

## ОБЗОРЫ

© МАКСИМОВА М.Ю., ГУЛЕВСКАЯ Т.С., 2024

# СТРУКТУРНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Максимова М.Ю., Гулевская Т.С.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

**Резюме.** В обзоре освещены современные представления о фундаментальных и клинических аспектах структурной эпилепсии. Отмечается вклад в изучение этой проблемы высокоинформативных нейровизуализационных, электрофизиологических и патоморфологических методов диагностики. Приведены современные данные о патогенезе и клинической картине наиболее распространенных форм фармакорезистентной эпилепсии: склероза гиппокампа, фокальной корковой дисплазии и методах их хирургической коррекции. Рассматриваются перспективные направления фундаментальных клинических и экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов эпилептогенеза с целью разработки эффективных методов профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, склероз гиппокампа, фокальная корковая дисплазия, эпилептогенез

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Структурная эпилепсия: современное состояние проблемы. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(4):5–15. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-4-5-15

**Для корреспонденции:** Максимова М.Ю., e-mail: ncnmaximova@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

### Информация об авторах

Максимова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Гулевская Т.С., <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

## STRUCTURAL EPILEPSY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

M.Yu. Maksimova, T.S. Gulevskaya

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Abstract.** This review emphasizes modern conceptions in the fundamental and clinical aspects of structural epilepsy. Highly informative neuroimaging, electrophysiological and pathomorphological diagnostic methods contribution to the study of this problem is noted. Current understanding of the pathogenesis and clinical picture of the most common types of drug resistant epilepsy are presented: hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia and their surgical correction methods. We considered perspective directions of fundamental clinical and experimental research, focusing on the study of epileptogenesis mechanisms and developing effective methods for prevention and treatment.

**Key words:** epilepsy, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia, epileptogenesis.

**For citation:** Maksimova M.Yu., Gulevskaya T.S. Structural epilepsy: current state of the problem. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(4):5–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-4-5-15

**For correspondence:** Maksimova M.Yu., e-mail: ncnmaximova@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Funding.** The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

### Information about authors

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Gulevskaya T.S., <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

**Сокращения:** АВМ — артериовенозная мальформация; ГАМК — гаммааминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; МРТ — магнитно-резонансная томография; НМК — нарушения мозгового кровообращения; СГ — склероз гиппокампа; ФКД — фокальные корковые дисплазии; ЦНС — центральная нервная система; ЧМТ — черепно-мозговая

травма; ЭС — эпилептический статус; ЭЭГ — электроэнцефалография; СА — cornu Ammonis (Аммонов рог); ILAE- International League Against Epilepsy (Международная противэпилептическая лига).

Эпилепсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, уступающее

по распространенности лишь инсульту. По данным Международной противоэпилептической лиги (англ. International League Against Epilepsy (ILAE)) в мире от 50 до 65 млн человек страдают этим заболеванием, включая детей и взрослых пациентов различного возраста. Заболеваемость эпилепсией в развитых странах составляет от 25 до 50 случаев на 100 тыс. человек, а в развивающихся даже более — от 30 до 115 случаев. Указывается, что ежегодно в мире диагностируется примерно 2,5 млн новых случаев эпилепсии [1,2]. Стандартизованное исследование распространённости эпилепсии в РФ составило 2,92 на 1000 чел. населения [3]. Учитывая чрезвычайно высокую распространённость и медико-социальную значимость проблемы эпилепсии, носящей междисциплинарный характер в ноябре 2020 г. на 73-й сессии ВОЗ было принято решение, что эпилепсия должна стать глобальным приоритетом в мировом здравоохранении [4,5].

Структурные эпилепсии представляют собой наиболее многочисленную и гетерогенную группу. Следует подчеркнуть, что подтверждённой структурной причиной эпилепсии считаются изменения головного мозга, которые могут быть выявлены с помощью методов нейровизуализации и которые, в совокупности с клиническими и нейрофизиологическими данными, позволяют с высокой долей вероятности предположить их связь с возникновением эпилептических приступов. Среди структурных эпилепсий особое место занимают фармакорезистентные формы височной эпилепсии, вызванные склерозом гиппокампа, и фокальные корковые дисплазии, при которых эффективно нейрохирургическое вмешательство.

**Склероз гиппокампа (СГ).** Большое внимание уделяется изучению причин и механизмов гибели пирамидальных нейронов; патоморфологических изменений гиппокампа и экстрагиппокампаальных структур; возбуждающих и тормозных механизмов эпилептогенеза, включая изучение изменений ГАМК-рецепторов и ГАМКергической передачи, роли астроцитов, спрутинга мшистых волокон и других фундаментальных процессов эпилептогенеза, как на патологоанатомическом, так и на экспериментальном материале. Исследуются также вопросы клинической и нейровизуализационной диагностики височной эпилепсии, обусловленной СГ, и хирургических методов коррекции её фармакорезистентных форм [6–14].

**Гистологическая структура склерозированного гиппокампа.** Первое макроскопическое описание уплотнённого и значительно уменьшенного в объёме гиппокампа у больных эпилепсией было сделано в 1825 г. Camille Bouchet и Jean-Baptiste Cazauvieilh. В 1880 г. Wilhelm Sommer впервые описал макроскопическую картину склерозированного гиппокампа при эпилепсии, отметив, что выпадение нейронов в гиппокампе носит сегментарный характер, наиболее часто затрагивая СА1 сегмент гиппокампа или сектор Зоммера [11]. Детальное изучение структуры поражённого гиппокампа началось с середины

20-го века вслед за внедрением хирургического метода лечения эпилепсии — иссечения гиппокампа [8, 11, 12, 14, 15]. На сегодняшний день СГ является самым частым гистологическим диагнозом у взрослых пациентов, оперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии.

Макроскопически склерозированный гиппокамп уменьшен в объёме и имеет плотную консистенцию. Среди основных микроскопических характеристик выделяются уменьшение числа пирамидальных клеток в различных слоях Аммонова рога (лат. cornu Ammonis (CA)) и вариабельная степень глиоза [16]. Следует особо подчеркнуть, что, как показали микроскопические исследования, реактивный астроглиоз, приводящий к уплотнению ткани гиппокампа (что послужило причиной появления термина «склероз Аммонова рога») является реакцией на утрату нейронов, то есть речь идёт о реактивном глиозе гиппокампа. Иммуногистохимическое окрашивание глиального фибриллярного кислого белка при СГ подтверждает наличие плотного фибриллярного глиоза в склерозированных фрагментах гиппокампа [17].

