

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Кузнецова А.А.^{1,2}, Щедеркина И.О.^{1,2}, Синкин М.В.³, Горев В.В.¹

Эпилептические приступы и эпилепсия у детей, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева», 115419, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Россия

Распространённость цереброваскулярных заболеваний в педиатрической популяции невысока. Почти у 60% детей нарушение мозгового кровообращения (НМК) манифестирует с острых симптоматических эпилептических приступов, у 30% пациентов в отдалённом периоде инсульта развивается постинсультная эпилепсия (ПИЭ). Отсутствие единой терминологии и чётких временных критериев как острых симптоматических эпилептических приступов, так и ПИЭ, усложняет анализ исследуемых групп пациентов, перенёвших НМК. Множество наблюдений ограничены маленькими группами, использованием собственной терминологии, различными возрастными медианами и критериями включения. Как клинические, так и инструментальные факторы риска развития ПИЭ в детском возрасте не определены, что затрудняет выявление групп риска по развитию эпилепсии и возможности прогнозирования исхода в отдалённом периоде. Единственным значимым фактором риска в большинстве публикаций выделяется «младший возраст», однако его границы определены нечётко. Большинство исследований являются ретроспективными, что может влиять на результаты встречаемости и определение типа эпилептических приступов при остром НМК. Электроэнцефалография — наиболее информативный метод выявления субклинических изменений и выделения групп риска. Продолженная электроэнцефалография эффективна, особенно в выявлении бессудорожного эпилептического статуса. В настоящее время не существует единых протоколов обследования пациентов с острым НМК как в дебюте, так и в катамнезе. Эпилепсия в детском возрасте ведёт к ограничению реабилитационных возможностей после инсульта, значимо влияет на качество жизни ребёнка и родителя, ухудшая социальную адаптацию всей семьи.

Цель обзора — анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме терминологии, эпидемиологии эпилептических приступов при детском инсульте, основным факторам риска развития ПИЭ.

Ключевые слова: детский инсульт; эпилептические приступы; постинсультные приступы; ранние судороги; поздние судороги; постинсультная эпилепсия; обзор

Для цитирования: Кузнецова А.А., Щедеркина И.О., Синкин М.В., Горев В.В. Эпилептические приступы и эпилепсия у детей, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(1): 29–42. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-29-42> <https://elibrary.ru/xahojw>

Для корреспонденции: Кузнецова Александра Андреевна, врач-невролог, нейрофизиолог центра цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва. E-mail: nevrolog.kuznetsova@yandex.ru

Участие авторов:

Кузнецова А.А. разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;
Щедеркина И.О. разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, редактурирование и одобрение текста рукописи;
Синкин М.В. редактурирование и одобрение текста рукописи;
Горев В.В. редактурирование и одобрение текста рукописи.
Все авторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.02.2023

Принята к печати: 03.03.2023

Опубликована: 20.04.2023

Aleksandra A. Kuznetsova^{1,2}, Inna O. Shchederkina^{1,2}, Mikhail V. Sinkin³, Valeriy V. Gorev¹

Epileptic seizures and epilepsy in children after stroke

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation;

²Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov, Moscow, 115419, Russian Federation;

³N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, 129090, Russian Federation

Despite the low prevalence of cerebrovascular diseases in childhood, up to 60% of children realize acute symptomatic epileptic seizures and up to 30% of patients develop post-stroke epilepsy in the long-term period. The lack of a unified terminology and temporal criteria for both acute symptomatic epileptic seizures and post-stroke epilepsy complicates the analysis of the studied groups. Many studies are limited to small groups, proprietary terminology, different age medians, and inclusion criteria. Both clinical and instrumental risk factors for the development of post-stroke epilepsy in childhood have not been identified, which makes it difficult to identify risk groups and predict the outcome in the long term period. The only significant risk factor in most publications is «younger age», but its boundaries are blurred. Most studies are retrospective, which may affect the incidence and type of epileptic seizures in acute cerebrovascular accident. Electroencephalography is the most informative method for detecting subclinical changes and identifying risk groups. Continuous electroencephalography is effective primarily in the detection of non-convulsive status epilepticus. Currently, there are no unified protocols for examining stroke patients, both at the onset and in follow-up. The search for articles was carried out in the scientific platforms PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.

Keywords: childhood stroke; epileptic seizures; post-stroke seizures; early seizures; late seizures; post-stroke epilepsy; review

For citation: Kuznetsova A.A., Shchederkina I.O., Sinkin M.V., Gorev V.V. Epileptic seizures and epilepsy in children after stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(1): 29–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-29-42>

For correspondence: Aleksandra A. Kuznetsova, neurologist of the Primary Center of Cerebrovascular Diseases in children and adolescents, Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation. E-mail: nevrolog.kuznetsova@yandex.ru

Information about authors:

Kuznetsova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

Shchederkina I.O., <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>

Sinkin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Gorev V.V., <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Contribution:

Kuznetsova A.A. research design development, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article;

Shchederkina I.O. research design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, editing and approval text of the article;

Sinkin M.V. editing and approval text of the article;

Gorev V.V. editing and approval text of the article.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: February 21, 2023

Accepted: March 3, 2023

Published: April 20, 2023

Введение

Детский инсульт — это клинический синдром у детей от 1 мес жизни до 18 лет, характеризующийся стойкой общемозговой и/или очаговой симптоматикой в течение 24 ч и более, возникающий в результате нарушения мозгового кровообращения (НМК) [1, 2]. Выделяют несколько видов детского инсульта: артериальный ишемический инсульт (АИИ), геморрагический инсульт (ГИ), венозный инфаркт (ВИ) и синус-тромбоз (СТ).

Среди взрослого населения г. Москвы распространённость цереброваскулярной патологии в 2020 г. составила 6069,1 случая на 100 000 населения [3]. Цереброваскулярная патология у детей встречается значительно реже: 5,86–6,69 случая на 100 000 детского населения г. Москвы в 2016–2019 гг. [4]. Особенностью детского инсульта является более высокая частота ГИ в сравнении со взрослой популяцией — не менее 45% случаев острого НМК (ОНМК) у детей [5]. Стойкий неврологический дефицит и эпилептические приступы возникают у 50–90% пациентов детского возраста, а смертность при ОНМК достигает 10% [6] и входит в 10 основных причин детской летальности [7]. Среди выживших пациентов всех возрастных категорий у 60–90% возникает стойкий неврологический дефицит в виде двигательных и когнитивных нарушений [7]. Во взрослой популяции цереброваскулярные заболевания являются одним из основных факторов риска развития постинсультной эпилепсии (ПИЭ); у 9,6% пациентов в России после ОНМК возникают эпилептические приступы (ЭП) [9]. В детской популяции частота возникновения ЭП после ОНМК достоверно неизвестна в связи с малыми группами пациентов и отсутствием единых подходов к терминологии. Возникновение эпилепсии в детском возрасте ограничивает проведение медицинской реабилитации, влияет на качество и прогноз жизни.

Терминология

До 2010 г. не существовало единой терминологии, обозначающей ЭП, ассоциированные с ОНМК. В публикациях встречались термины «ранние» ЭП и «поздние» ЭП, и исследователи выбирали свой временной интервал. Например, в качестве термина «ранние» ЭП могли приниматься ЭП в течение первых 24 ч [10], 48 ч [11], 7 дней [12–19] или 14 дней [20–22] от возникновения ОНМК. Под термином «поздние» ЭП подразумевались ЭП, возникающие через 1–2 нед от дебюта ОНМК [13, 14, 16, 21], диагноз ПИЭ выставлялся при возникновении 2 «поздних» неспровоцированных ЭП [10, 11, 13–16, 22]. В 2010 г. Международной лигой борьбы с эпилепсией был утверждён термин «острый симптоматический эпилептический приступ» (ОСЭП) — это любой ЭП, возникающий в течение первых 7 дней повреждения головного мозга любой этиологии, а при возникновении позже 7 дней ЭП является неспровоцированным. При структурном поражении головного мозга после ОНМК первый неспровоцированный ЭП является дебютом ПИЭ в связи с высокой вероятностью повторения [23, 24].

Патогенез

При ОНМК происходит повреждение мозговой ткани, что приводит к дисфункции клеточной мембраны нейрона, нарушению метаболических и биохимических взаимодействий. В зависимости от типа ОНМК выделяют разные механизмы клеточного повреждения, приводящие к гипервозбудимости нейронов.

Патогенез ОСЭП при АИИ более изучен, и на настоящий момент существует несколько патогенетических теорий. В момент возникновения цитотоксического отёка происходит острая гипоксия нейрона, дезактивация кальций-натриевых каналов, в результате повышается концентрация натрия и кальция в теле нейрона, что приводит к деполяризации мембраны

нейрона [25–28]. Следующим важным механизмом является гиперактивация постсинаптических рецепторов и повышение внеклеточной концентрации глутамата как ответ на острую ишемию, который оказывает повреждающее действие на оставшиеся нейроны [26], фосфолипидные мембраны и препятствует секреции жирных кислот [27, 28]. Наравне с увеличением концентрации возбуждающих нейромедиаторов происходит выраженное снижение тормозного нейромедиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). При снижении концентрации ГАМК активируются рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты, что ведёт к повышению концентрации оксида азота, в результате блокируются калиевые каналы M-типа [25, 29]. Острая ишемия приводит к нарастанию уровня кортизола, который влияет на метаболизм глюкозы в головном мозге, усугубляя гипоксическое повреждение нейронов и астроцитов [25]. На фоне повторяющейся эпилептической активности, возникающей в результате острой церебральной ишемии, значительно увеличивается объём цитотоксического отёка, в результате чего ухудшается функциональное восстановление [30, 31].

