

Ранние предиктивные биомаркеры посттравматической эпилепсии

© К.К. Крюкова¹, Е.В. Александрова², О.Н. Воскресенская¹, А.Г. Брагин³, В.В. Подлепич², Е.Ю. Соколова², К.Н. Лаптева², Е.М. Трошина², А.В. Ошоров², А.А. Потапов²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

³Калифорнийский Университет Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, США

Резюме

Ежегодно в мире от черепно-мозговых травм (ЧМТ) страдают около 50 млн человек. Опасным осложнением ЧМТ любой степени тяжести является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). ПТЭ развивается у 20% пациентов с ЧМТ. Лечение пациентов с ПТЭ представляет особую сложность, поскольку у них наблюдается выраженная тенденция к фармакорезистентности. В настоящее время отсутствуют валидированные предиктивные биомаркеры развития ПТЭ. Разработка системы валидированных предиктивных биомаркеров позволила бы повысить качество прогнозирования ПТЭ и улучшить терапевтическую тактику ведения указанной группы пациентов. В обзоре проанализированы и обобщены актуальные сведения об имеющихся наиболее перспективных предиктивных биомаркерах ПТЭ в свете их потенциального использования в клинической практике.

Ключевые слова: посттравматические судороги, кортикальная атрофия, патологические высокочастотные осцилляции, повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки, молекулярно-генетические биомаркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, ген декарбоксилазы глутаминовой кислоты, ген аденозинового A1 рецептора, нейрональные транспортеры глутамата.

Информация об авторах:

Крюкова К.К. — <https://orcid.org/0000-0001-6714-9780>

Александрова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5327-314X>

Воскресенская О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Брагин А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-1207-8481>

Подлепич В.В. — e-mail: biock@mail.ru

Соколова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>

Лаптева К.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>

Трошина Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6863-5868>

Ошоров А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-252X>

Автор, ответственный за переписку: Крюкова К.К. — e-mail: ks.k.kryukova@gmail.com

Как цитировать:

Крюкова К.К., Александрова Е.В., Воскресенская О.Н., Брагин А.Г., Подлепич В.В., Соколова Е.Ю., Лаптева К.Н., Трошина Е.М., Ошоров А.В., Потапов А.А. Ранние предиктивные биомаркеры посттравматической эпилепсии. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2021;85(5):110–116. <https://doi.org/10.17116/neiro202185051110>

Early predictive biomarkers of posttraumatic epilepsy

© К.К. Kryukova¹, E.V. Aleksandrova², O.N. Voskresenskaya¹, A.G. Bragin³, V.V. Podlepich², E.Yu. Sokolova², K.N. Lapteva², E.M. Troshina², A.V. Oshorov², A.A. Potapov²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;

³University of California, Los Angeles, California, USA

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) affects about 50 million people in the world every year. Posttraumatic epilepsy (PTE) is a significant complication of TBI of any severity. PTE occurs in 20% of patients with TBI. Treatment of patients with PTE is particularly difficult due to obvious tendency towards drug resistance. Currently, there are no validated predictive biomarkers for PTE. Development of a system of validated predictive markers would improve PTE prediction quality and therapeutic approach for these patients. This review is devoted to the current data on the most perspective predictive biomarkers of PTE for clinical practice.

Keywords: post-traumatic seizures, cortical atrophy, pathological high-frequency oscillations, repetitive high-frequency oscillations and spikes, molecular genetic biomarkers, single nucleotide polymorphisms, glutamic acid decarboxylase gene, adenosine A1 receptor gene, neuronal glutamate transporters.

Information about the authors:

Kryukova K.K. — <https://orcid.org/0000-0001-6714-9780>

Aleksandrova E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5327-314X>

Voskresenskaya O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>
Bragin A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1207-8481>
Podlepich V.V. — e-mail: biock@mail.ru
Sokolova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-1163>
Lapteva K.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>
Troshina E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6863-5868>
Oshorov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-252X>
Corresponding author: Kryukova K.K. — e-mail: ks.k.kryukova@gmail.com

To cite this article:

Kryukova K.K., Aleksandrova E.V., Voskresenskaya O.N., Bragin A.G., Podlepich V.V., Sokolova E.Yu., Lapteva K.N., Troshina E.M., Oshorov A.V., Potapov A.A. Early predictive biomarkers of posttraumatic epilepsy. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(5):110–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro202185051110>