Современные технологии нейровизуализации позволяют прижизненно выявлять макроскопические структурные изменения в головном мозге при СГ. Были выявлены характерные МРТ-признаки СГ: 1) наличие повышенной интенсивности МР — сигнала на T2 и FLAIR — изображениях в области гиппокампа; 2) уменьшение в объёме гиппокампа, расширение нижнего рога бокового желудочка; 3) нарушение внутренней структуры гиппокампа [18].

При микроскопическом исследовании установлено, что выпадение нейронов в пирамидальном слое гиппокампа может возникать в нескольких вариантах, что явилось основой для формирования классификации данной патологии [12]. Наибольшее распространение получила классификация СГ, созданная комиссией ILAE [19]. Выделяются три типа СГ в зависимости от вовлечения различных анатомических сегментов гиппокампа. При наиболее часто встречаемом типе 1, составляющем до 80%, склероз в той или иной степени наблюдается во всех сегментах гиппокампа (от СА1 до СА4). Тип 2 характеризуется преимущественным вовлечением в патологический процесс сегмента СА1. При типе 3 СГ поражён только сектор СА4 в области перехода в зубчатую извилину. Эта классификация важна также для анализа исходов хирургического лечения. Например, у прооперированных пациентов со СГ 2-го типа положительный результат — избавление от приступов достигается всего лишь в 40% случаев, тогда как при склерозе 1-го типа наиболее благоприятный результат наблюдается у 70% пациентов в течение 2 лет после операции [20]. При этом не установлено прямой связи типа СГ с частотой приступов и продолжительностью заболевания.

Гибель пирамидальных клеток может быть от незначительной до выраженной во всех секторах за исключением СА2 сектора. Самым устойчивым к склерозу является сектор СА2, что может объясняться,

в частности, тем, что клетки этого сектора содержат меньшее количество глутаматных рецепторов на своей поверхности, а также наличием белков, контролирующих уровень кальция в клетке [17]. Отличительной гистологической особенностью является также то, что выпадение пирамидальных нейронов не выходит за пределы секторов СА, что отличает СГ от его атрофии при ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях.

В гранулярном слое зубчатой извилины может отмечаться разная степень снижения плотности нейронов, хотя в целом её структура более сохранна в сравнении с секторами СА. В то же время установлено, что у пациентов с эпилепсией, особенно височной её формой, СГ часто сопровождается дисперсией гранулярного слоя [21] и реорганизацией аксонов в зубчатой извилине, включая спрутинг мшистых волокон. В связи с тем что в субгранулярной зоне зубчатой извилины, преимущественно в области ворот СА4, находится ниша нейронов предшественников, которые на протяжении всей жизни стимулируют нейрогенез [22, 23], высказываются предположения, что во время эпилептических приступов, обусловленных СГ, происходит усиление локального нейрогенеза в гиппокампе [12].

В литературе наряду с термином «склероз гиппокампа» часто используется ряд определений, которые подчёркивают, что гистологические признаки нарушенного строения мозговой ткани могут выходить за пределы гиппокампа. Так, термин «мезиальный темпоральный склероз» отражает то обстоятельство, что наряду с гиппокампом атрофические изменения и глиоз наблюдаются в таких анатомически и функционально связанных с ним образованиях, как миндалевидное ядро, парагиппокампальная извилина и неокортекс. При анализе гистологического материала, полученного при хирургическом лечении височной эпилепсии, стало очевидно, что СГ сопровождается патогистологическими изменениями в латеральном неокортексе височной доли. М. Thom предложила термин «височный склероз», при котором определяется выпадение нейронов и глиоз во 2-й и 3-й пластинах (слоях) височной коры [20]. Довольно часто в неокортексе выявляются гетеротопированные нейроны в 1-м слое коры и белом веществе, что обозначают термином «микродисплазии».

*Причины склероза гиппокампа, патогенез.* В самых ранних предположениях о причинах развития СГ авторы склонялись к тому, что в основе заболевания лежит спазм сосудов головного мозга во время приступа, родовая травма со сдавлением структур в медиальной области височной доли, а также последствия падений вследствие припадка [11]. Известно, что приступы, особенно длительные и те, которые протекают в формате эпилептического статуса, повреждают гиппокамп [24–27]. Центральным вопросом этиологии СГ является выяснение того, что возникает первично: структурная патология гиппокампа, «запускающая» хроническую фармакорезистентную эпилепсию, или же наоборот — длительная патологическая биоэлектрическая активность

со временем приводит к склерозу? Однозначного ответа на это вопрос нет. Исследователями рассматриваются такие причины СГ, как перенесённые черепно-мозговые травмы [28], аноксия, нейроинфекции, фебрильные судороги [29]. Важно отметить, что существенная часть больных с фармакорезистентной эпилепсией, связанной с СГ, переносят в раннем детстве статус фебрильных судорог [30] или другую острую патологию ЦНС (травму, аноксию, нейроинфекцию), что получило обозначение в литературе как «начальное преципитирующее повреждение». Генетические исследования также свидетельствуют о том, что этиология СГ является гетерогенной. Изучение полногеномных ассоциаций показало, что фебрильные приступы со СГ могут быть генетическим синдромом, так как они связаны с наличием специфического аллеля однонуклеотидной последовательности, расположенной рядом с геном натриевого канала SCN1a [31]. Такой ассоциации не было выявлено для случаев эпилепсии с СГ без фебрильных приступов. Консенсусным мнением эпилептологов является положение, что существует некая исходная генетическая предрасположенность, которая реализуется в СГ при наличии определённого повреждающего фактора (гипотеза «двойного удара») [32, 33].

*Эпилептогенез при склерозе гиппокампа.* Все основные исследования эпилептогенеза при СГ посвящены вопросам дисбаланса возбуждающих и тормозных механизмов наряду с реорганизацией нейронной сети. В частности, одну из ключевых ролей в эпилептогенезе при СГ играет разрастание (спрутинг) мшистых волокон: аномальные аксоны гранулярных клеток вместо иннервации секторов СА реиннервируют через возбуждающие синапсы нейроны зубчатой извилины, создавая локальные электрические цепи, генерирующие приступ [34].

Увеличение количества астроцитов, глиоз также могут играть роль в эпилептогенезе, так как изменённые астроциты не могут в достаточной мере осуществлять обратный захват глутамата и калия из синаптической щели, что также вызывает патологическую гипервозбудимость. Экспериментальные данные подтверждают гипотезу о том, что через механизм повышения концентрации глутамата в синаптической щели нейроны, глиоциты, эндотелиоциты могут экспрессировать медиаторы воспаления, включая цитокины и их рецепторы, в частности IL-6, IL-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли. Приступы могут провоцировать нарушение проницаемости ГЭБ, что, вероятно, также способствует возникновению воспалительных реакций [35].