При ГИ основная роль в развитии ОСЭП отводится гемосидерину. Накопление гемосидерина в сером веществе головного мозга ведет к высвобождению ионов железа. Свободные радикалы кислорода и железа вызывают разнообразные внутриклеточные реакции, влияющие на уровень окислительного стресса корковых нейронов, в результате чего возникает перестройка синаптической мембраны [25, 28]. Y. Zhao и соавт. указывают, что значимыми факторами риска развития приступов являются объём кровоизлияния, локализация, вовлечённость серого вещества и тяжесть неврологического дефицита [27]. Не менее важным фактором служит вторичное ишемическое повреждение на фоне внутричерепного кровоизлияния в патогенезе развития ОСЭП [20, 27].

Постинсультный эпилептогенез формируется в результате нескольких взаимосвязанных механизмов: нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейродегенерации, изменения синаптической пластичности, образования глиального рубца, ангиогенеза и хронического воспаления [20, 32, 33].

В результате разрушения ГЭБ при ОНМК возникает избыточное накопление элементов крови, в частности альбумина в паренхиме головного мозга, что приводит к возникновению позднего вазогенного отёка. Альбумин связывается с рецепторами трансформирующего фактора роста- β на астроцитах с последующей дисфункцией синаптической мембраны: повышается концентрация внеклеточного калия и глутамата, что приводит к гипервозбудимости нейронов и возникновению ЭП [25, 33]. Формирование глиального рубца вызывает гипертрофию и активацию астроцитов с морфологическими изменениями и нарушением физиологической функции. Возникающие нарушения

обмена калия, снижение синтеза ГАМК и высвобождение глутамата через каналы Swell1 способствуют возникновению ЭП [34].

Немаловажная роль в эпилептогенезе отводится биомаркерам нейровоспаления. В результате эпилептогенеза активируются провоспалительные цитокины [23]. При постинсультных ОСЭП снижается уровень рецепторов-1 фактора некроза опухоли (ФНО-R1), влияющих на увеличение и повышенное связывание с ФНО- α , что индуцирует активацию рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и эндоцитоз ГАМК-рецепторов [32, 35, 36]. Быстрая активация микроглии в результате острого повреждения, активная пролиферация астроцитов повышают продукцию интерлейкинов (ИЛ). Особое место в развитии ПИЭ отводят ИЛ-1 β и ИЛ-6 [37, 38]. Внутриклеточная концентрация кальция повышается в ответ на изменение фосфорилирования глутаматного рецептора к N-метил-D-аспартату (NMDA), которое возникает в результате воздействия ИЛ-1 β . Активация ИЛ-6 способствует глиозу, снижая нейрогенез [38]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов изменяет экспрессию генов, влияя на функциональное и молекулярное состояние рецепторов нейротрансмиттеров, ионные каналы и медиаторы пластичности [37].

Взаимосвязь генетических факторов и развития ПИЭ остаётся предметом многих исследований. При окклюзии средней мозговой артерии у крыс с полиморфизмом аллеля *rs671* отмечено достоверное повышение 4-гидрокси-транс-2-ноненаля, который усиливает образование свободных радикалов, что ведёт к гипервозбудимости нейронов и возникновению ЭП [25]. Снижение ионов Mg^{2+} , обусловленное полиморфизмом *rs2274924* в гене *TRPM6*, также приводит к нарушению возбудимости нейронов и может влиять на развитие неспровоцированных ЭП. В исследовании C.Y. Fu и соавт. частота аллеля C в гене *TRPM6* у пациентов с ПИЭ была достоверно выше в сравнении с группой контроля [39]. B. Zhang и соавт. обсуждали взаимосвязь между полиморфизмом CD40, ассоциированным с обширным структурным повреждением головного мозга вследствие АИИ, и предрасположенностью к ПИЭ [43].

Пациенты детского возраста представляют особый интерес вследствие незавершённого развития головного мозга. Распространённость эпилепсии среди детей младших возрастных групп выше, чем во взрослой популяции. Предрасположенность к развитию ЭП в особенности прослеживается в неонатальном периоде, постепенно снижаясь к 10–14 годам [82]. В раннем возрасте главными особенностями нейронального функционирования являются увеличенная концентрация возбуждающих нейромедиаторов и физиологический дефицит тормозных нейромедиаторов, что ведёт к парадоксальному возбуждающему эффекту [40].

NMDA- и AMPA-рецепторы характеризуются незавершённым развитием и медленной кинетикой — это необходимый этап для формирования новых функций у ребёнка, ведущий к повышенной проницаемости к ионами кальция и низкой чувствительности к блокаде рецепторов ионами магния [41, 42].

Эпидемиология

Несмотря на принятую терминологию, в большинстве публикаций даже после 2010 г. нет единого подхода к эпилептическим приступам, связанным с ОНМК, что затрудняет анализ частоты возникновения ОСЭП и ПИЭ во всех возрастных категориях. Во взрослой популяции в 1,8–8,0% случаев при ОНМК возникают ОСЭП, в 3,1–11,5% случаев — ПИЭ [44]. Почти у половины детей после ОНМК возникают ОСЭП, и каждый 3-й ребёнок находится в группе риска развития ПИЭ. М.А. Chadehumbe и соавт. отмечают 18-кратный относительный риск развития ПИЭ у детей в сравнении со взрослыми [75]. Для детей до 3 лет N.S. Abend и соавт. указывают на 7-кратный относительный риск в сравнении с более старшими группами [73].

В исследованиях по детскому АИИ эпилептические приступы в дебюте ОНМК отмечены у 8,3–26,7%

пациентов [12, 51, 45–47], а ОСЭП отмечались у 17–59,3% детей (табл. 1) [6, 7, 12, 13, 37, 48–55]. Наибольшая частота возникновения ОСЭП (53%) выявлена М. López-Espejo и соавт., при этом медиана возраста в этой работе была наименьшей (26 мес) среди изученных публикаций [13]. Наоборот, в обследованной L.L. Billinghamurst с соавт. популяции детей ОСЭП развились только в 17%, при этом медиана возраста была наибольшей (89 мес) [54].

В обзоре литературы за 2009–2021 гг. ОСЭП при АИИ отмечается чаще в группах детей с медианой возраста менее 70 мес в сравнении с более старшим возрастом (рис. 1).

ПИЭ у детей с АИИ, по данным различных исследований, развивается в 5,4–41,9% случаев [7, 12, 13, 37, 45–55, 58, 59, 72], при этом определение ПИЭ в каждой публикации разное, имеется разная длительность катамнеза и медиана возраста. По данным С.К. Fox и соавт. [60], в 2013 г. в первом крупном ретроспективном популяционном исследовании по детскому инсульту среди 120 детей с АИИ у 24 (20%) пациентов развилась ПИЭ, средний катамнез составил 49 мес, оценён кумулятивный риск, который составил 33%, — вероятность развития ПИЭ в течение

Таблица 1. Частота возникновения ОСЭП у детей с АИИ

Table 1. The prevalence of acute symptomatic seizures in children with arterial ischemic stroke (AIS)

| Источник Source | Количество пациентов Number of patients | Медиана возраста возникновения ОНМК, мес Median age of stroke onset, months | Средний возраст, мес Average age, months | ЭП в дебюте ОНМК, % Seizures during stroke onset | ОСЭП, % Acute symptomatic seizures (ASS) |
|---|--|---|---|---|--|
| De Veber G.A. <i>et al.</i> , 2017 [7] | 691 | 27 | | — | 37.2 |
| Fox C.K. <i>et al.</i> , 2017 [12] | 86 | 73.2 | | 14 | 37.2 |
| López-Espejo M. <i>et al.</i> , 2018 [13] | 98 | 26 | | — | 53 |
| Polat I. <i>et al.</i> , 2021 [37] | 86 | | 56.4 | — | 59.3 |
| De Schryver E.L. <i>et al.</i> , 2000 [45] | 37 | 48 | 55.2 | 21.6 | — |
| Hsu C.-J. <i>et al.</i> , 2014 [46] | 78 | — | 91.2 | 23 | 25.6 |
| Masri A. <i>et al.</i> , 2015 [47] | 24 | 60 | | 8.3 | — |
| Lee J.C. <i>et al.</i> , 2009 [48] | 83 | — | 51 | — | 25.3 |
| Zykov V.P. <i>et al.</i> , 2009 [49] | 17 | — | 10–180 | — | 29.4 |
| Per H. <i>et al.</i> , 2014 [50] | 130 | — | 58 | — | 58.5 |
| Kopyta I. <i>et al.</i> , 2015 [51] | 78 | 84 (для ОСЭП) (for ASS) | 91 (для ОСЭП) (for ASS) | — | 16.7 |
| Lvova O.A. <i>et al.</i> , 2016 [52] | 136 | — | 0–180 | — | 31.6 |
| Incecik F. <i>et al.</i> , 2017 [53] | 102 | | 67.32 | — | 26.5 |
| Billinghamurst L.L. <i>et al.</i> , 2017 [54] | 105 | 89 | | — | 17 |
| Breitweg I. <i>et al.</i> , 2018 [55] | 93 | 33 (для детей с ЭП) (for children with epileptic seizures) | | — | 20.4 |
| Felling R.J. <i>et al.</i> , 2020 [56] | 413 | 84 | | — | 29.3 |
| Nasiri J. <i>et al.</i> , 2016 [72] | 53 | — | 62.4 | — | 19 |
| Abend N.S. <i>et al.</i> , 2011 [73] | 60 | 68.4 | — | 22 | — |

