

УДК 616.831-005.4-092:616.853

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-1-10>

Тарас СТУДЕНЯК

кандидат медичних наук, завідувач кафедри нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії, Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0001-6564-1552

Олег ДЕВІНЯК

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичних наук, декан медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0001-5696-7614

Богдан БУЛЕЦА

доктор медичних наук, професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0002-7072-4261

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПСІЇ В ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Гострі порушення мозкового кровообігу є одним із факторів розвитку набутої епілепсії особливо в людей похилого віку. Приблизно в кожного десятого дорослого перший епілептичний напад пов'язаний із перенесеним інсультом, а у віці старше 65 років – у кожного четвертого. У пацієнтів середнього й літнього віку, яким уперше діагностували епілепсію, ризик розвитку інсульту в найближчі 2–3 роки зростає у 2–3 рази. Незважаючи на численні дослідження, механізми розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту досі остаточно не визначені. Відомо, що інсульт спричиняє нейрозапалення, порушення гематоенцефалічного бар'єра, гліом і дисбаланс нейромедіаторів, що може призводити до розвитку судом. Подальше вивчення механізмів цього процесу є необхідним для розроблення ефективних стратегій лікування та профілактики.

Метою роботи є аналіз патогенетичних механізмів розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Дослідження зосереджено на нейрофізіологічних, біохімічних і молекулярних змінах, що зумовлюють епілептогенез. Систематизація цих даних може допомогти в розробленні ефективних методів профілактики й лікування.

Матеріали й методи. Для систематичного огляду літератури проведено пошук у базах PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane й Google Scholar (2019–2025). Використано ключові словосполучення: «епілепсія після гострого інсульту», «гострий ішемічний інсульт і судом», «патогенез епілепсії в разі гострого інсульту». Відібрано рецензовані статті, метааналізи, систематичні огляди й експериментальні дослідження, що висвітлюють патофізіологічні механізми постінсультної епілепсії. Аналіз літератури узагальнює сучасні уявлення про роль ішемії, запалення, нейропластичності й змін у нейротрансмітерних системах у розвитку епілепсії після гострого ішемічного інсульту.

Висновок. Епілепсія в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту є серйозним ускладненням, що погіршує відновлення пацієнтів. Її розвиток пов'язаний із глутаматною ексайтотоксичністю, дисфункцією ГАМК-ергічної системи, нейрозапаленням і порушенням гематоенцефалічного бар'єра. Ранні напади зумовлені гострими метаболічними змінами, тоді як пізні свідчать про глибші структурні порушення мозку. Важливу роль відіграють зміни в іонних каналах і надмірна активація NMDA-рецепторів. Генетична схильність також підвищує ризик епілепсії після інсульту. Розуміння цих механізмів сприятиме розробленню ефективних підходів до профілактики й лікування.

Ключові слова: постінсультна епілепсія, глутаматна ексайтотоксичність, нейрозапалення, гематоенцефалічний бар'єр, іонні канали, фармакотерапія.

Taras Studeniak, Oleg Devinyak, Bogdan Buletsa. PATHOGENETIC MECHANISMS OF EPILEPSY DEVELOPMENT IN PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Acute cerebrovascular accidents are one of the factors in the development of acquired epilepsy, especially in the elderly. Approximately one in ten adults has a first epileptic seizure associated with a stroke, and one in four over the age of 65. In middle-aged and elderly patients who are newly diagnosed with epilepsy, the risk of developing a stroke in the next 2-3 years increases 2-3 times. Despite numerous studies, the mechanisms of epilepsy development in patients with acute ischaemic stroke have not yet been fully defined. It is known that stroke causes neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, gliomas and neurotransmitter imbalance, which can lead to seizures. Further study of the mechanisms of this process is necessary to develop effective treatment and prevention strategies.

The aim of the study is to analyse the pathogenetic mechanisms of epilepsy in patients with acute ischaemic stroke. The study focuses on the neurophysiological, biochemical and molecular changes that cause epileptogenesis. Systematisation of these data may help in the development of effective methods of prevention and treatment.

Materials and methods. For a systematic review of the literature, we searched PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, and Google Scholar (2019-2025). The key phrases used were: «epilepsy after acute stroke», «acute ischaemic stroke and seizures», «pathogenesis of epilepsy in acute stroke». Peer-reviewed articles, meta-analyses, systematic reviews, and experimental studies

covering the pathophysiological mechanisms of post-stroke epilepsy were selected. The literature review summarises the current understanding of the role of ischaemia, inflammation, neuroplasticity and changes in neurotransmitter systems in the development of epilepsy after acute ischaemic stroke.