*Экстрагиппокампальная патология при склерозе гиппокампа.* При изучении эпилептогенеза при височной эпилепсии, сопровождающейся СГ, большое внимание уделяется исследованию патологических изменений, возникающих в поражённых структурах, анатомически связанных с гиппокампом (экстрагиппокампальная патология): миндалевидном ядре, парагиппокампальной извилине, таламусе, неокортексе [20]. Так, J. Cavanagh и A. Meyer уже в 1956 г. описали склероз миндалевидного тела,

характеризующийся гибелью нейронов базального ядра и ассоциирующийся с СГ [15]. В последующем потере нейронов и глиоз при височной эпилепсии наблюдали и в латеральном ядре миндалевидного тела. Эти изменения сопровождались уменьшением его объёма, а клинически коррелировали с увеличением эмоциональной нестабильности, тревожностью и депрессией при височной эпилепсии. По данным МРТ-исследований при СГ наблюдается ипсилатеральная, а также двусторонняя атрофия зрительных бугров. J. Margerison и J. Corselli в посмертных исследованиях пациентов с височной эпилепсией выявили атрофию таламусов в 14 из 55 случаев. Также было показано уменьшение количества аксонов у нейронов в области свода мозга [8]. Исследования операционного материала при СГ обнаружили очаговую гибель нейронов и глии в некоторых пластинках (слоях) коры парагиппокампальной извилины. Количественные методы визуализации, включая воксельную морфометрию, подтвердили ассоциированную с СГ атрофию коры полушарий большого мозга у ряда пациентов с височной эпилепсией. В целом, снижение объёма или атрофия височной доли чаще выявляется ипсилатерально очагу поражения, тогда как за пределами височной доли атрофия чаще бывает двусторонней и может затрагивать поясную, островковую, затылочно-височную, орбитофронтальную, теменную и дорсально-лобную области, причем некоторые различия в распределении зависят от того, с какой стороны расположен очаг судорожной активности [36]. При посмертном патоморфологическом исследовании у пациентов с СГ и височной эпилепсией выявлена частичная потеря нейронов коры головного мозга и глиоз, поражающие лобные и затылочные доли в 22% случаев [8].

*Фокальная корковая дисплазия.* СГ может сопровождаться другими структурными изменениями головного мозга, такими как фокальная корковая дисплазия (ФКД), высокодифференцированные опухоли и сосудистые мальформации [37]. Известно также, что гиппокамп может претерпевать структурные изменения в результате продолжительной эпилептической активности во время эпилептического статуса, а также после черепно-мозговой травмы [38]. Комиссия ПАЕ в 2011 г. представила классификацию ФКД. ФКД представляет собой участок мальформации коры головного мозга, который может иметь различную величину и локализацию. Локальные изменения коры могут проявляться изменениями самих клеток коры (например, цитомегалия нейронов, баллонные клетки), аномальным их расположением (гетеротопия нейронов в слоях неокортекса или белом веществе), а также дезорганизацией коры в виде нарушения citoархитектоники (ламинарного строения) и полимикрогирией. Эксперты ПАЕ выделили 3 типа ФКД [39]. Тип I характеризуется в первую очередь аномальной ламинацией неокортекса в виде нарушения радиальной миграции клеток с образованием «микроколонок» нейронов (тип Ia), нарушения шестислойного строения коры и нечёткости границы серого и белого вещества (тип Ib) или их

сочетанием (тип Ic). Для ФКД I типа не характерно наличие морфологически изменённых клеток, но могут присутствовать незрелые клетки малого диаметра или гипертрофические пирамидальные клетки с нормальной морфологией вне 5 слоя коры. Поскольку плотность серого вещества значимо не изменяется, ФКД I типа в большинстве случаев не удаётся выявить методами нейровизуализации. Тип II характеризуется, помимо нарушения послойного строения коры, наличием дисморфических нейронов большого диаметра. ФКД II типа дополнительно разделяют на подтипы в зависимости от отсутствия (тип IIa) или наличия (тип IIb) баллонных клеток. ФКД II типа, особенно IIb типа чаще можно выявить с помощью МРТ по таким признакам как локальное утолщение коры, нечёткость границы серого и белого вещества, изменение сигнала от серого и белого вещества, а также нарушение строения борозд и извилин. Тип III определяется как сочетание нарушения ламинации коры и иных значимых структурных изменений той же или соседней области головного мозга, а именно: СГ (тип IIIa), опухоли (тип IIIb), сосудистой мальформации (тип IIIc), других структурных изменений (тип IIId).

*Показания к хирургическому лечению при фармакорезистентной височной эпилепсии.* Хирургическое лечение при рефрактерных приступах эпилепсии имеет важное клиническое значение [40]. С помощью структурной и функциональной нейровизуализации, а также длительного инвазивного ЭЭГ-мониторинга с имплантацией электродов в полость черепа удаётся точнее локализовать эпилептогенную область. До 60–70% пациентов спустя 2 года после вмешательства заявляют об отсутствии припадков, а согласно исследованиям долгосрочного прогноза, примерно половина респондентов не будут страдать приступами и через 10 лет после операции [41]. У взрослых пациентов чаще всего используют резекционные способы лечения эпилепсии, причем 70–80% операций приходится на височную лобэктомия (включая височную лобэктомия «единым блоком», переднюю височную лобэктомия и селективную амигдалогиппокампэктомию) [6, 7, 18, 40]. В педиатрической практике на височную лобэктомия приходится около 25% операций, причем чаще всего проводят гемисферэктомию, мультилобарную резекцию и резекцию лобной доли [42]. Среди основных патологий, при которых показана операция, можно выделить СГ, корковые дисплазии и высокодифференцированные глиомы. У взрослых пациентов чаще всего встречается СГ, тогда как среди детей больше всего распространены корковые дисплазии [40]. Патологии, связанные с височной эпилепсией, традиционно разделяют на две основные группы: 60–70% случаев приходится на СГ, а в 30–40% — на объемные образования. СГ в сочетании с другими поражениями (дисплазиями, опухолями), что также называют «двойной патологией», встречается редко [43,44].

К распространённым структурным эпилепсиям относятся эпилепсии, развивающиеся после

черепно-мозговой травмы, инсульта, на фоне опухоли, сосудистой мальформации и порока развития головного мозга.

*Черепно-мозговая травма и эпилепсия.* Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является наиболее частой причиной (фактором риска) приобретенной структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2–7 сут. — ранними. Приступы, возникшие спустя 7 сут. после ЧМТ, называют поздними или отсроченными; они в основном происходят в течение 18 мес. после травмы, а иногда могут появиться и спустя 5 лет. Их считают неспровоцированными эпилептическими приступами [45, 46]. Частота посттравматической эпилепсии среди всех форм эпилепсии, по данным разных исследований, варьирует от 5 до 42% [45]. Посттравматическая эпилепсия более чем в 90% случаев развивается в течение первых двух лет [46]. Через 5 лет риск развития заболевания значительно снижается (< 1%), но вероятность развития неспровоцированных приступов сохраняется в течение 10 и даже 30 лет после ЧМТ [45]. Риск развития эпилепсии коррелирует с тяжестью травмы. При ЧМТ острые ранние приступы возникают у 25% пациентов, а поздние повторяющиеся приступы развивается в 10–25% случаев; после осколочных травм заболеваемость достигает 50% [47].