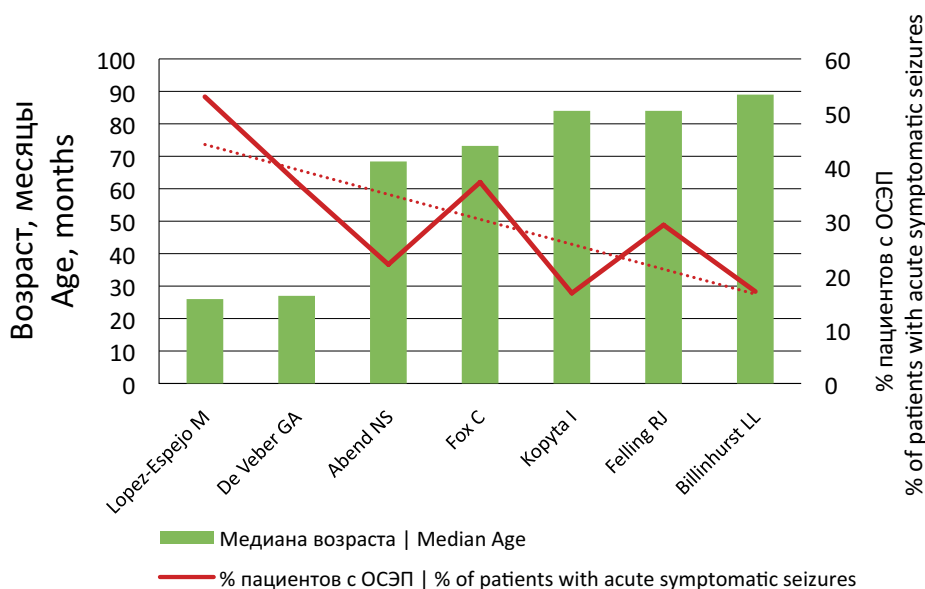


Рис. 1. Частота развития ОСЭП у детей с АИИ в зависимости от возраста.

Из анализа исключены источники с неуказанной медианой возраста и с отсутствием данных по ЭП в течение 7 дней от ОНМК, соответствующих определению ОСЭП.

Fig. 1. The ASS prevalence in AIS children depending on age.

Sources with unspecified age median and without data on seizures during 7 days since acute cerebrovascular stroke onset are excluded from the analysis.

ние 10 лет у детей. В исследовании С.Л. Нсу и соавт. средняя длительность катамнестического наблюдения составила 53,7 мес, ПИЭ диагностирована у 21,8% детей [46]. Кумулятивный риск у пациентов с ОСЭП в анамнезе — 52,5% в течение первых 2 лет, 72,3% в течение 4,5 лет, тогда как у пациентов без ОСЭП в течение 4,5 лет лишь 14,4%. G.A. De Veber и соавт. [7] в 2017 г. опубликовали данные Канадского регистра детского АИИ, в рамках осложнений среди 484 детей с длительностью катамнеза 36 мес эпилепсия выявлена у 54 (11,4%) пациентов. Согласно наиболее масштабному ретроспективному исследованию Н.Е.К. Sundelin и соавт., в которое включено 779 детей с АИИ, эпилепсия выявлена у 93 (11,3%) пациентов, катамнез составил 102 мес (8,5 лет), кумулятивный риск — 26,4% в течение 30 лет от развития ОНМК [59]. У наибольшего числа пациентов ПИЭ дебютировала в первые 6 мес развития ОНМК. М. López-Espejo и соавт. отметили, что наиболее вероятно развитие ПИЭ в течение первого 1 года после ОНМК, каждый год скорректированный риск развития ПИЭ снижается на 8% [13]. Большинство опубликованных наблюдений имеют катамнез 12–24 мес, работы с более длительным катамнезом единичны (табл. 2).

Проследить взаимосвязь между длительностью катамнеза и частотой развития ПИЭ не представляется возможным. Во многих публикациях по детскому ОНМК значительно разнятся критерии включения и исключения: в некоторых работах включены АИИ при нейроинфекциях, нарушениях обмена веществ, аутоиммунных заболеваниях, нейроонкологических заболеваниях, повторные АИИ, не исключены па-

циенты с эпилепсией, развившейся до ОНМК, илиотягощённым семейным анамнезом по эпилепсии, что может также быть отдельным фактором риска развития ПИЭ.

ГИ встречается преимущественно у детей более старшего возраста. I. Blom и соавт. отмечают у 56 детей с ГИ 6 (10,7%) случаев ОСЭП, 3 (5,4%) случая ЭП в дебюте ОНМК, медиана возраста составила 100,8 мес [61]. ПИЭ выявлена у 5 (8,9%) из 56 детей в течение 10 лет наблюдения, в исследование включены в том числе коморбидные состояния — инфекционные и онкологические заболевания. По данным L.A. Beslow и соавт., у 26 (49%) детей с ГИ развились ОСЭП, при этом у 19 из них (73%) — в дебюте ОНМК, но ПИЭ выявлена только у 9 (17%) детей из 53 в течение 2-летнего катамнестического наблюдения [15]. Летальность при ГИ в детском возрасте достигает 30% [67, 61], что может снижать количество пациентов с ПИЭ в катамнестическом периоде.

АИИ и ГИ являются этиологически разными типами ОНМК и имеют различные патофизиологические механизмы развития ЭП, однако существует множество исследований, объединяющих эти два типа ОНМК. Некоторые из них включают СТ, транзиторные ишемические атаки, выделение в отдельную группу субарахноидального кровоизлияния может влиять на показатели частоты развития ЭП как первого симптома ОНМК, ОСЭП и ПИЭ в катамнестическом наблюдении (табл. 3).

В исследованиях, включавших АИИ и ГИ, частота ПИЭ существенно не отличалась от групп АИИ (рис. 2) и держится в диапазоне 5–29%.

Таблица 2. Частота развития ПИЭ у детей с АИИ в зависимости от длительности катамнеза

Table 2. The prevalence of post-stroke epilepsy in children with arterial ischemic stroke (AIS) depending on the follow-up duration

| Источник Source | Количество пациентов в исследовании Number of the patients in the research | Длительность катамнеза, мес Duration of follow-up, months | Процент пациентов от общего числа с развившейся ПИЭ The percentage of patients developed poststroke epilepsy from the total number |
|--|---|--|---|
| De Veber G.A. <i>et al.</i> , 2017 [6] | 484 | 36 | 11.4 |
| López-Espejo M. <i>et al.</i> , 2018 [12] | 98 | 36 | 41.8 |
| Polat İ. <i>et al.</i> , 2021 [36] | 86 | 24 | 41.9 |
| De Schryver E.L. <i>et al.</i> , 2000 [44] | 37 | 7 | 16.2 |
| Hsu C.-J. <i>et al.</i> , 2014 [45] | 78 | 53.7 | 21.8 |
| Masri A. <i>et al.</i> , 2015 [46] | 24 | 24 | 16.7 |
| Lee J.C. <i>et al.</i> , 2009 [47] | 83 | 24 | 18 |
| Incecik F. <i>et al.</i> , 2017 [52] | 102 | 24 | 16.7 |
| Billinghurst L.L. <i>et al.</i> 2017 [53] | 105 | 34 | 8.5 |
| Breitweg I. <i>et al.</i> , 2018 [54] | 93 | 24 | 26.9 |
| Kuznetsova A.A. <i>et al.</i> , 2020 [57] | 280 | 36 | 5.4 |
| Sundelin H.E.K. <i>et al.</i> , 2021 [58] | 779 | 103 | 11.3 |
| Fox C.K. <i>et al.</i> , 2017 [59] | 86 | 12 | 9.3 |

Таблица 3. Частота развития ЭП в дебюте ОНМК, ОСЭП и ПИЭ по данным публикаций со смешанными группами

Table 3. The prevalence of epileptic seizures at the stroke onset, development of acute symptomatic seizures (OSS) and poststroke epilepsy (PSE) according to publications with mixed groups

| Источник Source | Количество пациентов в исследовании Number of the patients in the research | Распределение по виду ОНМК Distribution by stroke type | Медиана возраста, мес Median age, months | Средний возраст, мес Mean age, months | ЭП как первый симптом, % Seizures on the stroke onset, % | ОСЭП, % Acute sympto- matic seizures, % | Катамнез, мес Follow-up, months | ПИЭ, % Poststroke epilepsy % |
|---|---|--|--|---|---|---|--|--|
| Yang J.S. <i>et al.</i> , 1995 [57] | 73 | АИИ / AIS — 56 ГИ / Hemorrhagic- stroke (HS) — 12 ТИА / Transient ischemic attack (TIA) — 5 | — | 86 | 34.7 | 41.7 | 43.5 мес | 28.8 |
| Singh R.K. <i>et al.</i> , 2012 [63] | 77 | АИИ / AIS — 52 ГИ / HS — 14 СТ / Sinus thrombosis (ST) — 11 | — | 101 | 19.5 | 27.3 | 6 | 6.5 |
| Fox C.K. <i>et al.</i> , 2013 [60] | 298 | АИИ / AIS — 120 ГИ / HS — 128 САК / Subarachnoid hemorrhage — 33 СТ / ST — 17 | 73,2 | — | 26.8 | — | 49 | 16.4 |
| Kurihara M. <i>et al.</i> , 2015 [64] | 63 | АИИ / AIS — 28 ГИ / HS — 43 | АИИ / AIS — 80 ГИ / HS — 116 | — | — | — | — | 15.5 |
| Yock-Corrales A. <i>et al.</i> , 2016 [6] | 70 | АИИ / AIS — 30 ГИ / HS — 34 СТ / ST — 6 | — | 63,72 | 41.4 | — | 12–60 | АИИ / AIS — 6.7 |
| Khalilova A.E. <i>et al.</i> , 2016 [65] | 64 | — | — | 3–216 мес | — | 80.8 | — | 34.8 |
| Karalok Z.S. <i>et al.</i> , 2018 [66] | 65 | АИИ / AIS — 38 СТ / ST — 9 | 60 | — | 14.9 | 19.1 | 24 | 23.7 |
| Kuznetsova A.A. <i>et al.</i> , 2020 [58] | 57 | — | — | АИИ / AIS — 72 ГИ / HS — 21 СТ / ST — 32 | 20.4 | — | — | — |