Conclusion. Epilepsy in patients with acute ischaemic stroke is a serious complication that worsens the recovery of patients. Its development is associated with glutamate excitotoxicity, dysfunction of the GABAergic system, neuroinflammation and blood-brain barrier disruption. Early seizures are caused by acute metabolic changes, while later seizures indicate deeper structural disorders of the brain. Changes in ion channels and excessive activation of NMDA receptors play an important role. Genetic predisposition also increases the risk of epilepsy after stroke. Understanding these mechanisms will help to develop effective approaches to prevention and treatment.

Key words: post-stroke epilepsy, glutamate excitotoxicity, neuroinflammation, blood-brain barrier, ion channels, pharmacotherapy.

Вступ. За даними світового статистичного аналізу, гострі порушення мозкового кровообігу посідають перше місце (67%) серед смертності від неврологічних розладів [2].

Також інсульт є найпоширенішою причиною набуті епілепсії в людей похилого віку з приблизною частотою 800 000 випадків судинної епілепсії на рік у всьому світі [1, 3, 8].

За статистикою Європейської організації боротьби з інсультим, приблизно в кожного десятого дорослого перший епілептичний напад може бути наслідком інсульту. Особливо це стосується людей віком від 65 років: у кожного четвертого саме інсульт стає причиною судом. Але зв'язок працює й у зворотному напрямку: у пацієнтів середнього й літнього віку, яким уперше діагностували епілепсію, ризик розвитку інсульту в найближчі 2–3 роки зростає у 2–3 рази. Це пояснюється наявністю інших проблем із судинами та загальним станом здоров'я [4, 6, 22].

Епілепсія, що виникає на тлі гострого періоду ішемічного інсульту, є серйозним ускладненням, яке значно впливає на стан пацієнта, його відновлення та якість життя [29]. Незважаючи на поширеність цього явища, підходи до діагностики й лікування постінсультної епілепсії залишаються дискусійними, а стандартизовані протоколи терапії потребують подальшого вдосконалення. Дослідження патогенетичних механізмів розвитку судом після інсульту допоможе краще зрозуміти причини цього стану та вибудувати ефективну стратегію лікування.

Мета роботи. Метою роботи аналіз та узагальнення патогенетичних механізмів розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту. Дослідження спрямовано на виявлення основних нейрофізіологічних, біохімічних і молекулярних змін, що сприяють формуванню епілептогенних вогнищ після ішемічного ураження мозку, а також пошук нових перспективних досліджень патогенезу постінсультної епілепсії, що відкривають можливості для вдосконалення діагностики, профілактики й персоналізованої терапії.

Матеріали й методи. Для систематичного огляду літератури проведено пошук серед публікацій, розміщених у базах даних PubMed, Scopus,

Web of Science, Cochrane та Google Scholar за період 2019–2025 років. Ключовим словосполученням для пошуку були такі: «епілепсія після гострого інсульту», «гострий ішемічний інсульт і судом», «патогенез епілепсії в разі гострого інсульту». Відібрано рецензовані статті, метааналізи, систематичні огляди й експериментальні дослідження, що висвітлюють патофізіологічні механізми розвитку постінсультної епілепсії. Аналіз літератури проводили з метою узагальнення сучасних уявлень про роль ішемії, запальних процесів, нейропластичності та змін у нейротрансмітерних системах у розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту.

Результати та їх обговорення. Згідно з останніми дослідженнями, залежно від часу виникнення й патофізіологічних особливостей епілептичні напади в пацієнтів з інсультим поділяють на ранні та пізні (таблиця 1). Ранні напади виникають у межах перших семи днів після інсульту, тоді як пізні розвиваються після цього періоду, іноді навіть через місяці або роки [6, 18, 27, 38].

Таблиця 1
Класифікація епілептичних нападів після інсульту

Тип нападу	Час виникнення	Характеристика
Ранні	До 7 днів	Зумовлені гострими метаболічними змінами, часто не повторюються
Пізні	Після 7 днів	Свідчать про стійкі структурні зміни в мозку, мають ризик хронізації

Уважається, що ранні напади спричинені локальними метаболічними порушеннями, які не обов'язково призводять до стійких змін у нейрональних мережах, але тимчасово підвищують їхню збудливість через накопичення глутамату й інші метаболічні зміни [9, 13, 36].