Факторами риска развития посттравматической эпилепсии являются тяжёлая ЧМТ, множественные ушибы головного мозга, повреждение твёрдой мозговой оболочки, вдавленный перелом черепа, внутричерепное кровоизлияние или контузия, наличие очаговой неврологической симптоматики, а также длительность потери сознания или амнезия более суток. Наличие ранних посттравматических приступов и алкоголизма в анамнезе также может увеличивать риск развития эпилепсии. В то же время связи между степенью риска развития посттравматической эпилепсии и генотипом не было чётко прослежено. Часто, примерно в 1/3 случаев посттравматической эпилепсии, на МРТ кроме посттравматических изменений выявляется также СГ [46].

В патогенезе посттравматической эпилепсии значительная роль отводится нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При экспериментальном моделировании эпилептогенеза при ЧМТ показано также, что риск развития посттравматической эпилепсии повышается при демиелинизации волокон белого вещества, что вызывает ранние и поздние приступы и провоцирует гибель нейронов, глиоз, усиление спрутинга мшистых волокон, а также снижение числа и активности ГАМК-ергических нейронов. Это приводит к увеличению возбудимости нейронов коры и отображает часть процессов, возникающих при кортикальных ушибах мозга у человека [48]. Проблема взаимоотношения ЧМТ и посттравматической эпилепсии осложняется ещё и тем, что травмы могут быть следствием перенесенных эпилептических приступов. Известно, что пациенты с подтвержденным диагнозом эпилепсии чаще получают легкие и тяжелые травмы головного

мозга, включая кровоизлияния и ушибы. Степень риска зависит от частоты, типа приступов и того, насколько успешно удается их контролировать. Одно исследование показало, что травмы головы получают 24% пациентов с эпилепсией. На посмертных МРТ-исследованиях выяснилось, что 30% от 138 пациентов с эпилепсией имели ЧМТ, чаще всего ушибы лобно-височной области; клинический диагноз посттравматической эпилепсии был выставлен только в трех случаях. Это подтверждает допущение о том, что по большей части травмы явились следствием приступов [49].

*Опухоли головного мозга и эпилепсия.* Опухоли головного мозга могут являться причиной развития эпилептических приступов особенно при условии сдавления или вовлечения в патологический процесс корковых областей головного мозга, что может проявляться фокальными и генерализованными приступами. У пациентов с эпилепсией опухоли мозга встречаются в 4% случаев, а заболеваемость эпилепсией среди лиц с опухолями мозга в зависимости от типа новообразования достигает 30% и выше. Под термином «эпилепсия ассоциированная с опухолью» понимают структурную фармакорезистентную эпилепсию (обычно продолжительностью более двух лет) при опухолях головного мозга [50]. Как правило, речь идет о медленно растущих высокодифференцированных опухолях корковой локализации, чаще всего возникающих в молодом возрасте. К ним относятся в первую очередь ганглиоглиома и дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, а также более редкие варианты, такие, например, как ангиоцентрическая глиома, изоморфная диффузная глиома, папиллярная глионейрональная опухоль. Прогноз после удаления таких опухолей в большинстве случаев благоприятный — как с точки зрения избавления от приступов, так и в контексте выживаемости пациентов. Однако у части пациентов приступы продолжают продолжаться и после операции [50]. Остаётся неясным, что именно является причиной стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов и резистентности к противоэпилептическим препаратам — непосредственно опухоль или изменения прилежащей мозговой ткани, в связи с чем механизмы эпилептогенеза в опухолях остаются предметом пристального изучения. Так установлено, что вероятность развития приступов выше при опухолях, расположенных в лобной, височной или островковой коре головного мозга, при этом немаловажное значение могут иметь размер опухоли и скорость ее роста [50]. Потенциальную эпилептогенность некоторых опухолей, ассоциированных с эпилепсией можно объяснить выраженным нейрональным компонентом (включая незрелые нейроны) с высокой плотностью гипервозбудимых нейронов. Исследования выявили экспрессию ионотропных и метаботропных подтипов глутаматных рецепторов в ганглиоглиоме и дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, а также снижение количества переносчиков глутамата в глии — то есть определенную роль может сыграть усиление

глутаматергической передачи, что может способствовать повышению возбудимости нейронов [51]. Активация провоспалительных молекул и изменение ГЭБ, возможно, также влияют на этот процесс. Важный вклад в эпилептогенез могут внести изменения в околоопухолевой области. К ним относятся отложение гемосидерина, гипоксия, ацидоз, изменение физиологических свойств соседних нейронов и их способности передавать возбуждающие сигналы. Не менее частое явление — нарушение миграции нейронов в ткани, окружающей опухоль, способствует генерации эпилептических приступов. Регистрация эпилептиформной активности глубинными электродами в этих случаях позволяет наблюдать распространение эпилептической активности по нейронным сетям, объединяющим удаленные друг от друга участки мозга [40, 50]. Кроме того, отношение к эпилептогенезу может иметь любая прилегающая к опухоли фокальная кортикальная дисплазия, что требует дальнейшего изучения. Медленный темп роста этих опухолей, ассоциированный с длительным выживанием, вероятно, является критическим фактором в индукции вторичной реорганизации клеточного состава и нейрональных путей в прилегающей коре или даже в отдаленных участках, таких как гиппокамп [50].