Список сокращений

ПТЭ — посттравматическая эпилепсия
ЧМТ — черепно-мозговая травма
SNP — single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
pHFOs — pathological high-frequency oscillations, патологические высокочастотные осцилляции
rHFOs — repetitive HFOs and spikes, повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки

Введение

Посттравматические судороги и посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) представляют собой одно из последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) любой степени тяжести. Посттравматические судороги подразделяются на острые (немедленные), возникающие в течение 24 ч после травмы, ранние, возникающие в течение 7 дней, и поздние, возникающие по прошествии 1 нед от момента получения травмы. Диагноз ПТЭ может быть установлен на основании:

1) наличия не менее двух эпизодов неспровоцированных судорог, возникших впервые и не ранее 2-й недели после травмы;

2) исключения влияния других факторов (электrolитных и метаболических нарушений, гипоксии, острой ишемии) [1–3].

ПТЭ может развиваться по прошествии большого периода времени, вплоть до 30 лет после ЧМТ [4]. У 50–65% пациентов ПТЭ манифестирует в течение 1-го года, у 75% — в течение первых 2 лет после травмы [5].

На долю ПТЭ приходится около 5% всех случаев эпилепсии и 20% симптоматических эпилепсий [6, 7]. ЧМТ является одной из ведущих причин, обуславливающих развитие впервые диагностированной эпилепсии у пациентов молодого возраста (18–45 лет) [6, 8]. Одновременно с этим пациенты с ПТЭ в 50 раз больше подвержены риску летального исхода в постиктальном периоде, чем пациенты с эпилепсией другой этиологии [9].

Многократно ухудшая качество жизни пациентов молодого трудоспособного возраста, ПТЭ имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение. Кроме того, ПТЭ — одна из превалирующих форм фармакорезистентной эпилепсии, поэтому выявление предикторов ПТЭ поможет улучшить эффективность ее лечения [7].

В данном обзоре рассмотрен комплекс наиболее перспективных современных биомаркеров ранней доклинической диагностики ПТЭ.

Клинико-нейровизуализационные предикторы

Примерно у $1/2$ всех пациентов с ЧМТ отмечается одиночный приступ, еще у 25% — 2–3 приступа в остром периоде травмы. Ранее выявлена их связь с тяжестью ЧМТ [10]. У пациентов с закрытой тяжелой травмой с повреждением коры головного мозга вероятность развития эпилепсии составляет от 7 до 39%, тогда как наличие повреждения твердой мозговой оболочки сопровождается судорожными приступами в 20–57% [11, 12]. У 20–30% пациентов с ранними приступами в более позднем периоде развивается ПТЭ [13, 14]. С целью прогнозирования вероятности развития ПТЭ разработана формула «взвешенных категорий травм» [15], которая учитывает тяжесть травмы, локализацию повреждения мозга, характер травмы, осложнения, наличие очаговой неврологической симптоматики. Наиболее высокий риск ассоциирован с огнестрельной травмой, сопровождающейся повреждением мозговых оболочек, с локализацией очагов повреждения в теменной и лобной долях, наличием ранних приступов, внутримозговых гематом и геморрагических ушибов [16–18]. К прогностическим факторам риска также относятся возраст младше 5 лет, длительная посттравматическая амнезия, повреждение коры при вдавленном переломе черепа, кома продолжительностью >24 ч [19]. Вызванное травмой кровотечение является существенным этиологическим фактором развития ПТЭ [20].

Ряд работ посвящен изучению корреляции между изменениями при компьютерной томографии (КТ)

и магнитно-резонансной томографии (МРТ), клиническими проявлениями в остром периоде и отдаленными исходами ЧМТ. J. Englander и соавт. показали, как пространственные паттерны кортикальной атрофии ассоциированы с неврологическим исходом и развитием эпилептиформной судорожной активности в остром периоде после ЧМТ [5]. В 1999 г. F. Angeleli и соавт. установили, что при наличии корковых и подкорковых поражений по данным МРТ в режиме T2 через 1 год после травмы отмечался более высокий риск развития ПТЭ [21]. В 2003 г. J. Englander и соавт. опубликовали стратификацию риска развития ПТЭ по результатам КТ у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты с проникающей травмой головного мозга, а также с наличием одновременно костных и металлических фрагментов имеют больший риск развития ПТЭ, чем пациенты с другими механизмами травмы. Кроме того, установлено, что пациенты с ЧМТ и диагностированным ушибом головного мозга, которым выполнено нейрохирургическое вмешательство, имели больший риск развития поздних судорог, чем пациенты, которым не проводилось оперативное лечение. Наличие и выраженность дислокационного синдрома являются наиболее показательными радиологическим признаком, коррелирующим с более высокой вероятностью развития поздних судорог у пациентов с ЧМТ [22].

