

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №4

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100>

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности

Маслов Н.Е.<sup>1</sup>, Литвинова А.А.<sup>2</sup>, Ковалев П.С.<sup>2</sup>,  
Маслова Н.Н.<sup>2</sup>, Юрьева Н.В.<sup>2</sup>, Хамцова Е.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Крупской, д. 28, Смоленск 214019, Россия)

Для контактов: Маслова Наталья Николаевна, e-mail: [maslovasm@yahoo.com](mailto:maslovasm@yahoo.com)

## РЕЗЮМЕ

Согласно статистике на начало 2019 г. черепно-мозговые травмы (ЧМТ) являются наиболее распространенным видом травм и одной из главных причин инвалидизации в России. Ежегодно во всем мире 200 человек из 10 тыс. получают серьезные травмы головного мозга. Тяжелая ЧМТ может приводить к длительной инвалидности. Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) является одним из наиболее драматичных последствий ЧМТ, частота которого по различным оценкам колеблется от 2% до 50% в зависимости от тяжести травмы. Исследование ПТЭ затруднительно ввиду того, что в ряде случаев может пройти более 10 лет после повреждения, прежде чем начнутся приступы, а у многих пациентов с ЧМТ в анамнезе эпилепсия не развивается вовсе.

В данном обзоре, включающем результаты наших исследований, а также исследований, проведенных российскими и зарубежными коллегами в течение последних лет (приоритетными являлись научные публикации за период 2017–2021 гг.), осуществлен анализ и обобщение известных на сегодняшний день факторов риска, клинических и диагностических особенностей ПТЭ с целью повышения осведомленности врачей о современных методах лабораторной и инструментальной диагностики данного заболевания (включая электроэнцефалографию и рутинные/специальные методики нейровизуализации, с помощью которых возможна идентификация биомаркеров ПТЭ), а также данных о потенциальных разработке и внедрении в практику профилактических стратегий ведения пациентов. Доказано, что в настоящее время не существует четких алгоритмов превентивной диагностики и лечения ПТЭ, что зачастую приводит к недостаточной помощи пострадавшим.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, нейровизуализация, биомаркеры.

Статья поступила: 28.09.2021 г.; в доработанном виде: 03.12.2021 г.; принята к печати: 29.12.2021 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Маслов Н.Е., Литвинова А.А., Ковалев П.С., Маслова Н.Н., Юрьева Н.В., Хамцова Е.И. Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (4): 377–392. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100>.

## Posttraumatic epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic features

Maslov N.E.<sup>1</sup>, Litvinova A.A.<sup>2</sup>, Kovalev P.S.<sup>2</sup>, Maslova N.N.<sup>2</sup>, Yuryeva N.V.<sup>2</sup>, Khamtsova E.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratov Str., Saint Petersburg 197341, Russia)

<sup>2</sup> Smolensk State Medical University (28 Krupskaya Str., Smolensk 214019, Russia)

**Corresponding author:** Natalia N. Maslova, e-mail: maslovasm@yahoo.com

### SUMMARY

According to 2019 statistics records, traumatic brain injuries (TBI) are the most common type of injuries and one of the main causes for disability in Russia. Every year 200 people per 10,000 subjects around the world suffer from serious brain injuries. Severe TBI can result in long-term disability. Posttraumatic epilepsy (PTE) is one of the most dramatic consequences of TBI with an estimated incidence rate ranging from 2% to 50% based on severity of injury. Conducting studies on PTE poses numerous challenges because epilepsy never develops in many patients with TBI or it may occur more than 10 years after TBI.

In this review, which includes data from studies conducted by Russian researchers, including us, and foreign colleagues over the last few years (mainly 2017–2022), we analyzed and generalized currently known risk factors, clinical and diagnostic features of PTE in order to increase the awareness about modern methods of laboratory and instrumental diagnostics related to this disease (including electroencephalography and routine/special neuroimaging techniques that allow to identify PTE biomarkers). We also aimed to promote development of preventive strategies for patient management. It has been proved that no clear algorithms for PTE diagnostics and treatment are currently available, which often leads to insufficient patient care.

### KEYWORDS

Traumatic brain injury, posttraumatic epilepsy, neuroimaging, biomarkers.

**Received:** 28.09.2021; **in the revised form:** 03.12.2021; **accepted:** 29.12.2021

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

### Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

### For citation

Maslov N.E., Litvinova A.A., Kovalev P.S., Maslova N.N., Yuryeva N.V., Khamtsova E.I. Posttraumatic epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (4): 377–392 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения и одной из наиболее распространенных причин смерти у людей в возрасте до 40 лет [1]. Согласно данным Центра по профилактике и контролю заболеваний (США, 2019 г.) около 35% ЧМТ возникают в результате падений, 17% – в результате дорожно-транспортных происшествий и 10% – в результате нападения, в то время как в 21% случаев причина не регистрируется [2]. Являясь неоднородной патологией с разнообразными клиническими проявлениями, ЧМТ отличается от других острых страданий нервной системы (например, ишемического или геморрагического инсульта) тем, что неврологический дефицит, инициируемый травмой, может проявиться через несколько дней, месяцев или даже лет после причинных событий [3].

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) – одно из отсроченных последствий черепно-мозговой травмы. Ее частота, по данным последних исследований, состав-

ляет 5% от всех случаев эпилепсии, а совокупная доля заболеваемости через 1 год после тяжелой ЧМТ – от 5,8 до 26% [4, 5]. ПТЭ, как и эпилепсия любого генеза, при отсутствии надлежащего лечения представляет собой серьезную проблему и закономерно ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами: эпилептический статус (ЭС), синдром внезапной смерти (англ. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), повышенный риск летального исхода. В то время как случаи посттравматических припадков могут возникать остро (от нескольких часов до нескольких дней после ЧМТ), для ПТЭ характерен «молчаливый» период от 6 мес до 20 лет [6–8]. При этом согласно данным S. Fordington et al. (2020 г.) риск развития ПТЭ является максимальным в течение первых 2 лет с момента травмы, оставаясь высоким и спустя десятилетия после повреждения мозга [9].

Временная отсроченность посттравматической эпилепсии позволяет идентифицировать пациентов группы риска, проводить целенаправленные терапевтические вмешательства и с большой вероятностью пре-

дотвращать развитие ПТЭ. Ввиду неблагоприятного влияния, которое ПТЭ может оказать на качество жизни, бесспорно актуальным остается поиск ответов на следующие вопросы: какова частота возникновения ПТЭ после черепно-мозговой травмы различной степени тяжести? Каковы индивидуальные факторы риска развития ПТЭ? Существуют ли биомаркеры, используя которые, можно с точностью предсказать риск развития ПТЭ? Существуют ли способы эффективной профилактики данной патологии? Невозможно переоценить также важность понимания патофизиологии развития и фенотипической гетерогенности ПТЭ для разработки соответствующих терапевтических подходов.

**Цель** – анализ и обобщение известных на сегодняшний день факторов риска, клинических особенностей, терапевтических подходов к профилактике ПТЭ для повышения осведомленности врачей о современных методах лабораторной и инструментальной диагностики данного заболевания, а также потенциальной разработки и внедрения в практику профилактических стратегий ведения пациентов, включая методику идентификации биомаркеров ПТЭ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Дизайн исследования / Study design

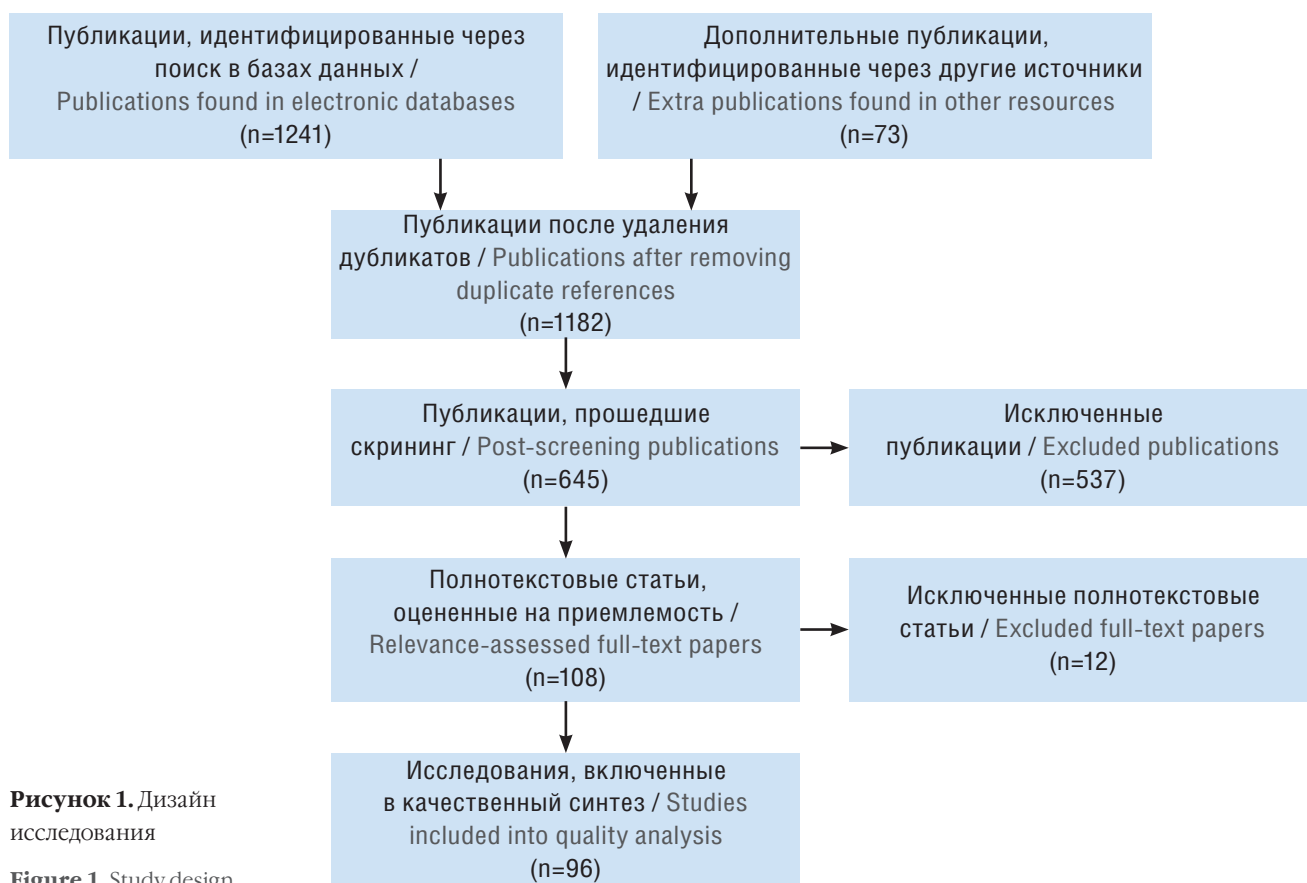
Нами был осуществлен поиск в русскоязычных (eLibrary, CyberLeninka) и англоязычных (PubMed/

MEDLINE, ClinicalKey) базах данных научной литературы с использованием ключевых слов и словосочетаний на русском и английском языках: «биомаркеры», «нейровизуализация», «посттравматическая эпилепсия», «черепно-мозговая травма», “biomarkers”, “neuroimaging”, “posttraumatic epilepsy”, “traumatic brain injury”. В период с 7 января по 17 августа 2021 г. анализировались полнотекстовые публикации на русском и английском языках, включая оригинальные исследования, обзоры, клинические случаи.