*Нарушения мозгового кровообращения и эпилепсия.* Инсульт является причиной развития около 10% и 55% случаев впервые диагностированных эпилептических приступов у пожилых. При этом 25% больных остаются фармакорезистентными [52]. Известно, что частота развития эпилептических приступов в остром периоде инсульта выше при интракраниальных кровоизлияниях (10–16% случаев), чем при ишемическом инсульте (2–4%). Возникновение эпилептических приступов приводит к усилению тяжести инсульта, ухудшению функционального исхода и повышению смертности. В связи с этим необходимо проведение рандомизированных и контролируемых триалов для разработки эффективных методов их профилактики и противосудорожной терап [53]. Для решения вопроса о частоте эпилептических приступов, развившихся у больных с нарушениями мозгового кровообращения (НМК), развившимися в основном при артериальной гипертензии и атеросклерозе, Научным центром неврологии совместно с другими неврологическими клиниками страны в 70-х годах XX века было проведено обширное эпидемиологическое исследование, охватившее 26 007 больных с НМК, распределённых по характеру НМК: преходящие НМК, ишемический и геморрагический инсульт, инсульт неуточнённого характера, остаточные явления после перенесенного инсульта. Установлено, что при преходящих НМК эпилептические приступы развились у 8,37% больных (у 345 из 4121); в остром периоде ишемического инсульта — у 4,12% (500 из 12147 больных); при геморрагическом инсульте они возникали вдвое чаще, чем при ишемическом — в 8,69% наблюдений (у 263 из 3025). Наиболее часто эпилептические приступы являлись симптомом

субарахноидального кровоизлияния и развились в 19,45% (у 190 из 977 больных), а также при эмболии сосудов головного мозга — в 11,30% (у 79 из 699 больных). В период остаточных явлений после перенесенного инсульта эпилептические приступы возникли у 4,45% больных (у 135 из 3033) [54]. Эпилептические приступы развивались как начальный симптом заболевания в остром периоде, так и в процессе развивающегося инсульта, а также в постинсультном — восстановительном и резидуальном периодах [55].

В зависимости от времени, прошедшего с момента инсульта, приступы разделяют на ранние, возникшие в течение первых 7 суток, и поздние, возникшие после 7 суток. Ранними считаются острые симптоматические приступы, спровоцированные локальными метаболическими изменениями и потому не являющиеся непосредственным проявлением эпилепсии. При этом наличие ранних приступов увеличивает риск развития эпилепсии у пациента в дальнейшем. Поздние приступы, наоборот, считаются проявлением приобретенной предрасположенности головного мозга к возникновению эпилептических приступов [56]. Эпилептические приступы при НМК ишемического характера проявлялись почти исключительно фокальными приступами, что было характерно для всех форм расстройств кровообращения ишемического характера: транзиторные ишемические атаки, острейший период ишемического инсульта, остаточные явления после перенесенного инсульта [57, 58]. Их возникновение обусловлено ишемией с преимущественной локализацией в коре полушарий большого мозга. При этом, как показал клинко-морфологический анализ, условиями возникновения эпилептических приступов обычно являлись небольшие ишемические очаги в коре и сохранность перифокальных областей как серого, так и белого вещества головного мозга [59].

Что касается острого периода геморрагического инсульта, то, как показали клинко-морфологические сопоставления, проведенные в Научном центре неврологии, эпилептические приступы могут наблюдаться при локализации гематом в непосредственной близости к области предцентральной извилины [55].

Распространённость постинсультной эпилепсии достигает 12–15%, по данным разных исследователей, но различается в зависимости от методологии исследования и длительности наблюдения [56]. Помимо развития ранних приступов, факторами риска постинсультной эпилепсии являются: возраст до 65 лет, гипонатриемия, злоупотребление алкоголем, геморрагический инсульт, вовлечение коры полушарий большого мозга, локализация инфаркта в височной доле, а также резко выраженные неврологические нарушения. Фокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ также является прогностически неблагоприятным фактором развития постинсультной эпилепсии [56].

У больных с хронической ишемией мозга могут развиваться эпилептические приступы, отличающиеся многообразием проявлений. При этом

бессудорожные формы эпилептических пароксизмов при них встречаются гораздо чаще по сравнению с другими видами НМК [60]. В результате комплексного исследования 174 пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга, выделены некоторые клинические особенности, повышающие риск развития эпилептических приступов. Установлено, что преобладают фокальные приступы с наибольшей частотой их развития в возрасте от 50 до 69 лет. Очаги патологической активности на ЭЭГ преимущественно выявлялись в левой височной области. По данным МРТ преобладали корковые и субкортикальные очаги ишемии различной давности и расширение желудочков мозга.

*Сосудистые мальформации и эпилепсия.* В исследованиях на операционном материале показано, что сосудистые мальформации составили около 6% всех случаев структурных эпилепсий. Среди основных типов можно выделить артериовенозные мальформации (АВМ) и кавернозные ангиомы, реже встречаются телеангиоэктатические или ангиодистенетические мальформации [61,62]. АВМ — это врождённый порок развития кровеносных сосудов головного мозга, который характеризуется наличием клубка патологически изменённых, переплетённых сосудов, через которые осуществляется прямой сброс крови из артерий в венозную систему мозга, минуя мозговую ткань. Под воздействием давления крови эти сосуды могут разорваться с возникновением кровоизлияния в мозг (геморрагический инсульт). Вторым по частоте проявлением АВМ являются приступы эпилепсии, обусловленные локальным расстройством кровоснабжения мозга (синдром «обкрадывания») вследствие тканевой гипоксии. АВМ являются наиболее часто выявляемой сосудистой патологией головного мозга у детей [63]. Эпилепсия встречается в 17% случаев АВМ и считается наиболее распространённым симптомом при кавернозных ангиомах (79%). Такие аномалии развития обычно окружены ободком глиоза и гемосидерина. Своевременное хирургическое вмешательство считается как оптимальным методом лечения эпилепсии, так и лучшим способом снизить риск последующего кровоизлияния; 84% пациентов с кавернозными ангиомами избавляются от приступов [61]. Так, в одной из работ анализируются результаты хирургического лечения церебральных АВМ, сопровождающихся эпилептическими приступами, у 89 больных детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Бесприступный исход в целом был достигнут у 46,6% оперированных, у 75% отмечено улучшение [63].

Дискутабельным остаётся вопрос о механизмах связи эпилептических приступов с АВМ и другими неосложнёнными венозными аномалиями развития [64]. Среди потенциальных механизмов, лежащих в основе эпилепсии, можно выделить очаговую ишемию в результате артериовенозного шунтирования, периферический глиоз, отложение гемосидерина. В последние годы к ведущим механизмам возникновения эпилепсии при венозных аномалиях

относят повышение проницаемости ГЭБ [64]. Высказано предположение, что дисфункция ГЭБ усугубляет прогрессирование эпилепсии и, наоборот, эпилептические приступы вызывают дисфункцию ГЭБ [65, 66].