Известно, что поражение таламуса является частым при некоторых вторичных поражениях головного мозга, ассоциированных с развитием эпилепсии, например при остром нарушении кровообращения головного мозга [23]. Вместе с тем недавние исследования, воспроизведенные с использованием оптогенетики, показали, что таламические и кортикоталамические стимулы ведут к супрессии судорожной активности [24, 25]. Кроме того, ранее установлены электроэнцефалографические (ЭЭГ) паттерны, коррелирующие с поражением таламуса и, как следствие, с нарушением архитектуры сна и большим риском развития ПТЭ [26]. У пациентов с ЧМТ спустя некоторое время после травмы на МРТ обнаруживается выраженная ипсилатеральная атрофия ретикулярных ядер таламуса. Однако, несмотря на потенциальную ценность указанного нейровизуализационного паттерна, возможность использования его в качестве биомаркера ПТЭ вызывает дискуссию.

Еще одним потенциальным нейровизуализационным коррелятом, связанным с развитием ПТЭ, является склероз гиппокампа [24, 27]. I. Kharatishvili и соавт. установили, что резкое снижение коэффициента диффузии по данным МРТ в режиме ДВИ в гиппокампе спустя 3 ч после травмы, а также увеличение коэффициента диффузии через 23 дня после травмы, снижение через 2 мес после нее и увеличение через 11 мес связаны с большим риском развития ПТЭ [28].

В недавнем исследовании Z. Tchorev и соавт. показали, что у мужчин-военнослужащих с повторными

ЧМТ средней степени тяжести и эпилепсией по данным МРТ в режиме ДВИ выявлены изменения в правом верхнем продольном пучке, включая снижение плотности трактов и более низкое значение фракционной анизотропии по сравнению с левой стороной. На ЭЭГ также регистрировались патологические изменения в правой лобной доле, что позволило авторам сделать вывод о наличии очага в правой лобной доле у данной группы пациентов [29].

Электрофизиологические предикторы

Патологические высокочастотные осцилляции (pathological high-frequency oscillations (pHFOs) — это кратковременные быстрые колебания локальных полевых потенциалов, наблюдающиеся в зоне инициации эпилептической активности [30]. В 2004 г. A. Bragin и соавт. в эксперименте на крысах впервые обнаружили устойчивую корреляцию между скоростью выявления высокочастотных осцилляций и увеличенным количеством спонтанных судорог, а также сниженным латентным периодом между инъекцией каиновой кислоты (провокатор судорог в моделировании эпилепсии) и выявлением судорожных приступов. При этом установлены несколько типов высокочастотных осцилляций: 1) с частотой 100—200 Гц; 2) с частотой 200—500 Гц. Следует отметить, что оба типа считаются патологическими ввиду потенциальной эпилептогенности [30].

В 2006 г. впервые при использовании макроэлектродов зарегистрированы pHFOs у пациентов с фокальной эпилепсией. Исследование показало, что высокочастотные осцилляции, зафиксированные с помощью глубоких макроэлектродов (depth macroelectrodes), отражают парциальную синхронизацию очень локальных осцилляций, схожих с ранее изученными с помощью микроэлектродов и являющихся результатом деполяризации небольших взаимосвязанных нейронных ансамблей. Локализованные высокочастотные осцилляции, возникающие в различных анатомических областях и при различных патологических состояниях, предположительно указывают на общность ряда этиологий эпилепсии [30, 31]. В свете настоящего обзора следует отдельно подчеркнуть замечание авторов о потенциальной роли высокочастотных осцилляций как признака эпилептогенности тканей в механизмах развития эпилепсии. Быстрые пульсации и другие высокочастотные осцилляции, регистрируемые в неокортексе, могут идентифицировать потенциально эпилептогенные участки головного мозга [30]. Локализация pHFOs на ЭЭГ чаще всего соответствует локализации эпилептического очага. По данным ЭЭГ, pHFOs регистрируются в областях головного мозга, где впоследствии инициируется эпилептический очаг [32, 33].