У 2010 році Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE) запровадила термін «гострий симптоматичний епілептичний напад», відтоді ранні напади не розглядають як ознаку епілепсії. Натомість пізні напади свідчать про формування епілептогенного

стану мозку, що підпадає під критерії діагнозу епілепсії (ILAE, 2014) і потребує призначення протиепілептичної терапії. Деякі джерела пропонують вважати пізними напади, що виникають через два тижні після інсульту, адже цей період більш точно відповідає гострій фазі захворювання [18].

Існує кілька загальноприйнятих причин виникнення нападів у пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту (таблиця 2).

Таблиця 2

Основні патогенетичні механізми епілептичних нападів після інсульту

Механізм	Опис
Оксидантний стрес	Надлишкове утворення реактивних форм кисню (ROS), що ушкоджують нейрони та сприяють гіперзбудливості
Глутаматна ексайтотоксичність	Надмірна стимуляція NMDA-рецепторів, що призводить до нейронального пошкодження
Нейрозапалення	Активация мікроглії та виділення цитокінів, що сприяє епілептогенезу
Порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ)	Збільшення проникності бар'єру, що сприяє запаленню та зміні нейрональної активності
Дисфункція астроцитів	Порушення регуляції калію і глутамату, що підвищує збудливість нейронів

Оксидантний стрес.

Оксидантний стрес є ключовим патогенетичним чинником, що сприяє ушкодженню нейронів, порушенню нейрональних зв'язків та формуванню гіперзбудливості мозкових структур при гострому ішемічному інсульті.

Унаслідок ішемії відбувається гострий дефіцит кисню та глюкози, що спричиняє енергетичне виснаження нейронів, порушення роботи йонних насосів (зокрема, Na^+/K^+ -АТФази) та масивне вивільнення глутамату – основного збуджувального нейромедіатора. Надмірна активація NMDA- та AMPA-рецепторів зумовлює надходження кальцію (Ca^{2+}) у клітину, що активує ферменти, відповідальні за утворення реактивних форм кисню (ROS). Надлишок ROS ініціює каскад ушкоджень: деструкцію мітохондрій, вивільнення цитохрому С, активацію апоптозу та подальше посилення глутаматної ексайтотоксичності [30].

У таких умовах створюється патологічне середовище для епілептогенезу: загибель гальмівних нейронів, дисбаланс між збудженням і гальмуванням, зміна експресії йонних каналів, зниження порогу збудливості нейрональних мереж. Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра

додатково сприяє проникненню проепілептогенних агентів у мозкову тканину, активуючи запальні реакції [30].

Таким чином, оксидантний стрес після інсульту не лише ушкоджує нервову тканину, але й відіграє центральну роль у формуванні умов для виникнення судомних нападів. Його інтенсивність є критичною в гострому періоді, коли ризик розвитку ранніх симптоматичних нападів найвищий.

Глутаматна ексайтотоксичність.

Відомо, що ішемічне ураження мозкової тканини й гіпоксія, які виникають після інсульту, супроводжуються надмірним вивільненням глутамату, що, у свою чергу, спричиняє гіперактивацію постсинаптичних глутаматних рецепторів. Це призводить до підвищення нейрональної збудливості, що формує стан підвищеної подразливості мозкової тканини і сприяє розвитку епілептичних нападів у пацієнтів [25, 37].

Крім того, після перенесеного інсульту знижується рівень мРНК і білка субодиниці $\alpha 1$ -рецептора ГАМК, а також порушується транспортування цих рецепторів до клітинної мембрани. Унаслідок цього послаблюється гальмівний постсинаптичний потенціал, знижуючи судомний поріг і підвищуючи ймовірність розвитку епілептичних нападів [15, 25, 31].

Дисфункція гематоенцефалічного бар'єра.

Останні наукові дослідження підтверджують, що дисфункція гематоенцефалічного бар'єра є одним із ключових механізмів формування епілептогенних вогнищ, що робить його важливою ланкою в патогенезі постінсультної епілепсії [15, 22, 25, 21].

ГЕБ є ключовим захисним механізмом центральної нервової системи, що відмежовує плазму крові від клітин мозку та спинномозкової рідини. Він формується завдяки щільним міжендотеліальним з'єднанням церебральних капілярів, а також підтримується гліальними клітинами й судинним сплетінням. Його основна функція полягає в регулюванні проникності різних речовин до мозкової тканини. Однак під час ішемічного інсульту цілісність ГЕБ порушується, що сприяє проникненню компонентів крові у мозкову тканину, погіршуючи функцію нейронів [15, 23, 25, 31].