Путем поиска в базах данных была идентифицирована 1241 статья. Еще 73 источника были включены в рассмотрение после дополнительного отбора. После удаления дубликатов, тщательного скрининга, качественного синтеза было отобрано 96 научных публикаций, вошедших в данный обзор (рис. 1).

Не было никаких ограничений по времени публикации, однако приорит отдавался научным исследованиям за период 2017–2021 гг. Два автора (Н.Н. Маслова, А.А. Литвинова) независимо оценили исследования в соответствии с критериями отбора и проанализировали списки ссылок на полученные статьи, чтобы определить дополнительные соответствующие исследования. Разногласия разрешались путем обсуждения до тех пор, пока не был достигнут консенсус.

Данные, полученные из релевантных для целей настоящего обзора исследований, включали первого автора, год публикации, страну, дизайн исследования, демографические сведения и информацию по теме статьи, подкрепленную статистическими данными (со-





отношение рисков, соотношение шансов, доверительный интервал). Для оценки качества исследования использовалась девятизвездочная система, основанная на шкале Newcastle–Ottawa Scale. Для изучения источников неоднородности был проведен анализ подгрупп.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критериями включения в научный обзор были:

- публикации на русском и английском языках;
  - методология «случай–контроль», когортная или перекрестная методология;
  - эпидемиологические данные, касающиеся факторов риска ПТЭ;
  - оригинальные полнотекстовые исследования.
- Были исключены:
- неоригинальные статьи;
  - статьи с недостаточными данными или не относящимися к делу результатами;
  - отчеты об отдельных случаях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Факторы риска и некоторые клинические особенности ПТЭ / Risk factors and some clinical features of PTE

На сегодняшний день абсолютно доказана связь между степенью тяжести ЧМТ и развитием ПТЭ. Средняя частота возникновения ПТЭ составляет 15–25%, в то время как при среднетяжелой или тяжелой травме риск повышается до 50% [10]. Известно, что вероятность развития эпилепсии остается высокой в течение первых 20 лет у пациентов с легкой ЧМТ и в течение 10 лет при умеренной травме [9].

Традиционно в качестве скринингового метода для определения степени тяжести ЧМТ используется шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS), при этом значения от 3 до 8 баллов соответствуют легкой травме, 9–13 баллов – ЧМТ средней тяжести, 14–15 – тяжелой. Подавляющее большинство исследователей оценивают риски развития ПТЭ на основании результатов, полученных с помощью данной шкалы [11, 12]. Однако научные работы последних лет показали противоречивые результаты в отношении применения GCS как прогностического фактора ПТЭ. Особый интерес вызывает исследование H. Siig Hausted et al. (2020 г.), в котором ученые, используя материал из датской базы данных по травмам головы за период 2004–2016 гг., проанализировали катамнез 1010 пациентов от 18 до 87 лет, перенесших тяжелую ЧМТ [13].

Помимо GCS для оценки тяжести травмы авторы использовали показатель продолжительности посттравматической амнезии (ПТА). Оценка проводилась с учетом баллов теста GOAT (англ. Galveston Orientation and Amnesia Test), согласно которому выходом из амнезии считалась сумма баллов 76 и более в течение 2 сут подряд. Было выявлено, что длительность ПТА более

70 сут достоверно связана с развитием ПТЭ в последующие несколько лет (95% доверительный интервал (ДИ) 1,79–9,99), в то время как использование GCS у этих же пациентов не показало статистически значимой связи между тяжестью травмы и возникновением эпилепсии [13, 14].

Данные метаанализа T. Xu et al. (2017 г.) и результаты исследований отечественных ученых позволяют выделить основные факторы риска развития ПТЭ. В качестве главных предикторов ПТЭ многие рассматривают длительность комы более 7–14 сут, отсутствие реакции на свет одного из зрачков в остром периоде травмы, наличие множественных билатеральных контузий (риск до 66%), детский и пожилой возраст [15, 16]. W. Chen et al. (2017 г.) с помощью регрессионного анализа Кокса доказали, что наличие хирургического вмешательства значительно повышает риск развития ПТЭ (относительный риск (ОР) 0,256; 95% ДИ 0,013–0,581;  $p=0,001$ ), объяснив это увеличением количественных повреждений мозга и появлением мультифокальных очагов, которые со временем могут стать эпилептогенными [17].

Во многих исследованиях показана связь между возникновением ранних (в течение первых 7 сут с момента травмы) приступов и развитием в более позднем периоде ПТЭ. M.A. Tubi et al. (2019 г.) выявили, что из 46% пациентов, у которых после травмы мозга развилась ПТЭ, 38,1% имели первый приступ в течение 1 нед, а у 61,9% регистрировались поздние судороги (спустя 7 сут с момента травмы) [18].

Доказано, что наиболее рано приступы появляются в случае локализации очага повреждения в двигательных областях коры, позже – в височной области и в еще более отдаленный промежуток времени – при повреждениях в лобной и затылочной долях [19]. Интересны данные о корреляции длительности потери сознания с частотой развития ПТЭ. В своем обзоре O. Lasry et al. (2017 г.) показали, что относительный риск развития ПТЭ при потере сознания в результате травмы менее чем на 30 мин увеличивается в 1,9 раза, при потере сознания на срок от 30 мин до 24 ч – в 2,9 раза и в целых 17,2 раза при нахождении в бессознательном состоянии более 1 сут [20].

Ученые отмечают и такие значимые факторы риска, как вдавленный перелом черепа, смещение срединных структур более чем на 5 мм, наличие паренхиматозного кровоизлияния, которое, в свою очередь, способствует накоплению гемосидерина, обладающего эпилептогенным эффектом. Важную прогностическую роль может играть наличие субдуральной гематомы [21]. В 2018 г. В.В. Крылов и др. доказали, что ее обнаружение явилось достоверным предиктором как ранних ( $p=0,00007$ ), так и поздних ( $p=0,00004$ ) приступов. Была выявлена достоверно значимая связь ранних посттравматических приступов с объемами субдуральной гематомы (критерий Краскела–Уоллиса,  $p=0,0002$ ), что показывает важность учета качественных характеристик поражения [22]. Выделены и такие предикторы ПТЭ, как повреждение твердой мозговой оболочки металлическим предметом и костью, продолжительная

ПТА. Обнаружены генетические маркеры развития ПТЭ: аллель e4 аполипопротеина E и аллель гаптоглобина Hp2-2 [21, 23].

Существенным фактором риска зарубежные коллеги признают наличие психических нарушений, в частности депрессии. С этим согласуются и результаты наших собственных исследований. При изучении депрессивного фона у больных ПТЭ с помощью шкалы Монтегера–Асберга нами было выявлено преобладание депрессии умеренной степени тяжести у 80% пациентов. В 2021 г. M. Karlander et al. доказали влияние сопутствующих патологий на риск развития ПТЭ [24]. Результаты научных трудов отечественных ученых подтверждают, что наличие трех и более хронических соматических заболеваний существенно повышает вероятность развития эпилепсии. По данным ряда авторов, в группе пациентов с ПТЭ отягощенность соматической патологией, исключая хроническую алкогольную интоксикацию, составляет 118,7%, т.е. более одного заболевания на человека<sup>1</sup>.

Отдельно выделяется в качестве предиктора ПТЭ злоупотребление алкоголем [15]. По нашим данным, из общей структуры больных ПТЭ 26% пациентов на протяжении ряда лет имели признаки хронической алкогольной интоксикации, а от 9% до 25% всех случаев ЭС у таких больных спровоцированы приемом алкоголя.

Существуют противоречивые данные о связи между возникновением ПТЭ и локализацией ЧМТ. Однако большинство ученых сходятся во мнении, что повреждения в височной и теменной областях значительно увеличивают риск ПТЭ. Так, результаты исследования M.A. Tubi et al. (2019 г.) показали, что травма в области височной доли была единственной характеристикой повреждения, достоверно ( $p < 0,001$ ) приводящей к разнице между пациентами, у которых развилась ПТЭ, и теми, у кого этого не произошло. Зарубежными коллегами было доказано, что атрофия височной доли является важным фактором риска ПТЭ ( $p = 0,029$ ). В частности, выявлено, что у больных ПТЭ объем височной доли уменьшился в среднем на  $7,7 \pm 3,9\%$  [18].

Описывая гендерно-возрастные риски, необходимо подчеркнуть, что многие авторы рассматривают мужской пол как предикцию ПТЭ. Так, в метаанализе 2017 г. показано, что мужчины более восприимчивы к развитию ПТЭ, чем женщины (OR 1,32; 95% ДИ 1,10–1,59) [15, 25]. Исследование G.S. Mendonça и J.W. Sander (2019 г.) определило возрастной промежуток, на который приходится пик развития ПТЭ – от 30 до 49 лет [26]. С этим согласуются результаты и нашей работы, согласно которым средний возраст пациентов с ПТЭ составил  $45 \pm 1,5$  года. Данный факт ученые объясняют снижением способности головного мозга более пожилых людей генерировать гиперсинхронные эпилептические разряды. Кроме того, доказано, что после 40 лет снижается и частота встречаемости самой ЧМТ.