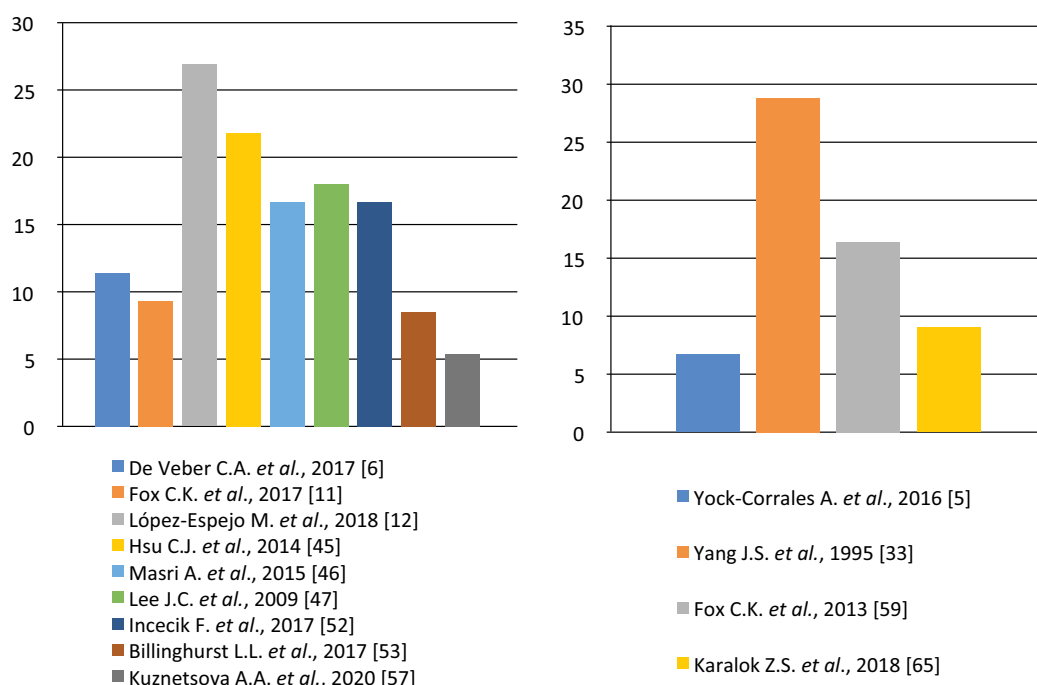


Рис. 2. Сравнение процента развития ПИЭ в исследованиях по АИИ (слева) и по совмещенным типам ОНМК (справа) с катамнезом 1–5 лет.

Fig. 2. Comparison of the percentage of the occurrence of poststroke epilepsy in research on AIS (left) and combined types of stroke (right) with follow-up during 1–5 years.

Несмотря на множество проведённых исследований, большинство работ являются ретроспективными, что может влиять на формирование групп пациентов вследствие различных кодировок в международной классификации болезней. Полученные данные на различных когортах пациентов детского возраста невозможно сравнить из-за применения различных терминологии, критериев включения и альтернативных статистических расчётов.

Факторы риска

Цереброваскулярные заболевания во взрослой популяции являются одной из доминирующих проблем современности, а развитие ПИЭ существенно снижает качество жизни и ведёт к инвалидизации. С целью прогнозирования и оценки риска развития ПИЭ с 2010 г. были разработаны 4 шкалы с основными предикторами развития неспровоцированных ЭП для взрослой популяции [68–71]. Во всех шкалах в качестве фактора риска встречаются «ранние» или острые симптоматические ЭП (в течение первых 7 или 14 дней) и вовлечение кортикального слоя.

Для детской популяции подобных шкал не разработано. К локализационным факторам риска во многих публикациях относят вовлечение коры головного мозга [13, 34, 37, 55] и переднециркуляторные ОНМК [12, 51]. ОСЭП или ЭП в дебюте ОНМК также многими авторами расцениваются как предиктор развития ПИЭ [12, 13, 34, 37, 55, 63, 72, 73]. Частота ПИЭ у пациентов детского возраста с ОСЭП коле-

блется в диапазоне 23–50%. В части исследований в качестве предиктора указываются «поздние» ЭП (после 7–14-го дня от ОНМК), что на настоящий момент противоречит определению ПИЭ, утверждённому Международной лигой по борьбе с эпилепсией [34, 48, 51]. О.А. Львова и соавт. в качестве основных факторов риска выделили генерализованные и вторично генерализованные ОСЭП и изменения по данным электроэнцефалографии как независимо, так и в совокупности [52].

Основным обсуждаемым предиктором ПИЭ служит возраст пациентов, при этом в большинстве публикаций границы «младшего» возраста размыты [12, 13, 37, 46, 51, 54, 55, 73]. В единичных работах встречаются упоминания о сравнении типов ОНМК [63, 66], влиянии этиологических факторов АИИ [12, 48, 51], повышении внутричерепного давления после ГИ [15] и низком уровне витамина D в крови пациентов с АИИ и ЭП [37] (табл. 4).

Классификация

Большинство исследований по проблеме ОНМК как во взрослой, так и в детской популяции ограничены ретроспективным дизайном. Сбор анамнеза осуществляется исследователем на основании данных медицинской документации и субъективных воспоминаний пациентов, что влияет на анализ и объективизацию оценки типов ЭП при ОНМК [31]. Несмотря на локализованное структурное повреждение, в публикациях встречаются указания как на фокальные, так и на ге-

Таблица 4. Предикторы развития ПИЭ у детей по данным публикаций за период с 1995 по 2022 г.

Table 4. Predictors of poststroke epilepsy in children according to publications for the period from 1995 to 2022

| Источник Source | Количество пациентов, тип ОНМК number of the patients, stroke type | Факторы риска развития ПИЭ Risk factors for poststroke epilepsy | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| | | локализация структурного повреждения localisation of the brain damage | ОСЭП acute symptomatic seizures | возраст age | другие other |
| Yang J.S. <i>et al.</i> , 1995 [34] | 73 АИИ AIS ГИ HS ТИА TIA | Вовлечение кортикального слоя Cortical involvement | 50% пациентов с ОСЭП реализовали эпилепсию 50% of patients with acute symptomatic seizures implemented epilepsy | — | — |
| Lee J.C. <i>et al.</i> , 2009 [48] | 83 АИИ AIS | — | Не влияют Do not influence | — | Инфекционные заболева- ния, травма перед ОНМК, нарушения обмена веществ, кардиоваскулярные причины, болезнь моя-моя, нефротический синдром Infectious diseases, trauma before the stroke, metabolic disorders, cardiovascular causes, mya-moya disease, nephrotic syndrome |
| Abend N.S. <i>et al.</i> , 2011 [73] | 60 АИИ AIS | — | 76% с ОСЭП реализовали ПИЭ 76% with acute symptom- atic seizures implemented PE | Пациенты с ОСЭП имели меньшую медиану возраста (13 мес) Patients with the Acute symptomatic seizures had less median age (13 months) | — |
| Singh R.K. <i>et al.</i> , 2012 [63] | 77 АИИ AIS ГИ HS СТ ST | — | ЭП в первые 24 ч от дебюта ОНМК Seizures in first 24 hours of stroke | — | ГИ Hemorrhagic stroke |
| Beslow L.A. <i>et al.</i> , 2013 [15] | 53 ГИ HS | Локализация ГИ не влияет на развитие ЭП HS location doesn't influence on seizure development | ОСЭП не влияют на развитие ПИЭ Acute symptomatic seizures don't influence on the occurrence of poststroke epilepsy | — | Повышение внутричереп- ного давления Increased intracranial pressure |
| Hsu C.J. <i>et al.</i> , 2014 [46] | 78 АИИ AIS | — | — | Пациенты с ОСЭП имели меньшую медиану возраста (37 мес) Patients with the Acute symptomatic seizures had less median age (37 months) | — |
| Копыта I. <i>et al.</i> , 2015 [51] | 78 АИИ AIS | Переднециркулятор- ные инсульты Stroke of the anterior circulation | — | Младший возраст Young age | Фокальная церебральная артериопатия, врождённые пороки сердца, дислипиде- мия, протромботические состояния Focal cerebral arteriopathy, congenital heart defects, dyslipidemia, prothrombotic conditions |
| Fox C.K. <i>et al.</i> , 2017 [12] | 56 АИИ AIS | Бассейн средней мозговой артерии Middle cerebral artery bed | Более 10 ЭП в остром периоде — увеличение риска ПИЭ в 30 раз More than 10 seizures in the acute period — an increased risk of poststroke epilepsy by 30 times | Младший возраст Young age | Артериопатии Arteriopathy |