*Гамартомы и эпилепсия.* Гамартома гипоталамуса — это врождённое, объёмное, гетеротопное, неопластическое образование межжировой ямки, доброкачественного характера; по морфологической классификации соответствует ганглиоцитомам. Гамартома гипоталамуса — редкий порок развития ЦНС. Распространённость составляет 1 случай на 100 тыс. населения. Она располагается на стенке или дне III желудочка или прикрепляется к серому бугру либо к мамиллярным телам, тесно контактирует с гипоталамусом [67]. Клинически гамартома гипоталамуса часто проявляется развитием структурной эпилепсии и преждевременным половым развитием. Пациенты с эпилептическими припадками, связанными с гамартомой гипоталамуса, при отсутствии противопоказаний, подлежат хирургическому лечению [67]. Частота полного регресса эпилептических приступов после хирургического лечения составляет около 50%, но тяжёлые осложнения возникают примерно у каждого четвёртого из оперированных пациентов. Альтернативой прямому вмешательству являются радиочастотная термокоагуляция, лазерная абляция и стереотаксическая радиохирургия [68]. На основании анализа результатов проведения стереотаксической радиохирургии гамартоты гипоталамуса у 22 пациентов установлено, что этот вид лечебного воздействия является эффективным методом лечения эпилепсии. Кандидатами для стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма-нож являются дети, у которых приступы манифестировали в возрасте старше 1 года, с гамартомой объёмом менее 3 см<sup>3</sup> и площадью её контакта с гипоталамусом не более 150 мм<sup>2</sup> [68].

*Патоморфологические изменения головного мозга и других органов при эпилепсии и эпилептическом статусе.* Патоморфологические исследования головного мозга и внутренних органов при эпилепсии с летальным исходом имеют исключительно важное значение, так как позволяют выявить этиологию эпилепсии, наличие эпилептогенного очага, сопутствующие и/или коморбидные заболевания, непосредственную причину смерти больного. Как подчёркивается [12], при обнаружении на секции макроскопических изменений головного мозга и взятии материала для гистологического исследования необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания и данные электрофизиологических и нейровизуализационных исследований. Следует брать фрагменты ткани из тех областей мозга, которые наиболее уязвимы к приступ-индуцированным повреждениям — гибели нейронов и глиозу: гиппокамп, неокортекса, таламуса, миндалевидного ядра, мозжечка и мозгового ствола.

Патологические изменения головного мозга и других органов и систем, развивающиеся при эпилепсии, довольно разнообразны. При анализе

каждого конкретного случая эпилепсии необходимо прежде всего дифференцировать морфологические изменения мозга, обусловившие развитие эпилепсии, что далеко не всегда возможно, и изменения, обусловленные самой эпилепсией [55,59].

*Эпилептический статус.* Эпилептический статус (ЭС) обуславливается нарушением тормозных механизмов и запуском режима самоподдержания эпилептической активности [69]. ЭС сопровождается увеличением смертности до 19% [70].

Если смерть больных наступает во время эпилептического статуса, то на секции обнаруживаются гиперемия сосудов, резко выраженный отёк мозга со странгуляционными бороздами на нижней поверхности полушарий мозжечка и крючках парагиппокампальных извилин. Наиболее тяжёлые изменения обнаруживаются в гиппокампе с обширным одно- или двусторонним некрозом пирамидальных нейронов. В нескольких МРТ-исследованиях также были обнаружены острые гиппокампальные изменения — набухание, отек и усиление сигнала в T2 режиме после перенесенного эпизода ЭС [12]. Гибель нейронов наблюдается в СА1-, СА3-сегментах гиппокампа и воротах зубчатой извилины (гранулярные клетки и нейроны СА2-сегмента могут быть не затронуты), миндалевидном ядре, клетках Пуркинье мозжечка, неокортексе (средних слоях), энториальной коре, дорсомедиальных ядрах таламуса, сосочковых телах, базальных ядрах и стволе головного мозга. Вскоре после ЭС отмечается микроглиоз и лимфоидная периваскулярная инфильтрация. В некоторых случаях наблюдается в основном одностороннее нейрональное повреждение, однако длительные гемиконвульсии могут привести к развитию церебральной гемиатрофии с разрушительным односторонним ламинарным некрозом второй — четвертой пластинок (слоев) коры. Спустя 7 дней после ЭС также сообщалось о чрезмерном набухании аксонов, спровоцированном нейрональным повреждением [12].

*Общие принципы эпилептогенеза при структурной эпилепсии.* На основе изучения патогенеза возникновения эпилептических припадков при различных формах структурной эпилепсии разработаны и продолжают уточняться общие принципы эпилептогенеза как на клиническом, так и на экспериментальном материале [12]. На современном методическом уровне с использованием нейровизуализационных, электрофизиологических, иммуноморфологических методов, а также новейших клеточных и молекулярно-генетических технологий проводятся исследования эпилептогенной зоны; нарушения баланса между возбуждающими и тормозными путями; роли воспаления в возникновении эпилептических приступов; эпилептогенного вклада астроцитов и глиоза, а также роли ангиогенеза и изменений ГЭБ в эпилептогенезе и др.

В эпилептогенезе часто выделяют три стадии: 1) острое событие (повреждение — триггер или дебютный припадок); 2) латентный период (без клинических проявлений); 3) спонтанные припадки. Латентный период может длиться месяцами или годами

[71]. Основная сложность при изучении процессов эпилептогенеза на поздней стадии — отличить исходные аномалии-предшественники от вторичных дезадаптивных реорганизационных изменений. Большое внимание уделяется изучению эпилептогенной зоны, которую можно выявлять с помощью нейровизуализационных или морфологических макроскопических методов, а также перифокальной менее пораженной корковой области вблизи непосредственного очага повреждения [72]. Установлено, что в эпилептогенезе при таких формах структурной эпилепсии, как СТ, ФКД и опухоли мозга ключевую роль играют нарушения баланса между возбуждающими и тормозными путями. Дисбаланс может возникнуть на сетевом, клеточном или синаптическом уровнях. Об этом явлении можно говорить при снижении числа тормозных нейронов и синапсов, увеличении экспрессии, ускорении сборки и усилении функционирования рецепторов или каналов возбуждающих нейромедиаторов (например, рецепторов глутамата, кальциевых каналов), а также пониженной экспрессии механизмов торможения (например, ГАМК-рецепторов, калиевых каналов) [12].

В исследованиях последних лет, посвященных эпилептогенезу, наряду с нейронами, большое внимание уделяется изучению астроцитов и формируемого ими глиоза. За последнее десятилетие получено много новых данных о тех функциях астроцитов, которые тесно связаны с возникновением припадков и эпилепсией. Астроциты секретируют белки, липиды, малые молекулы, которые, связываясь с нейрональными рецепторами, способствуют синаптогенезу [73]. Кроме того, астроцитарные факторы играют ключевую роль в формировании нейронных сетей, способных претерпевать синаптические (кратковременные и длительные) морфофункциональные пластические перестройки. Экспериментальные исследования подтверждают, что астроциты могут быть функционально вовлечены в рекуррентные возбуждающие сети, поддерживая эпилептические разряды. Это свидетельствует о наличии такого явления, как «глиотрансмиссия» [74].