Большая часть публикаций по изучению pHFOs в качестве потенциального биомаркера развития

ПТЭ выполнена на животных. При этом установлено, что rHFOs регистрируются у животных до развития клинических судорог и, таким образом, могут рассматриваться как биомаркер ранних стадий эпилептогенеза. У животных с эпилептическими судорогами всегда присутствовали rHFOs по данным интракраниальной ЭЭГ, при этом у крыс, у которых не развивалась эпилепсия, rHFOs не зарегистрированы [34]. Впервые это показано на модели повреждения гиппокампа каиновой кислотой [35]. Позднее с помощью жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ, воспроизведенной на крысах, также зафиксировано появление rHFOs через 2 нед после нанесения травмы. Данные осцилляции сразу после травмы регистрировались в зоне около очага поражения, позднее распространяясь на другие области мозга [36].

Повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки (Repetitive HFOs and spikes (rHFOS)). В 2016 г. А. Bragin и соавт. в ходе серии экспериментов на животных моделях ПТЭ выявили новый паттерн ЭЭГ активности, включающий серии дугообразных ритмичных спайков (частотный диапазон 10–16 Гц) с rHFOs (80–300 Гц), наслаивающихся на каждый спайк, назвав данное явление «повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки» (rHFOS) [36].

А. Reid и соавт. обнаружили повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки у 61% животных с жидкостно-перкуSSIONной ЧМТ и только у 14% животных из группы контроля. Следует также отметить, что они встречались значительно чаще у животных с тяжелой ЧМТ, нежели с ЧМТ средней степени тяжести. По результатам данного исследования, у 71% животных с судорожными проявлениями подтверждено наличие rHFOS [37].

Высокочастотные осцилляции и спайки являются многообещающим кандидатом в биомаркеры ПТЭ и могут рассматриваться как новый феномен, отражающий трансформацию нормальных веретен сна синусоидальной формы в аркуатный паттерн со спайковым компонентом [37]. Следует также отметить, что возникновение данного паттерна может быть связано с таламокортикальными нарушениями, ассоциированными с ЧМТ [24, 25].

Веретена сна (Sleep spindles). Веретена сна характеризуются частотой 11–16 Гц и длятся порядка 0,5 с, в норме наблюдаются во второй стадии Non-REM сна [38]. Генерация веретен сна связана с реципрокным взаимодействием ГАМКергических нейронов в ретикулярных ядрах таламуса. Р. Andrade и соавт. в ходе исследования с использованием жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ показали, что 92% судорог регистрировались во время перехода из 3-й фазы сна в стадию REM-сна. При этом у животных с эпилепсией отмечались статистически значимо более короткие и медленные веретена сна во время перехода из 3-й фазы сна в фазу сна быстрых движений глаз,

чем у животных без эпилепсии [26]. В 2016 г. в ходе схожей экспериментальной работы установлено, что у животных с ЧМТ по сравнению с контрольной группой на 5, 10 и 14-е сутки после травмы средняя частота веретен сна была значительно выше, причем статистически значимое количество веретен сна имело продолжительность >1,5 с [37].

Таким образом, структурная реорганизация кортико-таламических путей и нейрональные нарушения способны изменять нормальные веретена сна, что может выражаться в виде уменьшения продолжительности и доминантной частоты во время перехода из 3-й фазы сна в фазу сна быстрых движений глаз. Данные изменения могут быть зафиксированы с помощью скальповой ЭЭГ и являться потенциальным неинвазивным биомаркером развития ПТЭ.

Другие возможные электроэнцефалографические паттерны. В 2019 г. V. Punia и соавт. опубликовали результаты крупного клинического исследования ($n=75$), согласно которым наличие электроэнцефалографических судорог или латеральных периодических разрядов на ЭЭГ во время острого периода ЧМТ связано со значительным риском развития ПТЭ [39].

В настоящее время отсутствуют валидированные электрофизиологические биомаркеры ПТЭ, применяемые в клинической практике.