Приступы, инициируемые ЧМТ, не имеют семиологического отличия от вызванных иными причинами судорог. Выявлено, что в 80% случаев в 1-е сутки после травмы развиваются генерализованные тонико-клонические припадки. Так, в нашем исследовании у больных ПТЭ вне зависимости от тяжести травмы наблюдалось явное преобладание тонико-клонических генерализованных приступов – в 85,7% случаев у пациентов с ушибом головного мозга и в 88,5% случаев при сотрясении мозга. Возможна как дальнейшая трансформация приступов в фокальные клонические, версивные, постуральные, соматосенсорные и зрительные, так и эволюция в билатеральные тонико-клонические. При этом согласно данным W. Chen et al. (2017 г.), а также нашим собственным наблюдениям, развитие ПТЭ может иметь и фокальное начало [17]. Следует понимать, что диагностика простых парциальных припадков зачастую представляет собой сложную задачу для эпилептолога, поскольку они могут проявляться тончайшими сенсорными изменениями и быть ошибочно принятыми за кататонический синдром или за интермиттирующие нарушения поведения, связанные с посттравматическим стрессовым расстройством.

### Патогенез ПТЭ / PTE pathogenesis

Говоря о развитии ПТЭ, необходимо прежде всего подчеркнуть многофакторность и сложную взаимосвязь лежащих в ее основе патологических процессов. Помимо факта механического повреждения при ЧМТ в организме происходят изменения на уровне клеточного и гуморального иммунитета, развивается дезинтеграция вегетативной и гуморально-эндокринной регуляции. В силу этого патогенез посттравматической эпилепсии по-прежнему остается на стадии изучения. Однако благодаря многолетним трудам ученых и клиницистов многие тонкости патофизиологии ПТЭ уже хорошо исследованы. Многочисленные труды показывают, что патогенетические механизмы значительно различаются в зависимости от типа повреждения. Считается, что проникающая травма, ведущая к рубцеванию ткани, более тесно связана с возникновением ранних эпилептических припадков. Закрытая травма приводит к диффузному повреждению аксонов, ишемии и инициирует вторичные изменения мозга [19, 27, 28].

Известно, что механическое повреждение вызывает целый ряд структурных, физиологических и биохимических изменений. Гистологическим отражением травмы является развитие глиоза и микроглиальных рубцов, ретракция аксонов и валлеровская дегенерация. В головном мозге инициируется сложный каскад молекулярных и клеточных изменений, которые в конечном итоге приводят к возникновению неспровоцированных припадков. Детально описать тончайшие патологические взаимодействия крайне сложно. Однако исследо-

<sup>1</sup> Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии. Дис. ... доктора мед. наук. М.; 2003: 271 с.

вания последних лет убедительно доказывают высказанное нами ранее предположение о центральной роли нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в патогенезе развития ПТЭ. Не остается никаких сомнений в том, что повреждение ГЭБ является фундаментальным катализатором для инициирования гиперсинхронизированной эпилептической активности в мозге [21, 29–31].

Показано, что ЧМТ инициирует изменение нормальных паттернов коммуникации между анатомо-структурными компонентами ГЭБ. Это, в свою очередь, обуславливает нарушение сосудистых реакций, метаболических процессов и способствует развитию воспалительных явлений. Нарушение процессов ауторегуляции мозгового кровотока и метаболический дисбаланс содействуют появлению ишемической зоны, которая ведет к дальнейшему повреждению ГЭБ, образуя таким образом порочный круг. Структурное нарушение ГЭБ также способствует внеклеточному накоплению возбуждающих аминокислот, что приводит к эксайтотоксичности [21, 28].

Безусловна ответственность в эпилептогенезе возникающей дисфункции астроцитов и изменений синаптической проводимости. В физиологических условиях астроциты играют важную роль в транспорте ионов калия. Градиент концентрации этих ионов и поддержание постоянной вне- и внутриклеточной концентрации обеспечивает развитие быстрой реполяризации, необходимой нейронам центральной нервной системы (ЦНС) для поддержания нормальной электровозбудимости. Нарушение нормального функционирования астроцитов неизбежно приводит к нарушению физиологического транспорта  $K^+$ , развитию стойкой деполяризации нейронов и снижению порога возбудимости. Важно отметить, что астроциты, находясь в состоянии деполяризации, теряют способность к эффективному захвату глутамата, что также ведет к снижению судорожного порога из-за повышенного притока  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ . Возникающий ионный дисбаланс вызывает длительное увеличение возбуждающего постсинаптического потенциала. В 2017 г. A. Wang et al. доказали роль астроцитарного Na-K-Cl-котранспортера (NKCC1) в патогенезе развития ПТЭ и показали, что его блокада ведет к защите от припадков [32].

Важную роль в обеспечении нормальной синаптической проводимости играют экспрессируемые астроцитами калиевые каналы внутреннего выпрямления (англ. inwardly rectifying, Kir). В норме их образование находится под строгим контролем определенных генетических элементов. Установлено, что мутации в гене *KCNJ10* у человека вызывают развитие синдрома EAST (англ. epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy – эпилепсия, атаксия, нейросенсорная глухота, тубулопатия), часто обозначаемого в литературе как SeSAME (англ. seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, electrolyte imbalances – судороги, нейросенсорная глухота, атаксия, умственная отсталость, электролитный дисбаланс) [33]. В более ранних исследованиях высказывалось предположение о связи полиморфизмов в гене *KCNJ10* со склон-

ностью к судорожным припадкам (R.J. Bueno et al., 2004 г.), и все больше исследователей, активно изучающих данную проблему, в своих работах находят подтверждение связи генетической вариации *KCNJ10* (в частности Kir 4.1) с развитием посттравматических припадков [21, 34].

Помимо развития обозначенных выше патогенетических изменений, при повышении проницаемости ГЭБ возникает избыточная для астроцитов нагрузка гематическим калием. Увеличение калия во внеклеточном пространстве привлекает воду и способствует развитию ионного отека. Повреждение ГЭБ приводит и к внезапному повышению уровня альбумина в паренхиме головного мозга, что является эпилептогенным событием [35, 36].

Пристальное внимание исследователи уделяют и нейровоспалительным процессам, инициируемым травмой. Доказано, что после повреждения ЦНС из активированной микроглии и астроцитов интенсивно высвобождается интерлейкин (ИЛ) 1 бета. Цитокин путем сложных реакций способствует опосредованному NMDA-рецепторами притоку ионов кальция и, следовательно, образованию эпилептического очага. Механизм повышения возбудимости клеток может быть обусловлен и повышением числа межнейронных связей, что неизбежно влечет за собой увеличение амплитуды электрического постсинаптического потенциала [21].

Несмотря на сложность патогенетических механизмов эпилептогенеза, их пристальное изучение является неотъемлемой частью фундаментального познания ПТЭ. Только обладая достаточными знаниями о клеточных и молекулярных взаимодействиях, ученые смогут приблизиться к разработке эффективных превентивных мер и научиться профилактировать патологию.

## Биомаркеры / Biomarkers

Актуальным направлением в изучении ПТЭ по-прежнему остается поиск ранних биомаркеров эпилептогенеза. Научившись идентифицировать пациентов группы риска, врачи получают возможность своевременно подбирать индивидуально ориентированную терапию и смогут, вероятно, профилактировать развитие патологии. В силу многофакторности патофизиологических механизмов и наличия временного окна между травмой и развитием ПТЭ определить биомаркеры, которые с высокой точностью будут прогнозировать развитие эпилепсии, крайне сложно. На сегодняшний день в открытом доступе опубликованы результаты отдельных доклинических исследований, показавшие некоторую взаимосвязь между данными, полученными с помощью лабораторно-инструментальных методов диагностики, и развитием ПТЭ. Однако эти работы в силу своей единичности, отсутствия контрольных групп сравнения и малочисленности выборок не могут являться показательными и быть рекомендованы к внедрению в широкую клиническую практику.

Поэтому, четко наблюдая определенную представленность имеющихся данных и понимая глобальность



проблемы, ученые при поддержке Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) приняли решение провести комплексное проспективное биоинформационное исследование (EpiBioS4Rx). Главной целью проекта является выявление таких молекулярных и нейровизуализационных маркеров эпилептогенеза, которые, прежде всего, смогут достоверно прогнозировать риск развития ПТЭ, а также будут доступны для рутинного определения в клинической практике [37]. В рамках исследования EpiBioS4Rx на основе ранее идентифицированных жидкостных биомаркеров ЧМТ оценивается потенциальная роль в эпилептогенезе следующих молекулярных субстратов: нейронспецифическая энолаза, креатинкиназа BB, кальций-связывающий белок В, глиальный фибриллярный кислый белок, основной белок миелина, фосфорилированный тау-протеин, нейрофиламент-Н, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, церулоплазмин, индуцируемый гипоксией фактора 1 альфа.

### Нейровизуализация в диагностике ПТЭ / Neuroimaging in PTE diagnosis

Считается, что электроэнцефалографические (ЭЭГ) данные не имеют четкой связи с ранними или поздними посттравматическими приступами. Так, ряд эпилептологов сообщает о неспецифичности данных ЭЭГ в отношении риска развития ПТЭ [38]. Эту гипотезу подтверждает и наше исследование, согласно которому у 22% пациентов с ПТЭ отмечалось отсутствие какой-либо патологической и эпилептиформной активности, проявлений в виде дезорганизаций основного ритма и неспецифических диффузных изменений биоэлектрической активности. Однако в нескольких трудах была выявлена связь между видимыми структурно-физиологическими патологиями и развитием ПТЭ. Так, A. Bragin et al. в 2016 г., моделируя ЧМТ на самцах взрослых крыс, показали, что регистрация в течение первых 7 сут с момента травмы на непрерывной ЭЭГ патологических высокочастотных колебаний (100–600 Гц) и спайков с высокой вероятностью указывает на развитие у испытуемых поздних судорог [39]. D.Z. Milikovsky et al. в 2017 г. установили, что динамическое изменение в тета-ритме представляет собой диагностический биомаркер эпилептогенеза в нескольких моделях структурной эпилепсии [40].

