. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. *J Neurol Sci* 2009; 277 (1–2): 138–42. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.004
86. Miyaji Y, Kawabata Y, Joki H et al. Late Seizures after Stroke in Clinical Practice: The Prevalence of Non-convulsive Seizures. *Intern Med* 2017; 56 (6): 627–30. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7162
87. Benbir G, Ince B, Bozulolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (1): 8–12. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00642.x
88. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363 (9416): 1184–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15946-1
89. Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 9–12. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.11.003
90. Yang H, Song Z, Yang GP et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109634. DOI: 10.1371/journal.pone.0109634
91. Zhang B, Chen M, Yang H et al. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci Lett* 2014; 567: 6–10. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.03.003
92. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37 (6): 1583–633. DOI: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1
93. Szafarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49 (6): 974–81. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01513.x
94. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 2): 10–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.02005.x
95. Trinka E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol* 2014; 27 (2): 227–35. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000067
96. Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54 (2): 350–4. DOI: 10.1212/wnl.54.2.350
97. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007; 7 (3): 187–93. DOI: 10.1007/s12028-007-0056-2
98. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol* 2014; 261 (11): 2136–42. DOI: 10.1007/s00415-014-7471-z
99. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure* 2013; 22 (4): 275–82. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.01.014
100. Nadeau SE, Lu X, Dobkin B et al. A prospective test of the late effects of potentially antineuroplastic drugs in a stroke rehabilitation study. *Int J Stroke* 2014; 9 (4): 449–56. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00920.x
101. De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 (4): 328–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.01.004
102. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013; 260 (1): 55–61. DOI: 10.1007/s00415-012-6583-6
103. Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2014; 45 (10): 3070–2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006570
104. Machado C, Pinho J, Alves JN et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke* 2015; 46 (8): 2312–4. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009842
105. Couillard P, Almekhlafi MA, Irvine A et al. *Neurocrit Care* 2012; 16 (2): 241–5. DOI: 10.1007/s12028-011-9657-x
106. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 2013; 80 (10): 919–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840c35

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: ncmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Шалиманова Елена Витальевна – аспирант 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

Брутян Амаяк Грачевич – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН. E-mail: aboutrian@mail.ru

Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology. E-mail: ncmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Elena V. Shalimanova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

Amayak G. Brutyanyan – Cand. Sci. (Med.), Research Center of Neurology. E-mail: aboutrian@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020