Продолжение табл. 4 см. на стр. 37

| Источник Source | Количество пациентов, тип ОНМК number of the patients, stroke type | Факторы риска развития ПИЭ Risk factors for poststroke epilepsy | | | |
|---|--|---|---|--|--|
| | | локализация структурного повреждения localisation of the brain damage | ОСЭП acute symptomatic seizures | возраст age | другие other |
| Incecik F. <i>et al.</i> , 2017 [53] | 102 АИИ AIS | Вовлечение корти- кального слоя Cortical involvement | — | — | — |
| Billinghurst L.L. <i>et al.</i> , 2017 [54] | 105 АИИ AIS | — | — | 78% детей с ЭП младше 6 лет, ни одного пациента с ЭП старше 12 лет 78% of children with seizures under 6 years of age, no over 12 years old patient with seizures | — |
| Breitweg I. <i>et al.</i> , 2018 [55] | 93 АИИ AIS | Вовлечение корти- кального слоя Cortical involvement | Основной предиктор развития ПИЭ The main predictor of PSE | В группе детей с ПИЭ медиана 40 мес (без ПИЭ 140 мес) In a group of PSE children median age 40 months (without PSE 140 months) | — |
| López- Espejo M. <i>et al.</i> , 2018 [13] | 98 АИИ AIS | Вовлечение корти- кального слоя Независимый фактор — множественные очаги ишемии Cortical involvement Independent factor — multiple foci of ischemia | Фактор риска ПИЭ Risk factor for PSE | Младший возраст Young age | — |
| Karalok Z.S. <i>et al.</i> , 2018 [66] | 47 АИИ AIS СТ ST | — | Не имеет статистической значимости No statistical significance | — | АИИ AIS |
| Polat İ. <i>et al.</i> , 2021 [37] | 86 АИИ AIS | Вовлечение корти- кального слоя Cortical involvement | ЭП течение 6 часов от дебюта ОНМК Seizures during first 6 hours after stroke onset | Младший возраст Young age | Низкий уровень витамина В ведёт к ОНМК и развитию ОСЭП Low level of vitamin B leads to the stroke and the develop- ment of seizures |

нерализованные ЭП в остром и отдалённом периодах. Во взрослой популяции билатеральные тонико-клонические ЭП фиксируются в трети случаев [20, 74]. У детей также в большинстве публикаций описывается преобладание фокальных приступов. По данным G.A. De Veber и соавт., фокальные приступы отмечены у 118 (46%) из 257 детей, реализовавших ОСЭП [7]. В исследовании I. Коруца и соавт. у 20 (25,6%) из 78 детей с АИИ отмечались фокальные ЭП, у 8 (40%) из них — с переходом в билатеральные тонико-клонические [51]. С.С. Нсу и соавт. описали кинематику только ОСЭП при АИИ, при этом у 17 (85%) детей зафиксированы фокальные ЭП [46]. В работе О.А. Львовой и соавт. у 10 (45,5%) детей с ПИЭ (из 22 пациентов) после АИИ отмечены генерализованные ОСЭП, у 5 (50%) — фокальные ОСЭП с вторичной генерализацией, у 2 (20%) — фокальные ОСЭП [52].

Среди 19 детей с ГИ, по данным L.A. Beslow и соавт., у 14 пациентов (74%) развились фокальные ЭП

[15]. Несмотря на высокую распространённость инфантильных спазмов среди детей до года, только в исследовании L.L. Billinghurst и соавт. указывается данный тип ЭП у 1% (11 из 105 детей с АИИ в возрасте старше 28 дней) пациентов [54]. В единичных публикациях выделяется отдельно эпилептический статус (ЭС). По данным N.S. Abend и соавт., в дебюте АИИ у 3 (23%) детей из 13 с ОСЭП диагностировали ЭС [73]. В исследовании Z.S. Karalok и соавт. у 3 (42,9%) пациентов с ОСЭП из 7 развился ЭС [66]. Упоминание о регистрации бессудорожного эпилептического статуса (БЭС) у детей встречается в публикации R.K. Singh и соавт.: среди 21 пациента с ОСЭП у 6 (28,6%) развился эпилептический статус, из которых у 5 (83,3%) выявлен БЭС [63]. С учётом ретроспективного дизайна достоверная оценка частоты встречаемости ЭП затруднена. Постиктальный гемипарез (паралич Тодда) может длиться в течение 4 дней и ложно приниматься за повторное ОНМК [74]. Острые симптоматические

ЭП могут отмечаться не только при ОНМК, но также при присоединении осложнений, таких как электролитные нарушения, нейроинфекции или нарушение сердечного ритма, что может потребовать разностороннего анализа факторов, определяющих назначение противоэpileптических препаратов [20]. Различные нарушения движений после ОНМК, такие как гемипарез, хорея, дистония или тремор конечностей, также могут имитировать фокальные ЭП [74].

Диагностика

Для выявления субклинических изменений и выделения групп риска для раннего назначения противоэpileптических препаратов наиболее информативным методом является электроэнцефалография (ЭЭГ) [74].

Продолженное региональное замедление, соответствующее зоне ОНМК, является наиболее частой находкой на ЭЭГ и не связано с риском развития ЭП [76, 78]. Во взрослой популяции на ЭЭГ отмечена связь с повышенным риском развития ЭП: спайки, острые волны, ритмичные периодические паттерны, фронтальная интермиттирующая ритмическая дельта-активность [27, 76, 77]. У детей характерных паттернов на ЭЭГ после ОНМК не описано. Часто изменения при инсульте неспецифичны и включают региональное или диффузное замедление, интериктальную и иктальную эпилептиформную активность [15, 46, 48, 63, 73, 80]. О.А. Львова и соавт. в качестве ЭЭГ-фактора риска указывают на «изменение фоновой активности (медленноволновая или гиперсинхронная), наличие региональной эпилептической и неэпилептической активности» [52]. Применение рутинной ЭЭГ у пациентов с ОНМК имеет низкую чувствительность (50%) и высокую специфичность (91,3%) [68]. Рутинная ЭЭГ может быть информативной в диагностике транзиторных ишемических атак, которые в части случаев проявляются в сочетании с клониями/тремором в конечностях, в 90% случаев изменений по данным ЭЭГ в такой ситуации не выявляется [36, 74].

Наиболее трудной представляется диагностика у пациентов с нарушением уровня сознания при поступлении, у которых отсутствуют клинические проявления ЭП. Для выявления БСЭС необходимо проведение продолженной ЭЭГ (пЭЭГ). Своевременная диагностика БСЭС крайне важна, т.к. чрезмерная метаболическая потребность и усиление кровотока, связанные с иктальной активностью, могут увеличить размеры и тяжесть повреждения головного мозга. При внутричерепном кровоизлиянии пЭЭГ в рамках мониторинга при критических состояниях может помочь в раннем выявлении нарастающего отека головного мозга [79]. БСЭС ассоциирован с неблагоприятным исходом и повышенной смертностью [36, 69]. На взрослой популяции, по данным Y. Miyaji и соавт., у 12 (9,4%) пациентов из 127 выявлен БСЭС [81]. Причиной для обращения в большинстве случаев являлось

нарушение сознания с последующим гемипарезом и афазией. Единственным фактором риска развития БСЭС назван молодой возраст пациентов. С. Bentes и соавт. среди 151 пациента с ОНМК выявили у 39 обратившихся (25,9%) исключительно электрографические ЭП без клинических проявлений, у 4 пациентов (2,6%) — БСЭС [78].

В детской популяции встречаются единичные публикации с упоминанием пЭЭГ. Эпилептический статус, в том числе БСЭС, среди детей имеет более высокий процент встречаемости в сравнении с взрослой популяцией — 16–32% [63]. К группе риска относятся дети в возрасте до 6 мес [73] и с повреждением коры головного мозга в результате ОНМК [63]. L.A. Beslow и соавт. у 3 (15,8%) из 19 пациентов детского возраста с ГИ описали появление изолированных энцефалографических ЭП, все пациенты потребовали экстренного нейрохирургического вмешательства в связи с повышением внутричерепного давления [15]. Несмотря на диагностические преимущества пЭЭГ перед рутинной ЭЭГ, в настоящий момент в мире нет единых протоколов обследования пациентов с ОНМК как в дебюте, так и в катмнезе.