Активно изучается роль в эпилептогенезе таких патогенетических факторов, выявленных при изучении эпилептогенных очагов, как изменения клеточных компонентов ГЭБ и процесс ангиогенеза, сопровождаемый образованием новых микрососудов, экспрессией рецептора фактора роста эндотелия сосудов, а также связь их с воспалительным процессом в нервной ткани [12].

**Заключение.** Современные достижения в изучении структурной эпилепсии включают уточнение механизмов эпилептогенеза, интеграцию высокоинформативных нейровизуализационных и нейробиологических технологий, а также внедрение хирургических методов коррекции её фармакорезистентных форм. Все эти направления способствуют повышению уровня оказания специализированной неврологической помощи больным с эпилепсией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958–62. doi: 10.1111/epi.12605
- WHO Epilepsy Fact sheet. Updated February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- Авакян Г. Н. Вопросы современной эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015;7(4):16–21. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021  
Avakyan G.N. Questions modern epileptology. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;7(4):16–21. (In Russian). doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021
- Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106949. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106949
- Ihme (2020). Epilepsy-level 1 impairment. [http://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/epilepsy-level-1-impairment](http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/epilepsy-level-1-impairment)
- Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Быченко В.Г., Шкатова А.М., Головтеев А.Л., Троицкий А.А., Гриненко О.А. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2016;80(4):109–116. <https://doi.org/10.17116/neiro2016804109-116>. [Kopachev DN, Shishkina LV, Bychenko VG, Shkatova AM, Golovtееv AL, Troitskii AA, Grinenko OA. Hippocampal sclerosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Zh. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016;80(4):109–116. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/neiro2016804109-116>].
- Пицхелаури Д.И., Кудиева Э.С., Меликян А.Г., Власов П.А., Каменецкая М.И., Зайцев О.С., и др. Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии при склерозе гиппокампа. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021;85(5):31–40. [Pitskhelauri DI, Kudieva ES, Melikyan AG, Vlasov PA, Kamenetskaya MI, Zaitsev OS, et al. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy following hippocampal sclerosis. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(5):31–40 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20218505131>].
- Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. 1966 Sep;89(3):499–530. doi: 10.1093/brain/89.3.499
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503
- French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 1:3–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x
- Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol*. 2009;19(4):565–72. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00201.x
- Thom M., Sisodiya S. Epilepsy. Vol. 1 Chapter 11, P. 683–739. In: Greenfield's Neuropathology — Two Volume Set Edited By Seth Love, Arie Perry, James Ironside, Herbert Budka. 9th Edition. <https://doi.org/10.1201/9781315382715>
- Schijns OE, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ. The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev*. 2015;38(3):447–61. doi: 10.1007/s10143-015-0641-3
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. EEBB Consortium. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648–1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784
- Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J*. 1956;2(5006):1403–7. doi: 10.1136/bmj.2.5006.1403
- Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. Oxford: Oxford University Press; 1988.
- Blümcke I, Züschratter W, Schewe JC, Suter B, Lie AA, Riederer BM, et al. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol*. 1999;414(4):437–53. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19991129)414:4<437::aid-cne2>3.0.co;2-3
- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(6):695–714. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernardoni A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315–29. doi: 10.1111/epi.12220
- Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, Martinian L, Harkness W, McEvoy A, et al. Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2010;51(9):1801–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02681.x
- Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1990;535(2):195–204. doi: 10.1016/0006-8993(90)91601-c
- Parent JM. Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus. *Prog Brain Res*. 2007;163:529–40. doi: 10.1016/S0079-6123(07)63028-3
- Mongiati LA, Schinder AF. Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. *Eur J Neurosci*. 2011;33(6):1055–61. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07603.x
- Men S, Lee DH, Barron JR, Muñoz DG. Selective neuronal necrosis associated with status epilepticus: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(10):1837–40. PMID: 11110535.
- Salmenperä T, Kälviäinen R, Partanen K, Mervaala E, Pitkänen A. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2000;40(2-3):155–70. doi: 10.1016/S0920-1211(00)00121-2
- Pitkänen A, Nissinen J, Nairismägi J, Lukasiuk K, Gröhn OH, Miettinen R, Kauppinen R. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Prog Brain Res*. 2002;135:67–83. doi: 10.1016/S0079-6123(02)35008-8
- Scott RC, Gadian DG, King MD, Chong WK, Cox TC, Neville BG, Connelly A. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain*. 2002;125(Pt 9):1951–9. doi: 10.1093/brain/awf202
- Mahler B, Carlsson S, Andersson T, Adelöw C, Ahlbom A, Tomson T. Unprovoked seizures after traumatic brain injury: A population-based case-control study. *Epilepsia*. 2015;56(9):1438–44. doi: 10.1111/epi.13096
- Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(9 Suppl 5):S21-6. doi: 10.1212/wnl.59.9\_suppl\_5.s21
- Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazyk A, Bailey R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology*. 2001;57(12):2265–72. doi: 10.1212/wnl.57.12.2265
- Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, et al. UK Brain Expression Consortium; Delanty N, Depondt C, Cavalleri GL, Kunz WS, Sisodiya SM. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013;136(Pt 10):3140–50. doi: 10.1093/brain/awt233
- Stögmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Höllt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2002;51(2):260–3. doi: 10.1002/ana.10108
- Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, Goldstein DB. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain*. 2005;128(Pt 8):1832–40. doi: 10.1093/brain/awh524