Достижения в области нейровизуализации значительно продвинули изучение ПТЭ, позволив исследователям выявлять как глобальные, так и тонкие структурные и функциональные изменения, спровоцированные травмой и необходимые для последующей диагностики эпилепсии [41–44]. Визуализация биомаркеров эпилептогенеза привлекательна тем, что основана на неинвазивных процедурах, которые обычно выполняются как часть протокола обследования пациента, а также с ее помощью возможно обнаруживать закономерности эпилептогенеза, в т.ч. на ранних стадиях. Помимо этого визуализация головного мозга особенно важна

при ЧМТ ввиду пространственной неоднородности повреждений: зачастую затрагиваются как корковые, так и подкорковые структуры [45] при идентичных клинических проявлениях [46]. Заметная неоднородность травмы мозга в популяции обуславливает трудности с выявлением общего эндотипа среди пациентов, у которых развивается ПТЭ.

Компьютерная томография (КТ) обычно используется в отделениях неотложной помощи для диагностики переломов черепа, кровотечений, отека и локализации поражения головного мозга в интервале от нескольких минут до нескольких часов после ЧМТ [47]. Тип повреждения и его локализация могут быть важными биомаркерами ПТЭ. КТ-характеристика травмы на ранней стадии показала, что риск эпилепсии повышается при внутримозговом, субдуральном или эпидуральном кровоизлиянии, вдавленном переломе черепа с проникновением отломков и/или металлических осколков в субдуральное пространство [48]. Специфические поражения, такие как бипариетальные ушибы, проникновение в субдуральное пространство отломков кости или фрагментов металла, множественные подкорковые ушибы или ушибы коры, а также смещение средней линии на 5 мм или более продемонстрировали довольно высокие показатели заболеваемости (25–66%) ПТЭ [48].

R. D'Alessandro et al. сообщили о результатах КТ пациентов через 3–5 лет после травмы: у 75% больных с геморагическими ушибами и связанной с ними экстрацеребральной гематомой развилась поздняя ПТЭ, как и у 16,7% пациентов только с внутримозговым кровоизлиянием, в то время как ни в одном из случаев экстрацеребральной гематомы поздние судороги не наблюдались [49]. В дальнейшем удалось подтвердить, что наивысшая частота ПТЭ (44%) регистрировалась у больных с геморагическими ушибами и сопутствующей экстрацеребральной гематомой [50]. Эти исследования подразумевают, что тяжесть травмы, характеризующаяся наличием ушибов головного мозга, повышает риск развития ПТЭ, однако конкретная локализация ушибов определена не была. При этом в недавнем пилотном исследовании локализация поражения в височной доле, а не общая тяжесть травмы как таковая коррелировала с самым высоким риском развития ПТЭ [51].

Учитывая лучшую разрешающую способность и дифференциацию тканей, магнитно-резонансная томография (МРТ) может стать более точным методом визуализации для прогнозирования развития ПТЭ.

Как указано выше, подробно изучались предполагаемые связи между судорогами и ГЭБ [52]. Было высказано предположение, что нарушение его проницаемости напрямую приводит к развитию поздней эпилепсии за счет страдания зоны головного мозга вблизи поврежденного участка ГЭБ [53]. Существует несколько гипотез, которые связывают проницаемость сосудов головного мозга с эпилептогенезом, включая асимметричное распределение ионов и молекул и другие изменения в гомеостазе нейронов [54]. Патология ГЭБ



и ее связь с возникающей эпилепсией были продемонстрированы на экспериментальных моделях [55–57]. В одной из них микрососудистая дисфункция оценивалась на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) с контрастным усилением и T2-ВИ в течение 2 сут ЭС: дисфункция ГЭБ на уровне грушевидных нейронов оказалась чувствительным и специфичным предиктором эпилепсии ( $p < 0,0001$ ) [58].

Промежуточные результаты исследования EpiBioS4Rx, опубликованные E.S. Lutkenhoff et al. в 2020 г., показали взаимосвязь между визуализирующимся на МРТ истончением коры левой лобной и височной извилин, а также изменением структуры гиппокампа и развитием ПТЭ [44]. Кроме того, в подполях гиппокампа были обнаружены структурные изменения при воспроизведении латерального гидродинамического удара (ЛГУ). Деформация ипсилатерального гиппокампа через 1 нед после травмы, идентифицированная с помощью МРТ-картирования, характеризовалась утолщением латеральной поверхности гиппокампа у крыс с развившейся ПТЭ по сравнению с истончением медиальной и вентральной поверхностей у животных, у которых ПТЭ отсутствовала [59, 60]. Спустя 3 ч после дальнейшего воспроизведения ЛГУ были зарегистрированы изменения следа диффузионного тензора, спрогнозировавшие повышенную восприимчивость к припадкам через 1 год [61]. R. Immonen et al. сообщили, что такой индекс, как средняя диффузионная способность, зарегистрированный спустя 23 сут и 2 мес после травмы, а также изменения на T1-ВИ через 9 сут после травмы также достоверно предсказали повышенную восприимчивость к припадкам, которая оценивалась с помощью пентилентетразола. Однако не всегда данные изменения указывают именно на эпилептогенез [62].

В клинических условиях МРТ, выполненная в остром периоде, может идентифицировать те же биомаркеры, связанные со степенью поражения головного мозга, которые определяются и при выполнении КТ, но со значительно более высоким разрешением, хотя и с большей сложностью получения. Также очевидна возможность обнаружения более тонких структурных изменений. Например, R. Kumar et al. выдвинули гипотезу о том, что специфические маркеры, в т.ч. отложения гемосидерина в зоне глиоза, наблюдаемые на T1-ВИ, предшествуют ПТЭ [63].

Недавние исследования показывают, что аномалии ГЭБ могут быть визуализированы на рутинных последовательностях, включая МРТ с динамическим контрастированием, T1-ВИ с гадолинием, FLAIR [64].

O. Tomkins et al. наблюдали существенное нарушение целостности ГЭБ у пациентов с ПТЭ (82% по сравнению с 25% у больных с ЧМТ без приступов) [59]. Нарушение ГЭБ было локализовано в кортикальных областях, окружающих зону повреждения. Таким образом, эпилептогенез может быть вызван изменениями в сосудистой сети, возникающими в результате травмы головного мозга и инициирующими местную нейровоспалительную реакцию, которая, в свою очередь, способствует эпилептогенезу за счет снижения порога судорожной готовности.

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) позволяет исследовать тончайшие нейронные структуры с большей контрастностью и повышенной чувствительностью [65]. С помощью ДТВ с высоким разрешением становится возможным оценивать потерю структурных связей в головном мозге, количественно определять степень диффузного аксонального повреждения и прогнозировать развитие когнитивного дефицита [66].

Прогрессирующие структурные изменения, следующие за травмой и обуславливающие развитие эпилепсии, гораздо более широко исследовались в экспериментальных моделях, нежели в популяции. Микроструктурные изменения гиппокампа представляют особый интерес, поскольку зубчатая извилина у крыс с ЧМТ оказалась особенно восприимчивой к генерации самоподдерживающейся эпилептической активности после стимуляции по сравнению с контролем [67]. В одном из исследований изучались результаты ДТВ в трех группах крыс: с ЧМТ, в состоянии ЭС и контрольная группа. Отклонения в таких показателях, как фракционная анизотропия (ФА), осевая, радиальная диффузность и средний показатель диффузии, отмечены и после ЭС, и после ЧМТ, где изменения следовали по градиенту: ЭС – ипсилатеральная гиппокампальная деформация – контралатеральная гиппокампальная деформация. Существенных отклонений в зубчатой извилине после ЧМТ выявлено не было, однако после ЭС ФА увеличилась до 125% от контрольных значений и коррелировала с изменениями мшистых волокон и гистологической реорганизацией миелинизированных аксонов. Изменения были обнаружены и в подполях СА3b-с: ФА в группе после ЭС была выше на 43%, чем в контрольной, а в группе с ипсилатеральной гиппокампальной деформацией – на 26%.

Модели ЛГУ, в свою очередь, позволили предположить, что прорастание мшистых волокон в зубчатую извилину гиппокампа связано с повышенной восприимчивостью к припадкам [68]. Таким образом, аномалии, выявляемые при ДТВ, могут свидетельствовать о наличии биомаркеров эпилептогенеза, уникальных ввиду их травматической этиологии.

ДТВ *ex vivo* через 6 мес после латеральной перкуссии жидкости (англ. lateral fluid-percussion injury, LFP) выявила снижение ФА и стойкие изменения валика мозолистого тела, углового пучка и внутренней капсулы. Последующее гистологическое исследование показало, что дегенерация была вызвана утратой миелинизированных аксонов и накоплением железа [69]. В другом аналогичном исследовании после приступов, смоделированных с использованием каиновой кислоты и пилокарпина, было обнаружено увеличение ФА в зубчатой извилине [70]. Последующее исследование показало, что рост данного индекса может быть идентифицирован *in vivo* на протяжении 79 сут с момента травмы [71].

Снижение ФА постоянно наблюдается в когортах пациентов с ЧМТ [72, 73], особенно средней и тяжелой степеней тяжести, при которых имеются необратимые

повреждения миелина [74]. Мозолистое тело, лучистый венец, поясной пучок, верхние и передние продольные пучки и дугообразный пучок являются наиболее восприимчивыми участками белого вещества [75]. Сообщается, что даже при отсутствии очаговых травм область средней линии и мозолистое тело особенно подвержены диффузному аксональному повреждению [76, 77].

В дополнение к оценке микроструктурных изменений, связанных со степенью повреждения, ДТВ широко использовалась для выявления отклонений у пациентов, у которых уже диагностированы фокальные и генерализованные эпилепсии [78], но лишь в некоторых исследованиях изучались закономерности структурных изменений, совпадающих с эпилептогенезом вследствие ЧМТ. Подобно доклиническим моделям, в клинических условиях в течение недель и месяцев после ЭС сообщалось о повышении среднего показателя диффузии по мере развития поражения [79]. R.K. Gupta et al. измерили соотношения ФА между зонами интереса (намеченными вручную с целью охвата очагов, идентифицированных на T2-FLAIR) и соответствующими контралатеральными зонами в выборке пациентов с ЧМТ, у 61% из которых развилась поздняя ПТЭ [65]. Средние коэффициенты ФА в данных областях были значительно ниже, а средняя радиальная диффузность была, напротив, существенно выше у больных, у которых развилась ПТЭ (0,57), по сравнению с пациентами без приступов (0,68), что свидетельствует об усилении глиоза в случаях ЧМТ, отягощенной эпилепсией.