Молекулярно-генетические биомаркеры

Наибольшее количество генетических ассоциаций, исследованных в отношении ПТЭ, представлено однонуклеотидными полиморфизмами — SNP (single-nucleotide polymorphism). Они встречаются в геноме каждого человека с частотой примерно 1 раз на 1 тыс. нуклеотидов и, как правило, не оказывают существенного влияния на его здоровье. Таким образом, в геноме человека можно найти 4–5 млн SNP. Чаще всего они локализованы в ДНК между генами, такое расположение и обуславливает их минимальное функциональное значение. Когда же SNP возникают в гене или регуляторной области около гена, они могут играть большую роль в течении или риске возникновения заболевания, непосредственно влияя на функцию гена.

SNP уникальны или возникают у определенных групп людей. Ряд таких полиморфизмов может быть использован, например, в качестве генетических маркеров, указывающих на возможность развития определенных заболеваний.

IL-1 β gene: SNP rs1143634. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) является провоспалительным цитокином, который выделяется в центральной нервной системе за счет активации астроцитов и микроглии макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками в ответ на повреждение головного мозга. Одно

из первых исследований, в рамках которого рассмотрен данный биомаркер, включало изучение связи между IL-1 β и ПТЭ, основываясь на гипотезе, что вовлеченность IL-1 β возникает как индивидуально при ЧМТ, так и совместно с ПТЭ, а также при других типах эпилепсии. Исследование включало изучение вариаций гена, кодирующего IL-1 β и локализованного в регионе 2q12-13, и их потенциальной роли как биомаркера развития ПТЭ у пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой ЧМТ [40].

GAD1 ген: SNP rs3828275, rs3791878 и rs769391.

Ген декарбоксилазы глутаминовой кислоты (*GAD1*) ассоциирован с развитием ПТЭ. *GAD1* влияет на ГАМКергические пути нейротрансмиссии при ЧМТ и, таким образом, на вероятность развития судорог [41, 42]. Rs3828275 коррелировал только с ранними судорогами, возникающими в течение первых 7 дней после травмы. Rs3791878 и rs769391 коррелировали с развитием судорог в период от 1 нед до 6 мес после травмы [42].

Мутация C677T гена MTHFR. Метилентетрагидрофолат редуктаза (*MTHFR*) — это внутриклеточный фермент, играющий ключевую роль в метаболизме фолата и метионина. Указанный фермент закодирован геном *MTHFR*, расположенным на коротком плече первой хромосомы — 1p36.3. Результаты недавнего исследования показали, что мутация C677T гена *MTHFR* — один из наиболее часто встречающихся функциональных вариантов, ассоциированных с ПТЭ [42, 43].

AIAR ген: SNP rs3766553 и rs10920573. Ген аденозинового A1 рецептора (*AIAR*) вовлечен в развитие ПТЭ в связи со значительной представленностью в области гиппокампа, а также наличием тесной связи с NMDA-рецепторами. Принимая во внимание, что нарушение синтеза аденозина ввиду вторичных посттравматических изменений, таких как формирование глиозных рубцов, также может обуславливать увеличение риска развития ПТЭ, исследован ряд SNP гена *AIAR*. Так, показано, что Rs3766553 ассоциирован с развитием как ранних, так и поздних судорог. Rs10920573 в большей степени коррелирует с развитием поздних судорог [44, 45].

SLCIA1 ген и SLCIA6 ген: SNP rs10974620 и rs7858819. *SLCIA1* и *SLCIA6* — это гены, кодирующие нейрональные транспортеры глутамата, транспортеры возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid transportes, EAAT) EAAT 3 и EAAT 4.

Известно, что определенные генетические вариации в рамках генов-транспортеров глутамата могут обуславливать более выраженную эксайтотоксичность у пациентов, являющихся носителями данных генетических вариаций и испытывающих последствия ЧМТ. Ассоциация генетических вариаций транспортеров глутамата с различной неврологической патологией характеризует важность баланса