34. Cavarsan CF, Malheiros J, Hamani C, Najm I, Covolani L. Is Mossy Fiber Sprouting a Potential Therapeutic Target for Epilepsy? *Front Neurol*. 2018;9:1023. doi: 10.3389/fneur.2018.01023
35. O'Dell CM, Das A, Wallace G 4th, Ray SK, Banik NL. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *J Neurosci Res*. 2012;90(5):913–24. doi: 10.1002/jnr.22829
36. Bonilha L, Elm JJ, Edwards JC, Morgan PS, Hicks C, Lozar C, et al. How common is brain atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2010;51(9):1774–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02576.x
37. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis—origins and imaging. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 4:19–33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x
38. Walker MC. Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. *Semin Neurol*. 2015;35(3):193–200. doi: 10.1055/s-0035-1552618
39. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158–74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
40. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., и др. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Нейрохирургия*. 2017;(1):15–22. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Kaimovskii I.L., Sinkin M.V., et al. The surgical treatment outcomes in patients suffered from various types of pharmacoresistent epilepsy. *Russian journal of neurosurgery*. 2017;(1):15–22. (In Russ.)].
41. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1388–95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8
42. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW; ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49(1):146–55. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01421.x
43. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003 ;60(4):538–47. doi: 10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d
44. de Lanerolle NC, Lee TS. New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(2):190–203. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.003
45. Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):218–22. doi: 10.1055/s-0035-1552923
46. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Chen YW, Smith KE, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure*. 2015;33:13–23. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.002
47. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2:4–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x
48. Prince DA, Parada I, Scalise K, Graber K, Jin X, Shen F. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2(Suppl 2):30–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.02008.x
49. Thom M, Liu JY, Thompson P, Phadke R, Narkiewicz M, Martinian L, et al. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2969–81. doi: 10.1093/brain/awr209
50. Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol*. 2012;22(3):350–79. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x
51. Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, Montana V, Robel S, Ogunrinu T, Sontheimer H. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011;17(10):1269–74. doi: 10.1038/nm.2453
52. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):18–e3. doi: 10.1111/ene.13813
53. Holtkamp M, Schuchmann S, Gottschalk S, Meierkord H. Recurrent seizures do not cause hippocampal damage. *J Neurol*. 2004;251(4):458–63. doi: 10.1007/s00415-004-0356-9
54. Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга. Под ред. Е.В. Шмидта. М. 1972. [Issues of epidemiology of vascular diseases of the brain. Ed. E.V. Schmidt. M. 1972 (In Russ.)].
55. Габашвили В.М., Прохорова Э.С., Шакаршвили Р.Р. Эпилептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга — Тбилиси: Мецниереба, 1986. — 337. [Gabashvili V.M., Prokhorova E.S., Shakarishvili R.R. Epileptic seizures in vascular diseases of the brain — Tbilisi: Metsniereba, 1986. — 337. (In Russ.)].
56. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(3):252–263. doi: 10.1684/epd.2020.1159
57. Верещагин Н.В., Лунёв Д.К., Прохорова Э.С., Гулевская Т.С. Клинические формы эпилептических припадков при ишемических расстройствах кровообращения в зоне смежного кровоснабжения передней и средней мозговых артерий. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;79(9):1020–1025. [Vereshchagin N.V., Lunev D.K., Prokhorova E.S., Gulevskaia T.S. Clinical forms of epileptic seizures in ischemic circulatory disorders in the area of adjacent blood supply of the anterior and middle cerebral arteries. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after. S.S. Korsakov*. 1975;79(9):1020–1025 (In Russ.)].
58. Максимова М.Ю., Брутян А.Г., Шалиманова Е.В. Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(3):11–20. doi: 10.25692/ACEN.2020.3.2. [Maksimova M.Yu., Brutian A.G., Shalimanova E.V. Epilepsy as part of paroxysmal disorders after ischaemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020;14(3):11–20. (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2020.3.2].
59. Прохорова Э.С., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Эпилептический статус при кровоизлиянии в мозг у больных с гипертонической болезнью. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(9):1281–1286. [Prokhorova E.S., Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Status epilepticus in cerebral hemorrhage in patients with hypertension. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after. S.S. Korsakov*. 1975;75(9):1281–1286. (In Russ.)].
60. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К. Некоторые клинико-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):28–34. doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-28-34. [Khasanova DR, Danilova TV, Latypova ZK. Some clinical and diagnostic features of patients with new-onset epilepsy in the presence of chronic cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):28–34. (In Russian). doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-28-34].
61. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(5):561–8. doi: 10.1136/jnnp.66.5.561
62. Zhao J, Wang S, Li J, Qi W, Sui D, Zhao Y. Clinical characteristics and surgical results of patients with cerebral arteriovenous

- malformations. *Surg Neurol*. 2005 Feb;63(2):156–61; discussion 161. doi: 10.1016/j.surneu.2004.04.021
63. Тадевосян А.Р., Сысоев К.В., Самочерных К.А., Хачатрян В.А. Артериовенозные мальформации и эпилептические приступы у детей: факторы риска развития приступов и эффективность их контроля в зависимости от метода хирургического лечения. *Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2019;83(1):83-89 <https://doi.org/10.17116/neiro2019830117583>. [Tadevosyan AR, Sysoev KV, Samochernykh KA, Khachatryan VA. Arteriovenous malformations and epileptic seizures in children: risk factors of seizures and efficacy of their control depending on the surgical treatment modality. *Zh. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2019;83(1):83-89. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/neiro2019830117583>].
  64. Егорова Е.В., Дмитренко Д.В. Венозные аномалии развития и эпилепсия. *Доктор.Ру*. 2021;20(9):21–25. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-21-25. [Egorova E.V., Dmitrienko D.V. Developmental Venous Anomalies and Epilepsy. *Doctor.Ru*. 2021;20(9):21–25. (in Russian). doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-21-25].
  65. Klement W, Blaquiere M, Zub E, deBock F, Boux F, Barbier E, et al. A pericyte-glia scarring develops at the leaky capillaries in the hippocampus during seizure activity. *Epilepsia*. 2019;60(7):1399–1411. doi: 10.1111/epi.16019
  66. Ogaki A, Ikegaya Y, Koyama R. Vascular Abnormalities and the Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Epileptic Brain. *Front Pharmacol*. 2020;11:20. doi: 10.3389/fphar.2020.00020
  67. Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А., Народова Е.А., Дмитренко Д.В. Исходы хирургического лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):29–34. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34. [Areshkina I.G., Saproнова M.R., Schneider N.A., Narodova E.A., Dmitrenko D.V. Outcomes of Epilepsy Surgery. *Doctor.Ru*. 2020;19(4):29–34. (in Russian) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34].
  68. Саватеев А.Н., Голанов А.В., Саушев Д.А., Осинов И.К., Костюченко В.В. Далечина А.В., и др. Стереотаксическая радиохирургия при эпилепсии у пациентов с гамартомой гипоталамуса. *Ж. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2022;86(4):14–24. doi: 10.17116/neiro20228604114. [Savateev AN, Golanov AV, Saushev DA, Osinov IK, Kostyuchenko VV, Dalechina AV, et al. Stereotactic radiosurgery for epilepsy related to hypothalamic hamartoma. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2022;86(4):14–24. (in Russian). doi: 10.17116/neiro20228604114].
  69. Haut SR, Velísková J, Moshé SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):608–17. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00881-6
  70. Hunter G, Young GB. Status epilepticus: a review, with emphasis on refractory cases. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2):157–69. doi: 10.1017/s0317167100013160
  71. Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist*. 2010;16(3):253–75. doi: 10.1177/1073858409354385
  72. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008;49(1):8–21. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01270.x
  73. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):7–35. doi: 10.1007/s00401-009-0619-8
  74. Gómez-Gonzalo M, Losi G, Chiavegato A, Zonta M, Cammarota M, Brondi M, et al. An excitatory loop with astrocytes contributes to drive neurons to seizure threshold. *PLoS Biol*. 2010 Apr 13;8(4):e1000352. doi: 10.1371/journal.pbio.1000352

Поступила 27.01.2024  
Принята к печати 18.03.2024