Широко распространенные структурные изменения, сопровождающие ЧМТ, в дальнейшем приводят к функциональной пластичности. Гиперконнективность или повышение прочности и/или увеличение количества функциональных связей в различных областях головного мозга могут выступать в качестве компенсаторного механизма при утрате структурных связей и смягчать некоторые отсроченные когнитивные нарушения, возникающие в результате ЧМТ [80, 81].

Прямое исследование изменений, связанных с ПТЭ, с помощью функциональной МРТ было ограничено, хотя доклинические модели индуцированной ЧМТ демонстрируют широко распространенную функциональную реорганизацию после травмы. N.G. Harris et al. провели эксперимент с односторонним повреждением коры головного мозга и получили данные МРТ в состоянии покоя до травмы и через 1–2 и 4 нед после нее. Межполушарные и таламокортикальные связи после травмы были нарушены, что соответствовало ожиданиям, но авторы также сообщили о неожиданной стойкой локальной гиперсвязанности (функциональная связь превысила значения до травмы) в течение периода восстановления [82]. В единственном исследовании по изучению функциональных биомаркеров, связанных с эпилептогенезом, A.M. Mishra et al. сообщили о снижении функциональных связей в модели LFP между ипсилатеральной и контралатеральной теменной корой и между ипсилатеральной теменной корой

и гиппокампом. Небольшой размер выборки, однако, не позволил исследователям выявить статистически значимую корреляцию между функциональной связью на предметном уровне и восприимчивостью к припадкам с помощью пентилентетразола [83]. Однако синаптическая пластичность, связанная с гиппокампом, играет существенную роль данной структуры в эпилептогенезе [84]. Представлены обширные данные о функциональных изменениях после ЧМТ, которые связаны как с клиническими исходами, так и с последующим диагнозом эпилепсии (например, височная и абсансная эпилепсия). Исследования коннективности с помощью функциональной МРТ покоя предоставили доказательства широкой распространенности функциональной пластичности на уровне всего мозга независимо от стадии травмы, особенно в структуре дефолт-системы мозга и таламокортикальных проекциях [81, 84–87].

Имеют место несоответствия среди 72 исследований гипер- и гипоконнективности (H. Xiao et al. [88] и T.J. O'Neill et al. [89]), которые трудно согласовать ввиду неоднородности тяжести травмы, состояния пациента на момент сканирования, методов анализа (например, воксель-базируемая морфометрия или подход на основе анализа независимых компонент) и т.д.

Магнитно-резонансная спектроскопия, в свою очередь, может предоставить количественные доказательства изменения профиля метаболитов, связанных с такими факторами, как воспаление, перестройка нервной системы и повышенная возбудимость, возникающие вследствие ЧМТ и обуславливающие эпилептогенез (даже при нормальных данных МРТ) [90].

Совсем недавно Управление по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания США (USA Food and Drug Administration, FDA) одобрило разработку компании Abbot (США). Ученые создали тест-систему, которая в течение 15 мин способна определить наличие и уровень особых белков, появляющихся в крови человека после ЧМТ, – глиального фибриллярного кислого белка и убиквитинкарбоксил-концевой гидролазы L1. Оптимальное время определения биомаркеров – 12 ч с момента травмы. Используя этот доступный и диагностически точный тест, врачи получат возможность достоверно регистрировать наличие или отсутствие у пострадавшего травмы мозга. Согласно прогнозам разработчиков внедрение тест-системы в практическую деятельность сможет сократить количество КТ до 40%, тем самым снизив лучевую нагрузку на пациента и медицинский персонал. Значительно снизится и время ожидания врача в отделении неотложной помощи [91].

### **Терапевтические подходы к профилактике ПТЭ / Therapeutic approaches to PTE prevention**

За последнее десятилетие врачебное сообщество бесспорно достигло значительного прогресса в лечении эпилепсии, однако вопрос ее возможного профилакирования до сих пор остается открытым. Из-за от-

сутствия общепризнанных единых рекомендаций тактика ведения пациентов после острого периода ЧМТ существенно различается даже в пределах одного государства. Так, в 2019 г. были опубликованы результаты исследования Н. Мее et al, в котором ученые проводили опрос группы неврологов, нейрохирургов и реабилитологов Великобритании и Ирландии. Полученные данные свидетельствуют, что 53% специалистов не видят необходимости в профилактике ПТЭ. Остальные 47% назначают противосудорожные препараты (ПЭП) в следующих случаях: при ушибах головного мозга (n=52), внутримозговой или субдуральной гематомах (n=32), краниотомии (n=24), вдавленном переломе черепа (n=47), а также при значениях GCS менее 9 баллов (n=18) [92].

На настоящий момент клиницистам доступно всего одно руководство, содержащее рекомендации по профилактике приступов после тяжелой ЧМТ. Необходимо отметить, что в нем подчеркивается целесообразность профилактики лишь ранних судорог: авторы рекомендуют назначение фенитоина в течение первых 7 сут с момента травмы. При этом специалисты утверждают, что даже раннее применение ПЭП, по всей вероятности, не поможет избежать развития приступов в более позднем периоде [38].

В крупном обзоре L. Piccenna et al. (2017 г.) был проведен анализ 22 полнотекстовых сообщений по вопросам профилактики ПТЭ за последние 5 лет [38]. Четко выявлено, что большинство врачебных тактик нацелено на предотвращение ранних приступов как одного из значимых факторов риска эпилепсии. Противоречивые данные получены в отношении превентивного назначения ПЭП. Так, в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано отсутствие разницы в возникновении ПТЭ между группой пациентов, применявших в течение 2 лет после ЧМТ фенитоин, и группой, получавшей плацебо. Эти данные подтверждают и результаты работы S. Fordington и M. Manford (2020 г.): авторы доказали, что назначение фенитоина достоверно уменьшает частоту ранних посттравматических припадков, однако не снижает риск развития ПТЭ [9].

В противовес этим исследованиям J.C. Pechadre et al. сообщают о снижении частоты эпилепсии на 42% в группе пациентов, получавших дилантин [93]. В двух РКИ говорится об отсутствии у карбамазепина и фенобарбитала профилактических свойств в отношении ПТЭ. Поддерживая мнение зарубежных коллег, отметим, что большинство ПЭП являются противоприступными, но не противоэпилептическими средствами. В силу этого их превентивное назначение может оказаться неэффективным патогенетическим подходом к профилактированию ПТЭ.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol.* 2015; 35 (3): 218–22. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
2. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths –

Разными оказались и подходы специалистов к лечению уже возникшей эпилепсии. Так, результаты работы Н. Siig Hausted et al. показали, что наиболее часто при ПТЭ назначается вальпроат, несмотря на то что при фокальных припадках препаратами выбора являются левитирацетам и ламотриджин. Это может указывать на то, что клиницисты недостаточно осведомлены о препаратах первой линии при различных типах приступов [13].

Все больше исследователей ставят своей задачей изучение эффективности других, отличных от традиционных ПЭП, препаратов в профилактике ПТЭ. Опираясь на уже известные фундаментальные механизмы патогенеза, ученые стремятся найти наиболее удачные для терапевтического воздействия молекулярные мишени. Имеются данные, что ингибиторы свободных радикалов (пероксиды, пероксинитриты, гипохлориты, антагонисты простагландинов) могут подавлять развитие нейровоспаления и тем самым снижать степень нарушения электрических свойств нейронов [94, 95]. А. Maqbool et al. (2020 г.) показали, что ингибирование NADPH-оксидазы уменьшает нейродегенеративные процессы и снижает митохондриальную дисфункцию, вклад которой в процесс эпилептогенеза уже достоверно изучен [96].

Не умаляя практической ценности опубликованных исследований, подчеркнем отсутствие каких-либо рекомендаций по профилактике ПТЭ в случае наличия у больного легкой или среднетяжелой ЧМТ, а также других факторов риска, кроме ранних судорог. Недостаточно принята во внимание и проблема низкого комплаенса пациентов, которая может существенно повлиять на профилактику ПТЭ даже при подборе патогенетически эффективного лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Посттравматическая эпилепсия по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения. Углубленное понимание механизмов, лежащих в основе отсроченных осложнений ЧМТ, представляется нам бесспорно необходимым условием для разработки и внедрения в практику профилактических стратегий ведения пациентов. Отсутствие четких алгоритмов превентивной диагностики и лечения ПТЭ приводит к недостаточной помощи пострадавшим и повышает количество больных эпилепсией. Открытие «панели биомаркеров» предоставит врачам возможность за короткий промежуток времени определять тяжесть травмы, вовремя назначать патогенетически обоснованное лечение и контролировать его эффективность.

- United States, 2007 and 2013. *Surveill Summ.* 2017; 66 (9): 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>.
3. Sharma S., Tiarks G., Haight J., Bassuk A.G. Neuropathophysiological mechanisms and treatment strategies for post-traumatic epilepsy.