Заключение

Унифицированный подход к классификации ПИЭ и ОСЭП у детей отсутствует. Это подтверждает необходимость унификации методологического подхода при выявлении ОСЭП, единообразного подхода в формировании групп при анализе эпилептических приступов у детей с ОНМК, что позволит проводить мультицентровые исследования для выявления факторов риска развития ПИЭ и оптимизации противоэpileптической терапии в остром периоде ОНМК и при отдаленных последствиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002; 109(1): 116–23. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.116>
2. Колтунов И.Е., Мелик-Гусейнов Д.В., Щедеркина И.О., Петрайкина Е.Е. Ишемический инсульт у детей и подростков в общепедиатрической практике. Факторы риска, ранняя диагностика и первичная профилактика. Методические рекомендации №127. М.; 2019.
3. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть 1. М.; 2021.
4. Щедеркина И.О. *Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков. Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
5. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R., Biller J., Daniels S., DeVeber G., et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008; 39(9): 2644–91. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.189696>
6. Yock-Corrales A., Varela-Bulgarelli F., Barboza C., Gutierrez-Mata A., Mackay M.T., Babl F. Presentation of acute childhood stroke in a tertiary pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care*. 2018; 34(8): 552–7. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000918>

7. deVeber G.A., Kirton A., Booth F.A., Yager J.Y., Wirrell E.C., Wood E., et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian pediatric ischemic stroke registry. *Pediatr. Neurol.* 2017; 69: 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2017.01.016>
8. Петрайкина Е.Е., Щедеркина И.О., Витковская И.П., Лившиц М.И., Дроздова И.М., Свиринов П.В. и др. Создание и уникальный опыт работы центра по лечению детей и подростков с цереброваскулярными заболеваниями на базе многопрофильного педиатрического стационара как единственного в Российской Федерации первичного центра детского инсульта. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019; 27: 653–66. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-sil-653-666> <https://www.elibrary.ru/pncocok>
9. Гехт А.Б., Лебедева А.Б., Полетаев А.Б. Постинсультная эпилепсия. *Инсульт.* 2003; (9): 195.
10. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ.* 1997; 315(7122): 1582–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7122.1582>
11. Arboix A., Garcia-Eroles L., Massons J.B., Oliveres M., Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke.* 1997; 28(8): 1590–4. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1590>
12. Fox C.K., Mackay M.T., Dowling M.M., Pergami P., Titomanlio L., DeVeber G. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017; 59(1): 38–44. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13198>
13. López-Espejo M., Hernández-Chávez M., Huete I. Clinical and radiological risk factors for poststroke epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav.* 2018; 88: 113–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.012>
14. Morais N.M., Ranzan J., Riesgo R.S. Predictors of epilepsy in children with cerebrovascular disease. *J. Child. Neurol.* 2013; 28(11): 1387–91. <https://doi.org/10.1177/0883073812464270>
15. Beslow L.A., Abend N.S., Gindville M.C., Bastian R.A., Licht D.J., Smith S.E., et al. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013; 70(4): 448–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1033>
16. Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Poststroke epilepsy: current perspectives on diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 95–103. <https://doi.org/10.2147/NDT.S169579>
17. So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A., O'Brien P.C., Whisnant J.P. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology.* 1996; 46(2): 350–5. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.350>
18. Labovitz D.L., Hauser W.A., Sacco R.L. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology.* 2001; 57(2): 200–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.200>
19. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(1): 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.024>
20. Myint P.K., Staufenberg E.F., Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82(971): 568–72. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.041426>
21. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.* 2000; 57(11): 1617–22. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1617>
22. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriesen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990; 47(2): 157–60. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020053014>
23. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. М.; 2022.
24. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010; 51(4): 671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
25. Yang H., Rajah G., Guo A., Wang Y., Wang Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol. Res.* 2018; 40(6): 426–32. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1455014>
26. Denier C., Masnou P., Mapoure Y., Souillard-Scemama R., Guedj T., Théaudin M., et al. Watershed infarctions are more prone than other cortical infarcts to cause early-onset seizures. *Arch. Neurol.* 2010; 67(10): 1219–23. <https://doi.org/10.1001/archneur.2010.263>
27. Zhao Y., Li X., Zhang K., Tong T., Cui R. The progress of epilepsy after stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16(1): 71–8. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083253>
28. Xie W.J., Dong M., Liu Q., Meng H.M. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels. *Transl. Neurosci.* 2016; 7(1): 1–5. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0001>
29. Hosinian M., Qujeq D., Ahmadi Ahangar A. The relation between GABA and L-arginine levels with some stroke risk factors in acute ischemic stroke patients. *Int. J. Mol. Cell Med.* 2016; 5(2): 100–5.
30. Williams A.J., Lu X.M., Slusher B., Tortella F.C. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase inhibitor, GPI5232, in normal and brain-injured rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 299(1): 48–57.
31. Camilo O., Goldstein L.B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004; 35(7): 1769–75. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>
32. Liang M., Zhang L., Geng Z. Advances in the development of biomarkers for poststroke epilepsy. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5567046. <https://doi.org/10.1155/2021/5567046>
33. Tanaka T., Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem. Int.* 2017; 107: 219–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
34. Yang J., Viteri M.D.C., Chen J., Osei-Owusu J., Chu J., Qiu Z. Glutamate-Releasing SWELL1 channel in astrocytes modulates synaptic transmission and promotes brain damage in stroke. *Neuron.* 2019; 102(4): 813–27.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.029>
35. Stellwagen D., Beattie E.C., Seo J.Y., Malenka R.C. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J. Neurosci.* 2005; 25(12): 3219–28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005>
36. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abaira L., Döhler N., Sinka L., Brigo F., et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging.* 2021; 38(4): 285–99. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>
37. Polat İ., Yiş U., Ayanoğlu M., Okur D., Edem P., Paketçi C., et al. Risk factors of post-stroke epilepsy in children; experience from a tertiary center and a brief review of the literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021; 30(1): 105438. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105438>
38. Tröschner A.R., Gruber J., Wagner J.N., Böhm V., Wahl A.S., von Oertzen T.J. Inflammation mediated epileptogenesis as possible mechanism underlying ischemic post-stroke epilepsy. *Front. Aging. Neurosci.* 2021; 13: 781174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.781174>
39. Fu C.Y., Chen S.J., Cai N.H., Liu Z.H., Zhang M., Wang P.C., et al. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. *Neurol. Res.* 2019; 41(4): 378–83. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1568755>
40. Nardou R., Ferrari D.C., Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 18(4): 175–84. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.02.003>
41. Rakhade S.N., Jensen F.E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(7): 380–91. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.80>
42. Халилов И.А., Ситдикова Г.Ф., Хазипов Р.Н., Зефирова А.Л. Вторичный эпилептогенез в незрелом мозге: роль ГАМК. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114(4-2): 41–51. <https://elibrary.ru/sdikap>
43. Zhang B., Chen M., Yang H., Wu T., Song C., Guo R. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci. Lett.* 2014; 567: 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.003>
44. Максимова М.Ю., Шалиманова Е.В., Брутян А.Г. Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом. *Consilium Medicum.* 2020; 22(9): 38–45. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200273> <https://elibrary.ru/esfqpc>
45. De Schryver E.L., Kappelle L.J., Jennekens-Schinkel A., Boudewyn Peters A.C. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000; 42(5): 313–8. <https://doi.org/10.1017/s0012162200000554>
46. Hsu C.J., Weng W.C., Peng S.S., Lee W.T. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2014; 45(4): 1161–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004015>