возбуждающих и тормозящих процессов и, вероятно, может указывать на наличие множества генетических вариаций, играющих важную роль в формировании индивидуальных фенотипов и патологии [46]. М. Bianchi и соавт. продемонстрировали, что генетические вариации внутри *SLCIA1* и *SLCIA6*, аугментированная экспрессия EAAT3 и EAAT4 ассоциированы со следующей неврологической патологией: рассеянным склерозом, шизофренией и эпилепсией [47]. А. Ritter и соавт. изучали SNP генов *SLCIA1* и *SLCIA6* в вопросе риска развития ПТЭ и установили SNP гена *SLCIA1*, ассоциированные с редуцированными сроками возникновения первого судорожного приступа в остром периоде ЧМТ и увеличенным риском развития судорог в течение 3 лет после ЧМТ. Согласно результатам данного исследования, пациенты, гомозиготные по минорной аллели *SLCIA1* SNP rs10974620, имели статистически значимо больший риск развития судорог в течение указанного периода времени. Пациенты, гомозиготные по минорной аллели *SLCIA1* SNP rs7858819, имели статистически значимо больший риск развития ПТЭ в многофакторных моделях, в которых наблюдение начиналось на 2-й день после травмы [46]. Обнаружено также влияние даунрегуляции *SLCIA3* гена на возможность развития ПТЭ у пациентов с тяжелой ЧМТ [48].

Заключение

Изученные нами результаты исследований в области предиктивных биомаркеров посттравматической эпилепсии позволяют судить о потенциальной перспективности использования в клинической практике как нейровизуализационных, молекулярно-генетических, так и электрофизиологических биомаркеров. При этом среди нейровизуализационных биомаркеров наибольший интерес представляет дальнейшее изучение корреляции выраженности кортикальной атрофии, а также склероза гиппокампа и атрофии ретикулярных ядер таламуса с развитием посттравматической эпилепсии; среди электрофизиологических — патологические высокочастотные осцилляции и повторяющиеся высокочастотные осцилляции и спайки; среди молекулярно-генетических — мутации гена *GAD1*: SNP rs3791878 и rs769391, а также гена *SLCIA1*: SNP rs10974620 и rs7858819.

Большинство проанализированных нами исследований нуждается в дальнейшей валидации их результатов. Валидирование существующих и поиск новых предиктивных биомаркеров посттравматической эпилепсии является приоритетным направлением научных исследований, имеющим большое социально-экономическое значение.

Кроме того, следует отметить необходимость формирования единого систематизированного под-

хода к совокупному анализу сразу нескольких групп потенциальных предиктивных биомаркеров: клинических, нейровизуализационных, электрофизиологических и молекулярно-генетических. Такой подход позволит повысить качество прогнозирования посттравматической эпилепсии и, как следствие, улучшить