Ішемічне ураження мозку може спричинити розвиток пізнього вазогенного набряку, який безпосередньо пов'язаний із пошкодженням ГЕБ. Унаслідок цього в позасудинний простір надходить значна кількість рідини з кровоносного русла, що створює умови для проникнення білків плазми, зокрема альбуміну. Дослідження на мишачій моделі фототромботичного кортикального інсульту виявило накопичення альбуміну в корі головного мозку, гіпокампі й деяких кортикальних зонах, прилеглих до інфарктного осередку. Позаклітинний альбумін активує сигнальні шляхи

трансформувального фактору росту β (TGF β) в астроцитах, що призводить до змін у їхній експресії генів, зниження активності калієвих (KIR4.1) і водних каналів, що, у свою чергу, погіршує поглинання астроцитами іонів калію та глутамату. Підвищення позаклітинних концентрацій цих речовин спричиняє ексайтотоксичність нейронів і провокує розвиток епілептичних нападів [15, 22, 25, 31].

Крім того, після інсульту до процесу ушкодження ГЕБ залучаються запальні медіатори, які підвищують його проникність. Серинові протеази, такі як плазмін і тромбін, здатні проникати в мозкову тканину й активувати рецептори, активовані протеазою (PAR). Це, у свою чергу, сприяє підвищенню експресії та активації N-метил-D-аспартатних рецепторів (NMDAR), що посилює глутамат-опосередковану ексайтотоксичність. Дослідження на мишах із пілокарпін-індукованим епілептичним статусом виявило значне зростання рівня тромбіну в зоні CA1 гіпокампу, що спричиняло надмірну активацію NMDAR, підвищену нейрональну збудливість і розвиток судом [7, 17, 25, 28].

Хоча підвищена експресія NMDAR може сприяти нейропластичності й формуванню нових синаптичних зв'язків, після інсульту надмірна активація PAR1 і NMDAR запускає патологічну синаптичну реконструкцію. Це призводить до дестабілізації нейронних мереж, порушення функції мозку та підвищення ризику судомних нападів [7, 17, 25].

Проспективне дослідження за участі 28 пацієнтів віком від 38 до 90 років, які мали пізній дебют епілепсії після кортикального інсульту, показало, що у 85,7% хворих з епілептичними нападами виявлено порушення ГЕБ у зоні інсульту протягом 72 годин після першого нападу. Для порівняння: серед пацієнтів, які перенесли інсульт, але не мали епілепсії, подібні зміни спостерігалися лише у 28,6% випадків. Інші дослідження підтверджують, що на ранніх стадіях ішемічного інсульту спостерігається зниження рівня ГАМК та активності ГАМК-ергічних нейронів, що, у свою чергу, сприяє активації N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA) і підвищенню рівня оксиду азоту (NO) [25].

Нейрозапалення й нейротоксичність.

Важливу роль у регуляції нейрональної збудливості відіграють К-канали М-типу, які забезпечують стабілізацію мембранного потенціалу спокою та впливають на підпорогову збудливість гальмівних нейронів. Підвищений рівень NO може блокувати ці канали, що призводить до підвищення нейрональної збудливості центральної нервової системи й індукує розвиток епілептичних нападів [20; 37].

На ранніх стадіях ішемічного інсульту вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркова залоза активується у відповідь на стрес, що значно підвищує рівень кортизолу в крові. Кортизол є нейротоксичним,

його підвищення може посилити гіпоксичне пошкодження нейронів та астроцитів, а також вплинути на метаболізм глюкози в мозку, тим самим викликаючи епілептичні напади. Також існують дані, що після гострого ішемічного інсульту високий рівень кортизолу в сироватці крові також може зменшувати загальну кількість нервових клітин у гіпокампі й перешкоджати нейрогенезу гранульозних клітин у дорослих щурів, що викликає зміни в структурі скроневої частки і, як результат, призводить до повторних епілептичних нападів [25].

Дисфункція астроцитів.

Дослідження на тваринах виявили, що каскади запалення, активовані інсультом, сприяють епілептогенезу. Активовані астроцити й мікрогліальні клітини та пов'язане з ними вивільнення запальних цитокінів (наприклад, інтерлейкіну 1 β і білка високої мобільності групи В1) посилюють порушення ГЕБ, що, у свою чергу, вивільняє альбумін та активує шлях трансформувального фактору росту- β , тим самим ініціюючи порочне коло [13, 14, 25, 38].