47. Masri A., Al-Ammouri I. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study. *Brain Dev.* 2016; 38(2): 204–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.007>
48. Lee J.C., Lin K.L., Wang H.S., Chou M.L., Hung P.C., Hsieh M.Y., Lee Y.Y., et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev.* 2009; 31(4): 294–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.05.006>
49. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б., Чучин М.Ю., Ушакова Л.В., Швабрина Т.В. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте. *Лечебное дело.* 2009; (2): 12–20. <https://elibrary.ru/knuqyv>
50. Per H., Unal E., Poyrazoglu H.G., Ozdemir M.A., Donmez H., Gumus H., et al. Childhood stroke: results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. *Pediatr. Neurol.* 2014; 50(6): 595–600. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.023>
51. Копыта I., Sarecka-Hujar B., Skrzypek M. Post-stroke epilepsy in Polish paediatric patients. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015; 57(9): 821–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12711>
52. Львова О.А., Шалькевич Л.В., Дронь А.Н., Лукашук М.Ю., Орлова Е.А., Гусев В.В. и др. Прединдикторы формирования эпилепсии у перенесших ишемический инсульт детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116(8): 4–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116814-8> <https://elibrary.ru/wkfmvj>
53. Incecik F., Hergüner O., Besen S. Risk factors for epilepsy after ischemic stroke in children. *Journal of Dr. Behcet. Uz. Children's Hospital.* 2017; 7(3): 178–82. <https://doi.org/10.5222/buchd.2017.178>
54. Billingham L.L., Beslow L.A., Abend N.S., Uohara M., Jastrzab L., Licht D.J., et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. *Neurology.* 2017; 88(7): 630–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003603>
55. Breitweg I., Stülpnagel C.V., Pieper T., Lidzba K., Holthausen H., Staudt M., et al. Early seizures predict the development of epilepsy in children and adolescents with stroke. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2017; 21(3): 465–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.12.007>
56. Felling R.J., Rafay M.F., Bernard T.J., Carpenter J.L., Dlamini N., Hassanein S.M.A., et al. Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: results from the international pediatric stroke study. *Ann. Neurol.* 2020; 87(6): 840–52. <https://doi.org/10.1002/ana.25718>
57. Yang J.S., Park Y.D., Hartlage P.L. Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr. Neurol.* 1995; 12(2): 136–8. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(94\)00152-r](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)00152-r)
58. Кузнецова А.А., Щедеркина И.О., Левов А.В., Соловьев В.Б., Лившиц М.И., Кессель А.Е. и др. Эпилепсия и пароксизмальные состояния у детей и подростков с нарушением мозгового кровообращения. *Московская медицина.* 2020; (6): 84–5. <https://elibrary.ru/fyfdlv>
59. Sundelin H.E.K., Tomson T., Zelano J., Söderling J., Bang P., Ludvigsson J.F. Pediatric ischemic stroke and epilepsy: a nationwide cohort study. *Stroke.* 2021; 52(11): 3532–40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034796>
60. Fox C.K., Glass H.C., Sidney S., Lowenstein D.H., Fullerton H.J. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Ann. Neurol.* 2013; 74(2): 249–56. <https://doi.org/10.1002/ana.23916>
61. Blom I., De Schryver E.L., Kappelle L.J., Rinkel G.J., Jennekens-Schinkel A., Peters A.C. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45(4): 233–9. <https://doi.org/10.1017/s001216220300046x>
62. Abbas Q., Merchant Q.U., Nasir B., Haque A.U., Salam B., Javed G. Spectrum of intracerebral hemorrhage in children: a report from PICU of a resource limited country. *Crit. Care Res. Pract.* 2016; 2016: 9124245. <https://doi.org/10.1155/2016/9124245>
63. Singh R.K., Zecavati N., Singh J., Kaulas H., Nelson K.B., Dean N.P., et al. Seizures in acute childhood stroke. *J. Pediatr.* 2012; 160(2): 291–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.048>
64. Kurihara M., Yoshihashi M., Fujita H., Iino C., Kohagizawa T. Long-term prognosis of children with cerebrovascular disease. *No. To. Hattatsu.* 2015; 47(1): 37–42.
65. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Эпилепсия у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8(4): 34–8. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.034-038> <https://elibrary.ru/yjchfh>
66. Karalok Z.S., Genc H.M., Taskin B.D., Ceylan N., Guven A., Yarli N. Risk factors and motor outcome of paediatric stroke patients. *Brain Dev.* 2019; 41(1): 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.004>
67. Lo W.D., Hajek C., Pappa C., Wang W., Zumberge N. Outcomes in children with hemorrhagic stroke. *JAMA Neurol.* 2013; 70(1): 66–71. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.577>
68. Strzelczyk A., Haag A., Raupach H., Herrendorf G., Hamer H.M., Rosenow F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J. Neurol.* 2010; 257(8): 1322–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5520-9>
69. Galovic M., Döhler N., Erdélyi-Canavese B., Felbecker A., Siebel P., Conrad J., et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 143–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0)
70. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C., Putaala J., Sipit T., Mustanoja S., et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014; 45(7): 1971–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>
71. Wang Y., Li Z., Zhang X., Chen Z., Li D., Chen W., et al. Development and validation of a clinical score to predict late seizures after intracerebral hemorrhage in Chinese. *Epilepsy Res.* 2021; 172: 106600. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106600>
72. Nasiri J., Ariyana A., Yaghini O., Ghazavi M.R., Keikha M., Salari M. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. *Adv. Biomed. Res.* 2016; 5: 107. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.183668>
73. Abend N.S., Beslow L.A., Smith S.E., Kessler S.K., Vossough A., Mason S., et al. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J. Pediatr.* 2011; 159(3): 479–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.004>
74. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(1): 18–e3. <https://doi.org/10.1111/ene.13813>
75. Chadehumbe M.A., Khatri P., Khoury J.C., Alwel K., Szafarski J.P., Broderick J.P., et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J. Child Neurol.* 2009; 24(1): 9–12. <https://doi.org/10.1177/0883073808320756>
76. De Reuck J., Goethals M., Claeys I., Van Maele G., De Clerck M. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur. Neurol.* 2006; 55(4): 209–13. <https://doi.org/10.1159/000093871>
77. De Reuck J., De Groote L., Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J. Neurol. Sci.* 2008; 271(1-2): 127–30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.04.005>
78. Bentes C., Martins H., Peralta A.R., Morgado C., Casimiro C., Franco A.C., et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018; 3(2): 203–12. <https://doi.org/10.1002/epi4.12103>
79. Claassen J., Mayer S.A., Kowalski R.G., Emerson R.G., Hirsch L.J. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004; 62(10): 1743–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62>
80. Samadov F.N., Saidazizova S.H., Gulyamova M.K. Post-stroke seizures in children: incidence and clinical features depending on the type of stroke. *Euro. Sci. Rev.* 2017; (1-2): 123–6.
81. Miyaji Y., Kawabata Y., Joki H., Seki S., Mori K., Kamide T., et al. Late seizures after stroke in clinical practice: the prevalence of non-convulsive seizures. *Intern. Med.* 2017; 56(6): 627–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7162>
82. Auvin S. Pathophysiology of Seizures in the Developing Brain. In: *Pellock's Pediatric Epilepsy.* Springer; 2017; 3–20. <https://doi.org/10.1891/9781617052439.0001>

REFERENCES

1. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002; 109(1): 116–23. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.116>
2. Koltunov I.E., Melik-Guseynov D.V., Shchederkina I.O., Petryaykina E.E. Ischemic stroke in children and adolescents in general pediatric practice. Risk factors, early diagnosis and primary prevention. Methodological recommendations No. 127. Moscow; 2019. (in Russian)
3. The incidence of the entire population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Part 1. Moscow; 2021. (in Russian)

4. Shchederkina I.O. *Stroke and Cerebrovascular Pathology in Children and Adolescents. Guide for doctors [Insul't i tserebrovaskulyarnaya patologiya u detey i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)
5. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R., Biller J., Daniels S., Deveber G., et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008; 39(9): 2644–91. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.189696>
6. Yock-Corralles A., Varela-Bulgarelli F., Barboza C., Gutierrez-Mata A., Mackay M.T., Babl F. Presentation of acute childhood stroke in a tertiary pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care*. 2018; 34(8): 552–7. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000918>
7. deVeber G.A., Kirton A., Booth F.A., Yager J.Y., Wirrell E.C., Wood E., et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian pediatric ischemic stroke registry. *Pediatr. Neurol.* 2017; 69: 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016>
8. Petryaikina E.E., Shchederkina I.O., Vitkovskaya I.P., Livshits M.I., Drozdova I.M., Svirin P.V., et al. Formation and unique experience of the center for the treatment of cerebrovascular pathology in children and adolescents located in a multidisciplinary pediatric hospital, as the only primary center of pediatric stroke in the Russian Federation. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019; 27: 653–66. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-sil-653-666> <https://www.elibrary.ru/pncoc> (in Russian)
9. Gekht A.B., Lebedeva A.V., Poletaev A.B. Post-stroke epilepsy. *Insul't*. 2003; (9): 195. (in Russian)
10. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*. 1997; 315(7122): 1582–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7122.1582>
11. Arboix A., Garcia-Eroles L., Massons J.B., Oliveres M., Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997; 28(8): 1590–4. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1590>
12. Fox C.K., Mackay M.T., Dowling M.M., Pergami P., Titomanlio L., Deveber G. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017; 59(1): 38–44. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13198>
13. López-Espejo M., Hernández-Chávez M., Huete I. Clinical and radiological risk factors for poststroke epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav.* 2018; 88: 113–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.012>
14. Morais N.M., Ranzan J., Riesgo R.S. Predictors of epilepsy in children with cerebrovascular disease. *J. Child. Neurol.* 2013; 28(11): 1387–91. <https://doi.org/10.1177/0883073812464270>
15. Beslow L.A., Abend N.S., Gindville M.C., Bastian R.A., Licht D.J., Smith S.E., et al. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013; 70(4): 448–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1033>
16. Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Poststroke epilepsy: current perspectives on diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 95–103. <https://doi.org/10.2147/NDT.S169579>
17. So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A., O'Brien P.C., Whisnant J.P. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996; 46(2): 350–5. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.350>
18. Labovitz D.L., Hauser W.A., Sacco R.L. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001; 57(2): 200–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.200>
19. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(1): 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.024>
20. Myint P.K., Staufenberg E.F., Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82(971): 568–72. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.041426>
21. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.* 2000; 57(11): 1617–22. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1617>
22. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriesen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990; 47(2): 157–60. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020053014>
23. Clinical guidelines. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. Moscow; 2022.
24. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
25. Yang H., Rajah G., Guo A., Wang Y., Wang Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol. Res.* 2018; 40(6): 426–32. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1455014>
26. Denier C., Masnou P., Mapoure Y., Souillard-Scemama R., Guedj T., Théaudin M., et al. Watershed infarctions are more prone than other cortical infarcts to cause early-onset seizures. *Arch. Neurol.* 2010; 67(10): 1219–23. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.263>
27. Zhao Y., Li X., Zhang K., Tong T., Cui R. The progress of epilepsy after stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16(1): 71–8. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083253>
28. Xie W.J., Dong M., Liu Q., Meng H.M. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels. *Transl. Neurosci.* 2016; 7(1): 1–5. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0001>
29. Hosinian M., Qujeq D., Ahmadi Ahangar A. The relation between GABA and L-arginine levels with some stroke risk factors in acute ischemic stroke patients. *Int. J. Mol. Cell Med.* 2016; 5(2): 100–5.
30. Williams A.J., Lu X.M., Slusher B., Tortella F.C. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase inhibitor, GPI5232, in normal and brain-injured rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 299(1): 48–57.
31. Camilo O., Goldstein L.B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35(7): 1769–75. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>
32. Liang M., Zhang L., Geng Z. Advances in the development of biomarkers for poststroke epilepsy. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5567046. <https://doi.org/10.1155/2021/5567046>
33. Tanaka T., Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem. Int.* 2017; 107: 219–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
34. Yang J., Vitery M.D.C., Chen J., Osei-Owusu J., Chu J., Qiu Z. Glutamate-Releasing SWELL1 channel in astrocytes modulates synaptic transmission and promotes brain damage in stroke. *Neuron*. 2019; 102(4): 813–27.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.029>
35. Stellwagen D., Beattie E.C., Seo J.Y., Malenka R.C. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J. Neurosci.* 2005; 25(12): 3219–28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005>
36. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abaira L., Döhler N., Sinka L., Brigo F., et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021; 38(4): 285–99. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>
37. Polat İ., Yiş U., Ayanoğlu M., Okur D., Edem P., Paketçi C., et al. Risk factors of post-stroke epilepsy in children; experience from a tertiary center and a brief review of the literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021; 30(1): 105438. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105438>
38. Tröscher A.R., Gruber J., Wagner J.N., Böhm V., Wahl A.S., von Oertzen T.J. Inflammation mediated epileptogenesis as possible mechanism underlying ischemic post-stroke epilepsy. *Front. Aging. Neurosci.* 2021; 13: 781174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.781174>
39. Fu C.Y., Chen S.J., Cai N.H., Liu Z.H., Zhang M., Wang P.C., et al. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. *Neurol. Res.* 2019; 41(4): 378–83. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1568755>
40. Nardou R., Ferrari D.C., Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 18(4): 175–84. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.02.003>
41. Rakhade S.N., Jensen F.E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(7): 380–91. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.80>
42. Khalilov I.A., Sitdikova G.F., Khazipov R.N., Zefirov A.L. Secondary epileptogenesis in the immature brain: a role of GABA. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(4 2): 41–51. <https://elibrary.ru/sdikap> (in Russian)
43. Zhang B., Chen M., Yang H., Wu T., Song C., Guo R. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci. Lett.* 2014; 567: 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.003>