- Front Mol Neurosci.* 2021; 14: 612073. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.612073>.
4. Ritter A.C., Wagner A.K., Fabio A., et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a traumatic brain injury model systems study. *Epilepsia.* 2016; 57 (12): 1968–77. <https://doi.org/10.1111/epi.13582>.
  5. Brown J.W., Lawn N.D., Lee J., Dunne J.W. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (1): 60–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>.
  6. Kaur P., Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuroparmacol.* 2018; 16 (8): 1224–38. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>.
  7. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии его оптимизации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2020; 12 (1): 74–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81>.
  8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2019: 896 с.
  9. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol.* 2020; 267 (10): 3105–11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.
  10. Гриненко О.А., Зайцев О.С., Окнина Л.Б. и др. Диагностика и лечение посттравматической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015; 3: 13–7.
  11. Zhao Y., Wu H., Wang X., et al. Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients. *Seizure.* 2012; 21 (5): 322–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.02.007>.
  12. Mazzini L., Cossa F.M., Angelino E., et al. Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome. *Epilepsia.* 2003; 44 (4): 569–74. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.34902.x>.
  13. Siig Hausted H., Nielsen J.F., Odgaard L. Epilepsy after severe traumatic brain injury: frequency and injury severity. *Brain Inj.* 2020; 34 (7): 889–94. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1763467>.
  14. Levin H.S., O'Donnell V.M., Grossman R.G. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis.* 1979; 167 (11): 675–84. <https://doi.org/10.1097/00005053-197911000-00004>.
  15. Xu T., Yu X., Ou S., et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2017; 67: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.026>.
  16. Шишманиди А.К., Карпов С.М., Вышлова И.А. и др. Травма головного мозга как фактор эпилептогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (10): 90–2. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810190>.
  17. Chen W., Li M.D., Wang G.F., et al. Risk of post-traumatic epilepsy after severe head injury in patients with at least one seizure. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 2301–6. <https://doi.org/10.2147/NDT.S141486>.
  18. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 115–21. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>.
  19. Liu Z., Chen Q., Chen Z., et al. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019; 77 (6): 375–80. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.
  20. Lasry O., Liu E.Y., Powell G.A., et al. Epidemiology of recurrent traumatic brain injury in the general population: a systematic review. *Neurology.* 2017; 89 (21): 2198–209. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004671>.
  21. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
  22. Крылов В.В., Теплышова А.М., Мутаева Р.Ш. и др. Посттравматические приступы: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018; 118 (10): 3–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118101023>.
  23. Anderson G.D., Temkin N.R., Dikmen S.S., et al. Haptoglobin phenotype and apolipoprotein E polymorphism: relationship to posttraumatic seizures and neuropsychological functioning after traumatic brain injury. *Epilepsy Behav.* 2009; 16 (3): 501–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.025>.
  24. Karlander M., Ljungqvist J., Zelano J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92 (6): 617–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325382>.
  25. Захаров А.В., Повереннова И.Е., Куров М.В., Хивинцева Е.В. Клинические и инструментальные факторы риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (3): 366–70.
  26. Mendonça G.S., Sander J.W. Post traumatic epilepsy: there is still much to learn. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019; 77 (6): 373–4. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190068>.
  27. Johnson V.E., Weber M.T., Xiao R., et al. Mechanical disruption of the blood-brain barrier following experimental concussion. *Acta Neuropathol.* 2018; 135 (5): 711–26. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1824-0>.
  28. Shi Z.S., Duckwiler G.R., Jahan R., et al. Early blood-brain barrier disruption after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2018; 28 (3): 283–8. <https://doi.org/10.1111/jon.12504>.
  29. Dalal P.J., Muller W.A., Sullivan D.P. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation. *Am J Pathol.* 2020; 190 (3): 535–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.004>.
  30. Cerutti C., Ridley A.J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp Cell Res.* 2017; 358 (1): 31–8. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.003>.
  31. Авакян Г.Н., Юдельсон Я.Б., Маслова Н.Н., Гусев Е.И. Патогенез и лечение эпилепсии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003; 9: 9–15.
  32. Wang A., Zhu G., Qian P., Zhu T. Tetramethylpyrazine reduces blood-brain barrier permeability associated with enhancement of peripheral cholinergic anti-inflammatory effects for treating traumatic brain injury. *Exp Ther Med.* 2017; 14 (3): 2392–400. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4754>.
  33. Scholl U.I., Choi M., Liu T., et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106 (14): 5842–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901749106>.
  34. Buono R.J., Lohoff F.W., Sander T., et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2004; 58 (2-3): 175–83. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.003>.
  35. Iffland P., Grant G.G., Janigro D. Mechanisms of cerebral edema leading to early seizures after traumatic brain injury В кн.: Lo E., Lok J., Ning M., Whalen M. (ред.) *Vascular mechanisms in CNS trauma.* New York: Springer; 2014: 29–36. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9_2).
  36. Weissberg I., Wood L., Kamintsky L., et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- $\beta$ /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2015; 78: 115–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.029>.
  37. Vespa P.M., Shrestha V., Abend N., et al. The epilepsy bioinformatics study for anti-epileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 110–4. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.025>.
  38. Piccenna L., Shears G., O'Brien T.J. Management of post-traumatic epilepsy: an evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open.* 2017; 2 (2): 123–44. <https://doi.org/10.1002/epi4.12049>.
  39. Bragin A., Li L., Almajano J., et al. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia.* 2016; 57 (5): 735–45. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>.
  40. Milikovsky D.Z., Weissberg I., Kamintsky L., et al. Electrooculographic dynamics as a novel biomarker in five models of epileptogenesis. *J Neurosci.* 2017; 37 (17): 4450–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2446-16.2017>.
  41. Garner R., La Rocca M., Vespa P., et al. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis. *Epilepsia.* 2019; 60 (11): 2151–62. <https://doi.org/10.1111/epi.16357>.
  42. Duncan D., Barisano G., Cabeen R., et al. Analytic tools for post-traumatic epileptogenesis biomarker search in multimodal dataset of an animal model and human patients. *Front Neuroinform.* 2018; 12: 86. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00086>.
  43. Crone J.S., Bio B.J., Vespa P.M., et al. Restoration of thalamo-cortical connectivity after brain injury: recovery of consciousness, complex



- behavior, or passage of time? *J Neurosci Res.* 2018; 96 (4): 671–87. <https://doi.org/10.1002/jnr.24115>.
44. Lutkenhoff E.S., McArthur D.L., Hua X., et al. Thalamic atrophy in antero-medial and dorsal nuclei correlates with six-month outcome after severe brain injury. *Neuroimage Clin.* 2013; 3: 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.010>.
45. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 115–21. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>.
46. Mckee A.C., Daneshvar D.H. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015; 127: 45–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0>.
47. Yuh E.L., Mukherjee P., Lingsma H.F., et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2013; 73 (2): 224–35. <https://doi.org/10.1002/ana.23783>.
48. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84 (3): 365–73. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022>.
49. D'Alessandro R., Tinuper P., Ferrara R., et al. CT scan prediction of late post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982; 45 (12): 1153–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.12.1153>.
50. D'Alessandro R., Ferrara R., Benassi G., et al. Computed tomographic scans in posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 1988; 45 (1): 42–3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520250048019>.
51. Agoston D.V., Vink R., Helmy A., et al. How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2019; 36 (11): 1724–37. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6261>.
52. Cornford E.M., Oldendorf W.H. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol.* 1986; 44: 787–812.
53. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci.* 2004; 24 (36): 7829–36. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>.
54. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
55. Librizzi L., Noè F., Vezzani A., et al. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol.* 2012; 72 (1): 82–90. <https://doi.org/10.1002/ana.23567>.
56. van Vliet E.A., da Costa Araújo S., Redeker S., et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007; 130 (Pt. 2): 521–34. <https://doi.org/10.1093/brain/awl318>.
57. Mendes N.F., Pansani A.P., Carmanhães E.R.F., et al. The blood-brain barrier breakdown during acute phase of the pilocarpine model of epilepsy is dynamic and time-dependent. *Front Neurol.* 2019; 10: 382. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00382>.
58. Bar-Klein G., Lublinsky S., Kamintsky L., et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain.* 2017; 140 (6): 1692–705. <https://doi.org/10.1093/brain/awx073>.
59. Tomkins O., Feintuch A., Benifla M., et al. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in posttraumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2011; 2011: 765923. <https://doi.org/10.1155/2011/765923>.
60. Shultz S.R., Cardamone L., Liu Y.R., et al. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? *Epilepsia.* 2013; 54 (7): 1240–50. <https://doi.org/10.1111/epl.12223>.
61. Kharatishvili I., Immonen R., Gröhn O., Pitkänen A. Quantitative diffusion MRI of hippocampus as a surrogate marker for post-traumatic epileptogenesis. *Brain.* 2007; 130 (Pt. 12): 3155–68. <https://doi.org/10.1093/brain/awm268>.
62. Immonen R., Kharatishvili I., Gröhn O., Pitkänen A. MRI biomarkers for post-traumatic epileptogenesis. *J Neurotrauma.* 2013; 30 (14): 1305–9. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2815>.
63. Kumar R., Gupta R.K., Husain M., et al. Magnetization transfer MR imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24 (2): 218–24.
64. Marchi N., Granata T., Ghosh C., Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia.* 2012; 53 (11): 1877–86. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x>.
65. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46 (9): 1465–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
66. Irimia A., Goh S.Y., Torgerson C.M., et al. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2014; 58 (3): 129–44.
67. Coulter D.A., Rafiq A., Shumate M., et al. Brain injury-induced enhanced limbic epileptogenesis: anatomical and physiological parallels to an animal model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996; 26 (1): 81–91. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00044-7](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00044-7).
68. Immonen R., Harris N.G., Wright D., et al. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury – preclinical frontiers. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.008>.
69. Laitinen T., Sierra A., Bolkvadze T., et al. Diffusion tensor imaging detects chronic microstructural changes in white and gray matter after traumatic brain injury in rat. *Front Neurosci.* 2015; 9: 128. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00128>.
70. Laitinen T., Sierra A., Pitkänen A., Gröhn O. Diffusion tensor MRI of axonal plasticity in the rat hippocampus. *Neuroimage.* 2010; 51 (2): 521–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.077>.
71. Salo R.A., Miettinen T., Laitinen T., et al. Diffusion tensor MRI shows progressive changes in the hippocampus and dentate gyrus after status epilepticus in rat - histological validation with Fourier-based analysis. *Neuroimage.* 2017; 152: 221–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.003>.
72. Bendlin B.B., Ries M.L., Lazar M., et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage.* 2008; 42 (2): 503–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.254>.
73. Sidaros A., Engberg A.W., Sidaros K., et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain.* 2008; 131 (Pt. 2): 559–72. <https://doi.org/10.1093/brain/awn294>.
74. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin B.P., et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007; 130 (Pt. 10): 2508–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awn216>.
75. Irimia A., Wang B., Aylward S.R., et al. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: toward personalized outcome prediction. *Neuroimage Clin.* 2012; 1 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.08.002>.
76. Blumbers P.C., Scott G., Manavis J., et al. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma.* 1995; 12 (4): 565–72. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.565>.
77. Alstott J., Breakspear M., Hagmann P., et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5 (6): e1000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>.
78. Mishra A.M., Bai H., Gribizis A., Blumenfeld H. Neuroimaging biomarkers of epileptogenesis. *Neurosci Lett.* 2011; 497 (3): 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.076>.
79. Gröhn O., Sierra A., Immonen R., et al. Multimodal MRI assessment of damage and plasticity caused by status epilepticus in the rat brain. *Epilepsia.* 2011; 52 (Suppl. 8): 57–60. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03239.x>.
80. Sharp D.J., Beckmann C.F., Greenwood R., et al. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain.* 2011; 134 (Pt. 8): 2233–47. <https://doi.org/10.1093/brain/awr175>.
81. Palacios E.M., Sala-Llanch R., Junque C., et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (7): 845–51. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.38>.
82. Harris N.G., Verley D.R., Gutman B.A., et al. Disconnection and hyper-connectivity underlie reorganization after TBI: a rodent functional connectomic analysis. *Exp Neurol.* 2016; 277: 124–38. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.12.020>.