Через 2 тижні після інсульту ушкодження центральної нервової системи може бути зумовлене поступовим формуванням гліального рубця, який утворюється внаслідок реактивного розростання астроцитів і може сприяти розвитку набуті епілепсії. Утворення астроцитарного рубця порушує фізіологічну функцію астроцитів, змінюючи активність нейронних мереж і підвищуючи ризик виникнення пізніх епілептичних нападів [13, 14, 25, 38].

Результати досліджень свідчать, що після гострого інсульту астроцити, що розташовані віддалено від зони ушкодження, формують подовжені гіпертрофовані відростки, які спрямовуються до осередку ураження. Водночас астроцити, локалізовані безпосередньо в зоні інсульту, мають радіально розташовані відростки, що накладаються один на одного, формуючи гліальні рубці. Особливості утворення таких рубців варіюють залежно від локалізації інсульту [13, 14, 25, 38].

Морфологічні зміни астроцитів після інсульту розвиваються поступово. Попри те що гіпертрофовані астроцити можуть повертатися до нормального фенотипу, астроцити, які беруть участь у формуванні рубців, зберігають стійку експресію гліального фібронектину навіть після усунення тригерних факторів гострої фази, що призводить до незворотних морфологічних змін [13, 14, 25, 38].

Також підтверджено, що астроцити можуть вивільняти глутамат через канали Swell1 (LRRC8A) – це критичний канал для клітинної осморегуляції. У моделях мишей із нокаутом гена цього каналу спостерігалось зниження секреції глутамату, що супроводжувалося зменшенням нейрональної збудливості. Після інсульту збільшення кількості астроцитів сприяє значному підвищенню секреції

глутамату через канал Swell1, що чинить ексайтотоксичну дію на нейрони й індукує судомну активність. Крім того, дослідження демонструють, що підвищена кількість астроцитів є характерною ознакою пізніх епілептичних нападів після інсульту [14].

Таким чином, астроцити зазнають морфологічних змін під час активації за різних патологічних станів центральної нервової системи. Реактивні астроцити можуть бути потенційними факторами, що сприяють гіперзбудливості нейронів і підвищенню ризику судом. У таких клітинах відбуваються зміни білкової експресії та порушується фізіологічна функція, що зумовлює розлади глутаматного гомеостазу й надмірне накопичення цього збудливого нейромедіатора. Водночас реактивні астроцити втрачають здатність до ефективного поглинання іонів калію та знижують синтез гальмівного нейромедіатора ГАМК. Сукупний ефект підвищеного рівня глутамату і зменшення ГАМК сприяє підвищенню збудливості нейронів і зниженню судомного порогу, що підвищує схильність до епілептичних нападів [18, 25, 34].

Крім того, реактивні астроцити зазнають змін у складі позаклітинного матриксу, що впливає на синаптичну функцію та нейрональний метаболізм, тим самим потенціюючи розвиток епілептичних нападів. Однак, попри значний прогрес у вивченні цього питання, дослідження патогенетичних механізмів розвитку епілептичних нападів тривають. Дедалі більше досліджень продовжують шукати нові фактори, що сприяють епілептогенезу, з метою розроблення більш ефективних методів профілактики й лікування [24, 26, 37].

Молекулярні маркери епілептогенезу.

В. Rijet і співавтори вивчали роль матричної металопротеїнази-9 (MMP-9) у розвитку епілепсії після ішемічного інсульту в мишей. MMP-9 є ферментом, який розщеплює компоненти позаклітинного матриксу, впливаючи на ремоделювання тканин і запальні процеси. Під час дослідження виявлено, що підвищена активність MMP-9 після ішемічного інсульту сприяє розвитку епілепсії в мишей. Зокрема, підвищення рівня MMP-9 призводить до порушення цілісності ГЕБ, що дає змогу проникати запальним клітинам і молекулам у мозкову тканину, спричиняючи нейрозапалення, як результат, підвищувати збудливість нейронів і сприяти розвитку епілептичних нападів [19].