44. Maksimova M.Yu., Shalimanova E.V., Brutyan A.G. Post-stroke seizures and epilepsy after stroke. *Consilium Medicum*. 2020; 22(9): 38–45. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200273> <https://elibrary.ru/esfqpc> (in Russian)
45. De Schryver E.L., Kappelle L.J., Jennekens-Schinkel A., Boudewyn Peters A.C. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev. Med. Child Neurol*. 2000; 42(5): 313–8. <https://doi.org/10.1017/s0012162200000554>
46. Hsu C.J., Weng W.C., Peng S.S., Lee W.T. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45(4): 1161–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004015>
47. Masri A., Al-Ammouri I. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study. *Brain Dev*. 2016; 38(2): 204–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.007>
48. Lee J.C., Lin K.L., Wang H.S., Chou M.L., Hung P.C., Hsieh M.Y., Lee Y.Y., et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev*. 2009; 31(4): 294–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.05.006>
49. Zykov V.P., Vasil'ev S.A., Komarova I.B., Chuchin M.Yu., Ushakova L.V., Shvabrina T.V., et al. Ischemic stroke in childhood. *Lechebnoe delo*. 2009; (2): 12–20. <https://elibrary.ru/knuqyv> (in Russian)
50. Per H., Unal E., Poyrazoglu H.G., Ozdemir M.A., Donmez H., Gumus H., et al. Childhood stroke: results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. *Pediatr. Neurol*. 2014; 50(6): 595–600. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.023>
51. Kopyta I., Sarecka-Hujar B., Skrzypek M. Post-stroke epilepsy in Polish paediatric patients. *Dev. Med. Child Neurol*. 2015; 57(9): 821–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12711>
52. L'vova O.A., Shal'kevich L.V., Dron' A.N., Lukashchuk M.Yu., Orlova E.A., Gusev V.V., et al. Predictors of epilepsy in children after ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116(8): 4–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116814-8EDN>; <https://elibrary.ru/wkfmvj> (in Russian)
53. Incecik F., Hergüner O., Besen S. Risk factors for epilepsy after ischemic stroke in children. *Journal of Dr. Behcet. Uz. Children's Hospital*. 2017; 7(3): 178–82. <https://doi.org/10.5222/buchd.2017.178>
54. Billingham L.L., Beslow L.A., Abend N.S., Uohara M., Jastrzab L., Licht D.J., et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. *Neurology*. 2017; 88(7): 630–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003603>
55. Breitweg I., Stülpnagel C.V., Pieper T., Lidzba K., Holthausen H., Staudt M., et al. Early seizures predict the development of epilepsy in children and adolescents with stroke. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2017; 21(3): 465–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.12.007>
56. Felling R.J., Rafay M.F., Bernard T.J., Carpenter J.L., Dlamini N., Hassanein S.M.A., et al. Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: results from the international pediatric stroke study. *Ann. Neurol*. 2020; 87(6): 840–52. <https://doi.org/10.1002/ana.25718>
57. Yang J.S., Park Y.D., Hartlage P.L. Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr. Neurol*. 1995; 12(2): 136–8. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(94\)00152-r](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)00152-r)
58. Kuznetsova A.A., Shchederkina I.O., Levov A.V., Solov'ev V.B., Livshits M.I., Kessel' A.E., et al. Epilepsy and paroxysmal conditions in children and adolescents with stroke. *Moskovskaya meditsina*. 2020; (6): 84–5. <https://elibrary.ru/fyfdlv> (in Russian)
59. Sundelin H.E.K., Tomson T., Zelano J., Söderling J., Bang P., Ludvigsson J.F. Pediatric ischemic stroke and epilepsy: a nationwide cohort study. *Stroke*. 2021; 52(11): 3532–40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034796>
60. Fox C.K., Glass H.C., Sidney S., Lowenstein D.H., Fullerton H.J. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Ann. Neurol*. 2013; 74(2): 249–56. <https://doi.org/10.1002/ana.23916>
61. Blom I., De Schryver E.L., Kappelle L.J., Rinkel G.J., Jennekens-Schinkel A., Peters A.C. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev. Med. Child Neurol*. 2003; 45(4): 233–9. <https://doi.org/10.1017/s001216220300046x>
62. Abbas Q., Merchant Q.U., Nasir B., Haque A.U., Salam B., Javed G. Spectrum of intracerebral hemorrhage in children: a report from PICU of a resource limited country. *Crit. Care Res. Pract*. 2016; 2016: 9124245. <https://doi.org/10.1155/2016/9124245>
63. Singh R.K., Zecavati N., Singh J., Kaulas H., Nelson K.B., Dean N.P., et al. Seizures in acute childhood stroke. *J. Pediatr*. 2012; 160(2): 291–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.048>
64. Kurihara M., Yoshihashi M., Fujita H., Iino C., Kohagizawa T. Long-term prognosis of children with cerebrovascular disease. *No. To. Hattatsu*. 2015; 47(1): 37–42.
65. Khalilova A.E., Madzhidova E.N. Epilepsy in children with stroke. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(4): 34–8. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.034-038> <https://elibrary.ru/yjchfh> (in Russian)
66. Karalok Z.S., Genc H.M., Taskin B.D., Ceylan N., Guven A., Yarli N. Risk factors and motor outcome of paediatric stroke patients. *Brain Dev*. 2019; 41(1): 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.004>
67. Lo W.D., Hajek C., Pappa C., Wang W., Zumberge N. Outcomes in children with hemorrhagic stroke. *JAMA Neurol*. 2013; 70(1): 66–71. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.577>
68. Strzelczyk A., Haag A., Raupach H., Herrendorf G., Hamer H.M., Rosenow F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J. Neurol*. 2010; 257(8): 1322–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5520-9>
69. Galovic M., Döhler N., Erdélyi-Canavese B., Felbecker A., Siebel P., Conrad J., et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 143–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0)
70. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C., Putaala J., Sipit T., Mustanoja S., et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014; 45(7): 1971–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>
71. Wang Y., Li Z., Zhang X., Chen Z., Li D., Chen W., et al. Development and validation of a clinical score to predict late seizures after intracerebral hemorrhage in Chinese. *Epilepsy Res*. 2021; 172: 106600. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106600>
72. Nasiri J., Ariyana A., Yaghini O., Ghazavi M.R., Keikha M., Salari M. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. *Adv. Biomed. Res*. 2016; 5: 107. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.183668>
73. Abend N.S., Beslow L.A., Smith S.E., Kessler S.K., Vossough A., Mason S., et al. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J. Pediatr*. 2011; 159(3): 479–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.004>
74. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy. *Eur. J. Neurol*. 2019; 26(1): 18–e3. <https://doi.org/10.1111/ene.13813>
75. Chadehumbe M.A., Khatri P., Khoury J.C., Alwell K., Szaflarski J.P., Broderick J.P., et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J. Child Neurol*. 2009; 24(1): 9–12. <https://doi.org/10.1177/0883073808320756>
76. De Reuck J., Goethals M., Claeys I., Van Maele G., De Clerck M. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur. Neurol*. 2006; 55(4): 209–13. <https://doi.org/10.1159/000093871>
77. De Reuck J., De Groote L., Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J. Neurol. Sci*. 2008; 271(1-2): 127–30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.04.005>
78. Bentes C., Martins H., Peralta A.R., Morgado C., Casimiro C., Franco A.C., et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2): 203–12. <https://doi.org/10.1002/epi4.12103>
79. Claassen J., Mayer S.A., Kowalski R.G., Emerson R.G., Hirsch L.J. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004; 62(10): 1743–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62>
80. Samadov F.N., Saidazizova S.H., Gulyamova M.K. Post-stroke seizures in children: incidence and clinical features depending on the type of stroke. *Euro. Sci. Rev*. 2017; (1-2): 123–6.
81. Miyaji Y., Kawabata Y., Joki H., Seki S., Mori K., Kamide T., et al. Late seizures after stroke in clinical practice: the prevalence of non-convulsive seizures. *Intern. Med*. 2017; 56(6): 627–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7162>
82. Auvin S. Pathophysiology of Seizures in the Developing Brain. In: *Pellock's Pediatric Epilepsy*. Springer; 2017; 3–20. <https://doi.org/10.1891/9781617052439.0001>