83. Mishra A.M., Bai X., Sanganahalli B.G., et al. Decreased resting functional connectivity after traumatic brain injury in the rat. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095280>.
84. Iraj A., Benson R.R., Welch R.D., et al. Resting state functional connectivity in mild traumatic brain injury at the acute stage: independent component and seed-based analyses. *J Neurotrauma*. 2015; 32 (14): 1031–45. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3610>.
85. Johnson B., Zhang K., Gay M., et al. Alteration of brain default network in subacute phase of injury in concussed individuals: resting-state fMRI study. *Neuroimage*. 2012; 59 (1): 511–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.081>.
86. Mayer A.R., Ling J.M., Allen E.A., et al. Static and dynamic intrinsic connectivity following mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015; 32 (14): 1046–55. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3542>.
87. Zhou Y., Milham M.P., Lui Y.W., et al. Default-mode network disruption in mild traumatic brain injury. *Radiology*. 2012; 265 (3): 882–92. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120748>.
88. Xiao H., Yang Y., Xi J.H., Chen Z.Q. Structural and functional connectivity in traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2015; 10 (12): 2062–71. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.172328>.
89. O'Neill T.J., Davenport E.M., Murugesan G., et al. Applications of resting state functional MR imaging to traumatic brain injury. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017; 27 (4): 685–96. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.06.006>.
90. Simister R.J., Woermann F.G., McLean M.A., et al. A short-echo-time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (9): 1021–31. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.50701.x>.
91. Overcoming challenges in the evaluation of suspected mild traumatic brain injury (mTBI). URL: <https://www.pointofcare.abbott/us/en/overcoming-challenges-evaluation-mild-traumatic-brain-injury> (дата обращения 28.08.2021).
92. Mee H., Kolias A.G., Chari A., et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019; 161 (3): 457–64. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3683-9>.
93. Pechadre J.C., Lauxerois M., Colnet G., et al. Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up. *Presse Med*. 1991; 20 (18): 841–5 (на фр. яз.).
94. Barrett J.P., Henry R.J., Shirey K.A., et al. Interferon- $\beta$  plays a detrimental role in experimental traumatic brain injury by enhancing neuroinflammation that drives chronic neurodegeneration. *J Neurosci*. 2020; 40 (11): 2357–70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2516-19.2020>.
95. Ma M.W., Wang J., Zhang Q., et al. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener*. 2017; 12 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0150-7>.
96. Maqbool A., Watt N.T., Haywood N., et al. Divergent effects of genetic and pharmacological inhibition of Nox2 NADPH oxidase on insulin resistance-related vascular damage. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020; 319 (1): C64–74. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2019>.

## REFERENCES:

1. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 218–22. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
2. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths – United States, 2007 and 2013. *Surveill Summ*. 2017; 66 (9): 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>.
3. Sharma S., Tiarks G., Haight J., Bassuk A.G. Neuropathophysiological mechanisms and treatment strategies for post-traumatic epilepsy. *Front Mol Neurosci*. 2021; 14: 612073. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.612073>.
4. Ritter A.C., Wagner A.K., Fabio A., et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a traumatic brain injury model systems study. *Epilepsia*. 2016; 57 (12): 1968–77. <https://doi.org/10.1111/epi.13582>.
5. Brown J.W., Lawn N.D., Lee J., Dunne J.W. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (1): 60–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>.
6. Kaur P., Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018; 16 (8): 1224–38. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606>.
7. Maslova N.N., Skorobogatova V.A. Compliance in epileptology: a modern view of the problem and strategies for its optimization. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (1): 74–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81>.
8. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow; 2019: 896 pp. (in Russ.).
9. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020; 267 (10): 3105–11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.
10. Grinenko O.A., Zaitsev O.S., Oknina L.B., et al. Posttraumatic epilepsy: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 3: 13–7 (in Russ.).
11. Zhao Y., Wu H., Wang X., et al. Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients. *Seizure*. 2012; 21 (5): 322–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.02.007>.
12. Mazzini L., Cossa F.M., Angelino E., et al. Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome. *Epilepsia*. 2003; 44 (4): 569–74. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.34902.x>.
13. Siig Hausted H., Nielsen J.F., Odgaard L. Epilepsy after severe traumatic brain injury: frequency and injury severity. *Brain Inj*. 2020; 34 (7): 889–94. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1763467>.
14. Levin H.S., O'Donnell V.M., Grossman R.G. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis*. 1979; 167 (11): 675–84. <https://doi.org/10.1097/00005053-197911000-00004>.
15. Xu T., Yu X., Ou S., et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2017; 67: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.026>.
16. Shishmanidi A.K., Karpov S.M., Vyshlova I.A., et al. Neurotrauma as a factor of epileptogenesis. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (10): 90–2 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810190>.
17. Chen W., Li M.D., Wang G.F., et al. Risk of post-traumatic epilepsy after severe head injury in patients with at least one seizure. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 2301–6. <https://doi.org/10.2147/NDT.S141486>.
18. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 115–21. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>.
19. Liu Z., Chen Q., Chen Z., et al. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. *Arg Neuropsychiatr*. 2019; 77 (6): 375–80. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.
20. Lasry O., Liu E.Y., Powell G.A., et al. Epidemiology of recurrent traumatic brain injury in the general population: a systematic review. *Neurology*. 2017; 89 (21): 2198–209. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004671>.
21. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
22. Krylov V.V., Teplyshova A.M., Mutaeva R.Sh., et al. Posttraumatic seizures: a prospective cohort study. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (10): 3–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181023>.
23. Anderson G.D., Temkin N.R., Dikmen S.S., et al. Haptoglobin phenotype and apolipoprotein E polymorphism: relationship to posttraumatic seizures and neuropsychological functioning after traumatic brain injury. *Epilepsy Behav*. 2009; 16 (3): 501–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.025>.
24. Karlander M., Ljungqvist J., Zelano J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92 (6): 617–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325382>.

25. Zakharov A.V., Poverennova I.E., Kurov M.V., Khivintseva E.V. Clinical and instrumental risk factors for epileptic seizures in patients after traumatic brain injury. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016; 12 (3): 366–70 (in Russ.).
26. Mendonça G.S., Sander J.W. Post traumatic epilepsy: there is still much to learn. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77 (6): 373–4. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190068>.
27. Johnson V.E., Weber M.T., Xiao R., et al. Mechanical disruption of the blood-brain barrier following experimental concussion. *Acta Neuropathol*. 2018; 135 (5): 711–26. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1824-0>.
28. Shi Z.S., Duckwiler G.R., Jahan R., et al. Early blood-brain barrier disruption after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2018; 28 (3): 283–8. <https://doi.org/10.1111/jon.12504>.
29. Dalal P.J., Muller W.A., Sullivan D.P. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation. *Am J Pathol*. 2020; 190 (3): 535–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.004>.
30. Cerutti C., Ridley A.J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp Cell Res*. 2017; 358 (1): 31–8. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.003>.
31. Avakyan G.N., Yudelov Ya.B., Maslova N.N., Gusev E.I. Pathogenesis and treatment of epilepsy. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003; 9: 9–15 (in Russ.).
32. Wang A., Zhu G., Qian P., Zhu T. Tetramethylpyrazine reduces blood-brain barrier permeability associated with enhancement of peripheral cholinergic anti-inflammatory effects for treating traumatic brain injury. *Exp Ther Med*. 2017; 14 (3): 2392–400. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4754>.
33. Scholl U.I., Choi M., Liu T., et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (14): 5842–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901749106>.
34. Buono R.J., Lohoff F.W., Sander T., et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2004; 58 (2–3): 175–83. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.003>.
35. Iffland P., Grant G.G., Janigro D. Mechanisms of cerebral edema leading to early seizures after traumatic brain injury In: Lo E., Lok J., Ning M., Whalen M. (Eds.) *Vascular mechanisms in CNS trauma*. New York: Springer; 2014: 29–36. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8690-9_2).
36. Weissberg I., Wood L., Kamintsky L., et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- $\beta$ /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2015; 78: 115–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.029>.
37. Vespa P.M., Shrestha V., Abend N., et al. The epilepsy bioinformatics study for anti-epileptogenic therapy (EpiBioS4Rx) clinical biomarker: Study design and protocol. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 110–4. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.025>.
38. Piccenna L., Shears G., O'Brien T.J. Management of post-traumatic epilepsy: an evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open*. 2017; 2 (2): 123–44. <https://doi.org/10.1002/epi4.12049>.
39. Bragin A., Li L., Almajano J., et al. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 735–45. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>.
40. Milikovsky D.Z., Weissberg I., Kamintsky L., et al. Electrocorticographic dynamics as a novel biomarker in five models of epileptogenesis. *J Neurosci*. 2017; 37 (17): 4450–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2446-16.2017>.
41. Garner R., La Rocca M., Vespa P., et al. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis. *Epilepsia*. 2019; 60 (11): 2151–62. <https://doi.org/10.1111/epi.16357>.
42. Duncan D., Barisano G., Cabeen R., et al. Analytic tools for post-traumatic epileptogenesis biomarker search in multimodal dataset of an animal model and human patients. *Front Neuroinform*. 2018; 12: 86. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00086>.
43. Crone J.S., Bio B.J., Vespa P.M., et al. Restoration of thalamo-cortical connectivity after brain injury: recovery of consciousness, complex behavior, or passage of time? *J Neurosci Res*. 2018; 96 (4): 671–87. <https://doi.org/10.1002/jnr.24115>.
44. Lutkenhoff E.S., McArthur D.L., Hua X., et al. Thalamic atrophy in antero-medial and dorsal nuclei correlates with six-month outcome after severe brain injury. *Neuroimage Clin*. 2013; 3: 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.010>.
45. Tubi M.A., Lutkenhoff E., Blanco M.B., et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 115–21. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>.
46. Mckee A.C., Daneshvar D.H. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 45–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0>.
47. Yuh E.L., Mukherjee P., Lingsma H.F., et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013; 73 (2): 224–35. <https://doi.org/10.1002/ana.23783>.
48. Englander J., Bushnik T., Duong T.T., et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84 (3): 365–73. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022>.
49. D'Alessandro R., Tinuper P., Ferrara R., et al. CT scan prediction of late post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45 (12): 1153–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.12.1153>.
50. D'Alessandro R., Ferrara R., Benassi G., et al. Computed tomographic scans in posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol*. 1988; 45 (1): 42–3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520250048019>.
51. Agoston D.V., Vink R., Helmy A., et al. How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019; 36 (11): 1724–37. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6261>.
52. Cornford E.M., Oldendorf W.H. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol*. 1986; 44: 787–812.
53. Seiffert E., Dreier J.P., Ivens S., et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2004; 24 (36): 7829–36. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>.
54. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
55. Librizzi L., Noè F., Vezzani A., et al. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol*. 2012; 72 (1): 82–90. <https://doi.org/10.1002/ana.23567>.
56. van Vliet E.A., da Costa Araújo S., Redeker S., et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007; 130 (Pt. 2): 521–34. <https://doi.org/10.1093/brain/awl318>.
57. Mendes N.F., Pansani A.P., Carmanhães E.R.F., et al. The blood-brain barrier breakdown during acute phase of the pilocarpine model of epilepsy is dynamic and time-dependent. *Front Neurol*. 2019; 10: 382. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00382>.
58. Bar-Klein G., Lublinsky S., Kamintsky L., et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain*. 2017; 140 (6): 1692–705. <https://doi.org/10.1093/brain/awx073>.
59. Tomkins O., Feintuch A., Benifla M., et al. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in posttraumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011; 2011: 765923. <https://doi.org/10.1155/2011/765923>.
60. Shultz S.R., Cardamone L., Liu Y.R., et al. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? *Epilepsia*. 2013; 54 (7): 1240–50. <https://doi.org/10.1111/epi.12223>.
61. Kharatishvili I., Immonen R., Gröhn O., Pitkänen A. Quantitative diffusion MRI of hippocampus as a surrogate marker for post-traumatic epileptogenesis. *Brain*. 2007; 130 (Pt. 12): 3155–68. <https://doi.org/10.1093/brain/awm268>.
62. Immonen R., Kharatishvili I., Gröhn O., Pitkänen A. MRI biomarkers for post-traumatic epileptogenesis. *J Neurotrauma*. 2013; 30 (14): 1305–9. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2815>.
63. Kumar R., Gupta R.K., Husain M., et al. Magnetization transfer MR imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24 (2): 218–24.
64. Marchi N., Granata T., Ghosh C., Janigro D. Blood-brain barrier



- dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012; 53 (11): 1877–86. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x>.
65. Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A., et al. Diffusion tensor imaging in late posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 1465–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
  66. Irimia A., Goh S.Y., Torgerson C.M., et al. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2014; 58 (3): 129–44.
  67. Coulter D.A., Rafiq A., Shumate M., et al. Brain injury-induced enhanced limbic epileptogenesis: anatomical and physiological parallels to an animal model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 26 (1): 81–91. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00044-7](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00044-7).
  68. Immonen R., Harris N.G., Wright D., et al. Imaging biomarkers of epileptogenesis after traumatic brain injury – preclinical frontiers. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.008>.
  69. Laitinen T., Sierra A., Bolkvadze T., et al. Diffusion tensor imaging detects chronic microstructural changes in white and gray matter after traumatic brain injury in rat. *Front Neurosci*. 2015; 9: 128. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00128>.
  70. Laitinen T., Sierra A., Pitkänen A., Gröhn O. Diffusion tensor MRI of axonal plasticity in the rat hippocampus. *Neuroimage*. 2010; 51 (2): 521–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.077>.
  71. Salo R.A., Miettinen T., Laitinen T., et al. Diffusion tensor MRI shows progressive changes in the hippocampus and dentate gyrus after status epilepticus in rat – histological validation with Fourier-based analysis. *Neuroimage*. 2017; 152: 221–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.003>.
  72. Bendlin B.B., Ries M.L., Lazar M., et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage*. 2008; 42 (2): 503–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.254>.
  73. Sidaros A., Engberg A.W., Sidaros K., et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*. 2008; 131 (Pt. 2): 559–72. <https://doi.org/10.1093/brain/awn294>.
  74. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin B.P., et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007; 130 (Pt. 10): 2508–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awn216>.
  75. Irimia A., Wang B., Aylward S.R., et al. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: toward personalized outcome prediction. *Neuroimage Clin*. 2012; 1 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.08.002>.
  76. Blumbergs P.C., Scott G., Manavis J., et al. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma*. 1995; 12 (4): 565–72. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.565>.
  77. Alstott J., Breakspear M., Hagmann P., et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2009; 5 (6): e1000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>.
  78. Mishra A.M., Bai H., Gribizis A., Blumenfeld H. Neuroimaging biomarkers of epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011; 497 (3): 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.076>.
  79. Gröhn O., Sierra A., Immonen R., et al. Multimodal MRI assessment of damage and plasticity caused by status epilepticus in the rat brain. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 8): 57–60. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03239.x>.
  80. Sharp D.J., Beckmann C.F., Greenwood R., et al. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain*. 2011; 134 (Pt. 8): 2233–47. <https://doi.org/10.1093/brain/awr175>.
  81. Palacios E.M., Sala-Llloch R., Junque C., et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2013; 70 (7): 845–51. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.38>.
  82. Harris N.G., Verley D.R., Gutman B.A., et al. Disconnection and hyper-connectivity underlie reorganization after TBI: a rodent functional connectomic analysis. *Exp Neurol*. 2016; 277: 124–38. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.12.020>.
  83. Mishra A.M., Bai X., Sangahalli B.G., et al. Decreased resting functional connectivity after traumatic brain injury in the rat. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095280>.
  84. Iraj A., Benson R.R., Welch R.D., et al. Resting state functional connectivity in mild traumatic brain injury at the acute stage: independent component and seed-based analyses. *J Neurotrauma*. 2015; 32 (14): 1031–45. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3610>.
  85. Johnson B., Zhang K., Gay M., et al. Alteration of brain default network in subacute phase of injury in concussed individuals: resting-state fMRI study. *Neuroimage*. 2012; 59 (1): 511–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.081>.
  86. Mayer A.R., Ling J.M., Allen E.A., et al. Static and dynamic intrinsic connectivity following mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015; 32 (14): 1046–55. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3542>.
  87. Zhou Y., Milham M.P., Lui Y.W., et al. Default-mode network disruption in mild traumatic brain injury. *Radiology*. 2012; 265 (3): 882–92. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120748>.
  88. Xiao H., Yang Y., Xi J.H., Chen Z.Q. Structural and functional connectivity in traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2015; 10 (12): 2062–71. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.172328>.
  89. O'Neill T.J., Davenport E.M., Murugesan G., et al. Applications of resting state functional MR imaging to traumatic brain injury. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017; 27 (4): 685–96. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.06.006>.
  90. Simister R.J., Woermann F.G., McLean M.A., et al. A short-echo-time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (9): 1021–31. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.50701.x>.
  91. Overcoming challenges in the evaluation of suspected mild traumatic brain injury (mTBI). Available at: <https://www.pointofcare.abbott/us/en/overcoming-challenges-evaluation-mild-traumatic-brain-injury> (accessed 28.08.2021).
  92. Mee H., Kolias A.G., Chari A., et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019; 161 (3): 457–64. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3683-9>.
  93. Pechadre J.C., Lauxerois M., Colnet G., et al. Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up. *Presse Med*. 1991; 20 (18): 841–5 (in French).
  94. Barrett J.P., Henry R.J., Shirey K.A., et al. Interferon- $\beta$  plays a detrimental role in experimental traumatic brain injury by enhancing neuroinflammation that drives chronic neurodegeneration. *J Neurosci*. 2020; 40 (11): 2357–70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2516-19.2020>.
  95. Ma M.W., Wang J., Zhang Q., et al. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener*. 2017; 12 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0150-7>.
  96. Maqbool A., Watt N.T., Haywood N., et al. Divergent effects of genetic and pharmacological inhibition of Nox2 NADPH oxidase on insulin resistance-related vascular damage. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020; 319 (1): C64–74. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2019>.

### Сведения об авторах

**Маслов Никита Евгеньевич** – ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6098-9146>; РИНЦ SPIN-код: 1422-8694.

**Литвинова Александра Алексеевна** – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-9983>; Scopus Author ID: 57226671098; РИНЦ SPIN-код: 2234-7591.



*Ковалев Павел Сергеевич* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1223-8812>; РИНЦ SPIN-код: 5550-8970.

*Маслова Наталья Николаевна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>; Scopus Author ID: 7005487934; РИНЦ SPIN-код: 3051-4884. E-mail: [maslovasm@yahoo.com](mailto:maslovasm@yahoo.com).

*Юрьева Наталья Вячеславовна* – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>; РИНЦ SPIN-код: 4193-3595.

*Хамцова Елена Игоревна* – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-4621>; РИНЦ SPIN-код: 4091-5210.

### About the authors

*Nikita E. Maslov* – Resident, Chair of Radiology and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6098-9146>; RSCI SPIN-code: 1422-8694.

*Aleksandra A. Litvinova* – 5<sup>th</sup> Year Medical Student, Faculty of General Medicine, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-9983>; Scopus Author ID: 57226671098; RSCI SPIN-code: 2234-7591.

*Pavel S. Kovalev* – Assistant Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1223-8812>; RSCI SPIN-code: 5550-8970.

*Natalia N. Maslova* – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>; Scopus Author ID: 7005487934; RSCI SPIN-code: 3051-4884. E-mail: [maslovasm@yahoo.com](mailto:maslovasm@yahoo.com).

*Natalia V. Yuryeva* – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>; RSCI SPIN-code: 4193-3595.

*Elena I. Khamtsova* – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-4621>; RSCI SPIN-code: 4091-5210.