У дослідженні, що вивчало зв'язок між біомаркерами крові й ранніми судомними нападами після інсульту, проаналізовано дані 1115 пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом, із яких 3,9% перенесли ранні напади (протягом 7 днів після інсульту). Дослідники вивчали рівні TNF-R1 (Tumor Necrosis Factor Receptor 1), що є рецептор фактора некрозу пухлини 1 і бере участь у регуляції запальних

процесів та апоптозу. Він відіграє ключову роль у нейрозапальних реакціях після інсульту. Також визначено NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) – молекулу адгезії нейронних клітин, яка бере участь у нейропластичності. Установлено, що низькі рівні TNF-R1 і високі рівні NCAM асоціювалися з більшою ймовірністю розвитку епілептичних нападів. Ці маркери можуть бути використані для прогнозування ризику виникнення епілептичних нападів у пацієнтів з гострим періодом інсульту [38].

Патогенетичну роль нейротрофічних факторів.

Нейротрофіни – це сімейство розчинних молекул, що відіграють ключову роль у рості, диференціації та пластичності нервових клітин. Вони діють через два типи рецепторів: тирозинкіназні Trk-рецептори та p75NTR. У нормі нейротрофіни продукуються нейронами, але в разі патологій ЦНС їх виробляють також клітини крові та імунної системи. Найвідомішим представником є BDNF (мозковий нейротрофічний фактор). У ЦНС зрілий BDNF регулює синаптичну пластичність, ріст нейронів, дендритне розгалуження, а також гальмівну й збуджувальну нейротрансмісію. Натомість його попередник, proBDNF, активує апоптоз. У здорових людей BDNF виявляється в сироватці крові, переважно в тромбоцитах. Жінки мають вищі рівні BDNF, але з віком він поступово знижується в обох статях [10, 12, 37].

Зміни рівнів мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у сироватці крові були зафіксовані при епілепсії, а також за умов різних нейродегенеративних і психічних розладів, зокрема при хворобі Альцгеймера та шизофренії [10]. У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом низькі концентрації BDNF асоціювалися з вищими балами за шкалою NIHSS, більшим об'ємом ішемічного ураження та несприятливими довгостроковими функціональними наслідками [12].

Дефіцит BDNF в гострому періоді інсульту може створити умови для патологічної перебудови нейрональних мереж, гіперзбудливості та формування вогнищ вторинної епілептичної активності [12].

У багатьох експериментальних моделях показано, що підвищення BDNF у певних ділянках мозку після ішемічного ураження може одночасно сприяти нейрогенезу та посилювати ризик гіперзбудливості, особливо за умов порушення гальмівної передачі [30].

На основі отриманих даних можна припустити, що зміни рівня BDNF у гострому періоді ішемічного інсульту можуть мати патогенетичне значення не лише для нейровідновлення, а й для формування епілептичного фенотипу, особливо у пацієнтів із тяжким ураженням мозку, порушенням гематоенцефалічного бар'єра та супутнім запальним

компонентом. Це створює передумови для подальших досліджень, які б конкретно вивчали роль BDNF як маркера або модифікатора ризику постінсультних епілептичних нападів.

Зміни церебральної гемодинаміки.

Місцеві зміни церебральної гемодинаміки можуть відігравати значну роль у формуванні судомних пароксизмів [5]. Дослідження локального мозкового кровообігу в пацієнтів зі стійкими поведінковими змінами після епілептичних нападів продемонструвало достовірне збільшення локального мозкового кровоплину й об'єму в дев'яти хворих із неконвульсивними безперервними нападами порівняно з десятима пацієнтами, які перебували в постіктальному стані [21, 25, 33].

В іншому дослідженні встановлено, що 78,9% пацієнтів із постінсультною епілепсією мали регіонарну кортикальну гіперперфузію на початкових етапах, що супроводжувалося значним підвищенням рівня місцевого церебрального кровоплину (rCBF) як в уражених, так і в неуразжених кортикальних зонах. Комп'ютерна томографія церебральної перфузії, проведена на 90-й день спостереження, засвідчила зниження інтенсивності високоперфузійних зон і нормалізацію значень rCBF у восьми з дев'яти пацієнтів. Ці результати дають змогу припустити, що зміни місцевої церебральної перфузії можуть бути одним із механізмів розвитку епілептичних нападів [31, 32].

Ще одне дослідження виявило, що частота епілептичних нападів після тромболітичної терапії становить від 4% до 15%, при цьому ранні напади трапляються у 2,5–5% випадків, а пізні – в 1,5–11,3% пацієнтів. Ці показники є вищими порівняно з частотою постінсультної епілепсії у хворих, які не отримували тромболізу. Крім того, епілептичні напади, що виникають під час або після проведення тромболізу, можуть свідчити про успішну реперфузію, що вказує на зв'язок між місцевими гемодинамічними змінами, спричиненими реперфузійною терапією, і ризиком розвитку епілептичних нападів [32].