терапевтическую тактику ведения пациентов с черепно-мозговой травмой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Verellen RM, Cavazos JE. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Therapy*. 2010;7(5):527-531. <https://doi.org/10.2217/thy.10.57>
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Matherly GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Гриненко О.А., Зайцев О.С., Окнина Л.Б., Ураков С.В., Головтеев А.Л., Потапов А.А. Диагностика и лечение посттравматической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):13-17. Grinenko OA, Zaitsev OS, Oknina LB, Urakov SV, Golovtseyev AL, Potapov AA. Posttraumatic epilepsy: Diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2011;3(3):13-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-160>
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(7):429-434. <https://doi.org/10.1056/nejm199802123380704>
- Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, Hughes R, Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2003;84(3):365-373. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022>
- Irimia A, Van Horn JD. Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(4):627-631. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.09.019>
- Piccenna L, Shears G, O'Brien TJ. Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open*. 2017;2(2):123-144. <https://doi.org/10.1002/epi4.12049>
- Granieri E, Rosati G, Tola R, Pavoni M, Paolino E, Pinna L, Monetti VC. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964-1978. *Epilepsia*. 1983;24(4):502-514. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04921.x>
- Harrison-Felix C, Pretz C, Hammond FM, Cuthbert JP, Bell J, Corrigan J, Miller AC, Haarbauer-Krupa J. Life Expectancy after Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury in the United States. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(23):1893-1901. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3353>
- Weiss GH, Feeney DM, Caveness WF, Dillon D, Kistler JP, Mohr JP, Rish BL. Prognostic factors for the occurrence of posttraumatic epilepsy. *Archives of Neurology*. 1983;40(1):7-10. <https://doi.org/10.1001/archneur.1983.04050010027006>
- Caveness WF. Epilepsy, a product of trauma in our time. *Epilepsia*. 1976;17(2):207-215. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1976.tb03398.x>
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(1):20-24. <https://doi.org/10.1056/nejm199801013380104>
- Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1985;35(10):1406-1414. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1406>
- Walker AE, Blumer D. The Fate of World War II Veterans with Posttraumatic Seizures. *Archives of Neurology*. 1989;46(1):23-26. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520370025013>
- Feeney DM, Walker AE. The Prediction of Posttraumatic Epilepsy: A Mathematical Approach. *Archives of Neurology*. 1979;36(1):8-12. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500370038005>
- De Carolis P, D'Alessandro R, Ferrara R, Andreoli A, Sacquegna T, Lugaresi E. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischaemic events. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1984;47(12):1345-1347. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.12.1345>
- Richardson EP Jr, Dodge PR. Epilepsy in cerebral vascular disease; a study of the incidence and nature of seizures in 104 consecutive autopsy-proven cases of cerebral infarction and hemorrhage. *Epilepsia*. 1954;3:49-74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1954.tb03153.x>
- Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1989;39(8):1089-1093. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.8.1089>
- Jennett B. Epilepsy and acute traumatic intracranial hematoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1975;38(4):378-381. <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.4.378>
- Willmore LJ, Syper GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Annals of Neurology*. 1978;4(4):329-336. <https://doi.org/10.1002/ana.410040408>
- Angeleri F, Majkowski J, Cacchiò G, Sobieszek A, D'Acunto S, Gesuita R, Bachleda A, Polonara G, Królicki L, Signorino M, Salvolini U. Posttraumatic epilepsy risk factors: one-year prospective study after head injury. *Epilepsia*. 1999;40(9):1222-1230. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00850.x>
- Perucca P, Smith G, Santana-Gomez C, Bragin A, Staba R. Electrophysiological biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. 2019;123:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.002>
- Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769-1775. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>
- Tønnesen J, Kokaia M. Epilepsy and optogenetics: can seizures be controlled by light? *Clinical Science*. 2017;131(14):1605-1616. <https://doi.org/10.1042/CS20160492>
- Tung JK, Shiu FH, Ding K, Gross RE. Chemically activated luminopsins allow optogenetic inhibition of distributed nodes in an epileptic network for non-invasive and multi-site suppression of seizure activity. *Neurobiology of Disease*. 2018;109(Pt A):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.09.007>
- Andrade P, Nissinen J, Pitkänen A. Generalized Seizures after Experimental Traumatic Brain Injury Occur at the Transition from Slow-Wave to Rapid Eye Movement Sleep. *Journal of Neurotrauma*. 2017;34(7):1482-1487. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4675>
- D'Ambrosio R, Fender JS, Fairbanks JP, Simon EA, Born DE, Doyle DL, Miller JW. Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat. *Brain*. 2005;128(Pt 1):174-188. <https://doi.org/10.1093/brain/awh337>
- Kharatishvili I, Nissinen JP, McIntosh TK, Pitkänen A. A model of post-traumatic epilepsy induced by lateral fluid-percussion brain injury in rats. *Neuroscience*. 2006;140(2):685-697. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.03.012>
- Tchopev ZN, Yeh PH, Morgan GW, Meyer E, Wolf JM, Ollinger JM, Riedy GP, Young LC. Acquired Sleep-Related Hypermotor Epilepsy with Disrupted White Matter Tracts Assessed by Multishell Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00006>
- Bragin A, Wilson CL, Almajano J, Mody I, Engel J Jr. High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia*. 2004;45(9):1017-1023. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17004.x>

31. Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*. 2006;129(Pt 6):1593-1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awl085>
32. Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*. 2008;49(11):1893-1907. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01656.x>
33. Engel J Jr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia*. 2009;50(4):598-604. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01917.x>
34. Worrell GA, Parish L, Cranstoun SD, Jonas R, Baltuch G, Litt B. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*. 2004;127(Pt 7):1496-1506. <https://doi.org/10.1093/brain/awh149>
35. Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*. 2014;137(Pt 1):183-196. <https://doi.org/10.1093/brain/awt299>
36. Bragin A, Li L, Almajano J, Alvarado-Rojas C, Reid AY, Staba RJ, Engel J Jr. Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2016;57(5):735-745. <https://doi.org/10.1111/epi.13359>
37. Reid AY, Bragin A, Giza CC, Staba RJ, Engel J Jr. The progression of electrophysiologic abnormalities during epileptogenesis after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2016;57(10):1558-1567. <https://doi.org/10.1111/epi.13486>
38. Kelly KM, Miller ER, Lepsveridze E, Kharlamov EA, Mchedlishvili Z. Post-traumatic seizures and epilepsy in adult rats after controlled cortical impact. *Epilepsy Research*. 2015;117:104-116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.09.009>
39. Punia V, Fitzgerald Z, Zhang X, Huynh H, Bena J, Morrison S, Newey CR, Hantus S. Electroencephalographic biomarkers of epilepsy development in patients with acute brain injury: a matched, parallel cohort study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(11):2230-2239. <https://doi.org/10.1002/acn3.50925>
40. Irimia A, Goh SM, Wade AC, Patel K, Vespa PM, Van Horn JD. Traumatic Brain Injury Severity, Neuropathophysiology, and Clinical Outcome: Insights from Multimodal Neuroimaging. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:530. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00530>
41. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, Boles JA, Conley YP, Kochanek PM, Wagner AK. IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1109-1119. <https://doi.org/10.1111/epi.12628>
42. Darrah SD, Miller MA, Ren D, Hoh NZ, Scanlon JM, Conley YP, Wagner AK. Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Research*. 2013;103(2-3):180-194. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.07.006>
43. Scher AI, Wu H, Tsao JW, Blom HJ, Feit P, Nevin RL, Schwab KA. MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(9):1739-1745. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1982>
44. Kanthan R, Shuaib A. Clinical evaluation of extracellular amino acids in severe head trauma by intracerebral *in vivo* microdialysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1995;59(3):326-327. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.3.326>
45. Wagner AK, Miller MA, Scanlon J, Ren D, Kochanek PM, Conley YP. Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Research*. 2010;90(3):259-272. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.06.001>
46. Ritter AC, Kammerer CM, Brooks MM, Conley YP, Wagner AK. Genetic variation in neuronal glutamate transport genes and associations with post-traumatic seizure. *Epilepsia*. 2016;57(6):984-993. <https://doi.org/10.1111/epi.13397>
47. Bianchi MG, Bardelli D, Chiu M, Bussolati O. Changes in the expression of the glutamate transporter EAAT3/EAAC1 in health and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(11):2001-2015. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1484-0>
48. Kumar RG, Breslin KB, Ritter AC, Conley YP, Wagner AK. Variability with Astroglial Glutamate Transport Genetics Is Associated with Increased Risk for Post-Traumatic Seizures. *Journal of Neurotrauma*. 2019;36(2):230-238. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5632>

Поступила/Received 23.01.2021

Принята к печати/Accepted 05.08.2021

Комментарий

Проблема развития эпилепсии у людей, перенесших ЧМТ, относится к одной из наиболее важных в неврологии в первую очередь в связи с большой распространенностью ЧМТ и достаточно высокой частотой развития посттравматической эпилепсии. В обзоре приводятся ранее изученные клинические, нейровизуализационные и электроэнцефалографические факторы, ассоциированные с развитием ранних и поздних форм эпилепсии после ЧМТ, и, судя по упоминаемой литературе (не позднее 2010 г.), интерес к дальнейшему изучению этих факторов снизился. Одна из частей обзора посвящена освещению исследований по поиску молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с развитием эпилепсии, — направлению, которое лежит в русле современного этапа изучения практически всех патологических процессов в головном мозге. Судя по небольшому количеству приводимых работ, эти исследования пока находятся в самом начале своего развития, хотя определенные результаты в виде выявления ге-

нов-кандидатов у человека с разной степенью доказанности их вовлеченности в процесс формирования посттравматической эпилепсии уже получены.

Обсуждая формат обзора, хотелось бы видеть дизайн, соответствующий современному дизайну работ такого типа, с указанием поисковых баз и ключевых слов, использованных для поиска, а также количества обнаруженных публикаций. Возможно, тогда бы в обзор вошли и работы 2020—2021 гг., которые содержат новейшие данные об этом в целом очень быстро развивающемся направлении исследований. Обзор еще раз привлекает внимание к необходимости комплексного подхода в поиске предикторов развития эпилепсии после ЧМТ, что важно в клинической практике, так как позволяет вовремя начать адекватное лечение и, возможно, в будущем предотвращать появление судорожных приступов.

О.Б. Белоусова (Москва)