Генетичний фактор.

Приблизно 30% усіх епілептичних синдромів мають спадкову природу, а з епілепсією пов'язано понад 500 генетичних локусів, ідентифікованих у людей і мишей. Деякі дослідження розглядають зв'язок між генетичною схильністю й постінсультною епілепсією (ПСЕ). Зокрема, встановлено, що поліморфізм алеля rs671, який кодує мітохондріальну ацетальдегіддегідрогеназу 2 (ALDH2), асоціюється з підвищеним ризиком пізніх епілептичних нападів після інсульту. Носії цього алеля мають вищий рівень 4-гідрокси-2-нонаналю (4-HNE) – маркера окисного стресу, підвищена концентрація якого виявлена у тваринних моделях ішемічного інсульту й у пацієнтів з ПСЕ. Оскільки

ALDH2 бере участь у метаболізмі 4-HNE та нейтралізації токсичних альдегідів, його недостатня активність може сприяти загибелі нейронів і розвитку епілепсії [21, 33].

Роль окисного стресу в патогенезі епілепсії підтверджується також іншими дослідженнями. Установлено, що функціональний поліморфізм CD40 впливає на схильність до ПСЕ: у пацієнтів з пізніми епілептичними нападами після інсульту спостерігався підвищений рівень експресії CD40 в мононуклеарах периферичної крові та вищий рівень sCD40L у плазмі, особливо в носіїв Т-алеля. Це свідчить про можливу роль запалення в епілептогенезі після інсульту [15, 21, 33].

Окрім того, у дослідженні поліморфізму TRPM6 (rs2274924) виявлено три варіанти генотипу: TT, CT і CC. Генотип CC значно частіше зустрічався серед пацієнтів із ПСЕ, а носії алеля C rs2274924 мали знижений рівень магнію в сироватці крові. Дефіцит Mg^{2+} порушує іонний баланс, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} , що сприяє нейрональній гіперзбудливості й підвищує ризик судом. Таким чином, генетичні фактори, зокрема поліморфізми ALDH2, CD40 і TRPM6, а також низький рівень магнію, можуть слугувати предикторами розвитку постінсультної епілепсії [16].

Усі вищезазначені патогенетичні механізми постінсультної епілепсії тісно переплітаються, утворюючи складний ланцюг реакцій, що визначає перебіг ішемічного інсульту (рис. 1.).

Розвиток гострої ішемії запускає каскад порушень – від розладу клітинного обміну до запальних реакцій, які ще більше поглиблюють ушкодження мозку. Надлишкове збудження нейронів і надходження кальцію посилюють руйнування клітин на тлі порушення мікроциркуляції, спричиняючи розвиток епілептичних нападів. Генетична схильність також відіграє важливу роль у виникненні епілептичних нападів на тлі інсульту. Варіації в генах, що регулюють функцію судин, антиоксидантний захист і запальну відповідь, можуть визначати, наскільки вираженими будуть механізми ексайтотоксичності, окислювального стресу й порушення гематоенцефалічного бар'єру.

Обмеження дослідження. Обмеження цього огляду літератури полягає в тому, що його основна увага приділяється розумінню сучасних патофізіологічних механізмів розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту. Попри значний прогрес у вивченні патогенезу постінсультної епілепсії, існує низка обмежень у проведених дослідженнях. Багато експериментальних моделей проводяться лише на тваринних моделях, що може не завжди повністю відображати патофізіологічні процеси в людини. Обмеженість клінічних досліджень і невеликий розмір вибірок можуть

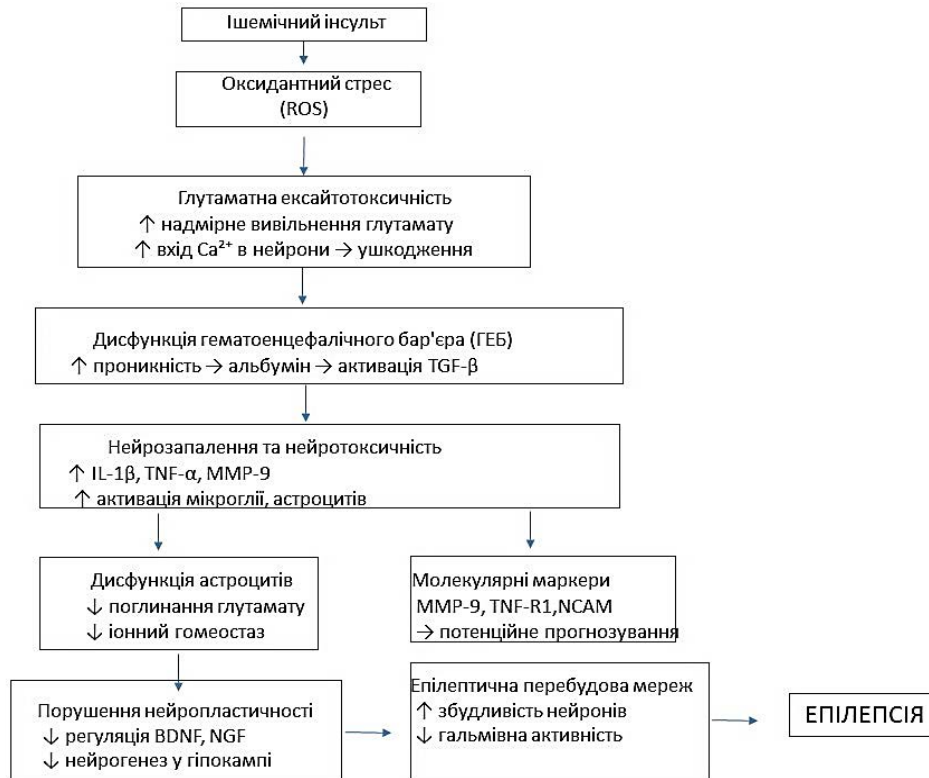


Рис. 1. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів епілептогенезу у гострому періоді ішемічного інсульту

впливати на точність отриманих висновків. Також варто враховувати варіабельність методів діагностики й різні критерії визначення епілептичних нападів, що ускладнює стандартизацію результатів. Необхідні подальші дослідження, які б конкретно вивчали роль BDNF як маркера або модифікатора ризику постінсультних епілептичних нападів.

Висновки. Постінсультна епілепсія є серйозним ускладненням ішемічного інсульту, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів і результати їх відновлення. Аналіз сучасних досліджень виявив, що патогенетичні механізми розвитку епілепсії після ішемічного інсульту включають глутаматну ексайтотоксичність, порушення роботи ГАМК-ергічної системи, нейрозапалення, дисфункцію гематоенцефалічного бар'єра й астроцитів.

Ранні епілептичні напади зазвичай пов'язані з гострими метаболічними змінами, не завжди призводять до хронізації процесу, тоді як пізні напади свідчать про глибші структурні зміни в мозку й мають вищий ризик персистенції. Порушення гематоенцефалічного бар'єра сприяє проникненню запальних медіаторів, що додатково посилює епілептогенез, а накопичення альбуміну в позаклітинному просторі активує патогенетичні механізми, що зумовлюють підвищення нейрональної збудливості.

Крім того, важливу роль у розвитку епілепсії після інсульту відіграє порушення функціонування іонних каналів, зокрема калієвих K-каналів М-типу, що сприяє зниженню порогу збудливості нейронів. Надмірна активація NMDA-рецепторів, що супроводжується збільшеним викидом оксиду азоту, також є причиною розвитку епілептичної активності.

Генетична схильність може підвищувати ризик розвитку епілепсії в пацієнтів з гострим періодом ішемічного інсульту через кілька механізмів: зміни в генах, що регулюють нейронну збудливість, судинний тонус і запальні процеси, а також епігенетичні фактори. Крім того, спадкова схильність до епілепсії підсилює ймовірність її виникнення після інсульту.

Необхідно проведення подальших досліджень не тільки ролі нейрозапалення, змін у функціонуванні нейротрансмітерних систем, іонних каналів і порушень гематоенцефалічного бар'єра, а й застосування сучасних молекулярно-біологічних методів, а саме генетичного тестування (секвенування нового покоління, CRISPR-редагування геному, однопозначний РНК-секвенсинг і просторове транскриптомне профілювання), а також концентрації BDNF як маркера виникнення епілепсії, що дасть змогу глибше зрозуміти механізми розвитку постінсультної епілепсії.

Розуміння цих патогенетичних механізмів є важливим для розроблення ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій. Подальші дослідження в цій галузі допоможуть

удосконалити підходи до лікування постінсультної епілепсії, зменшити ризики розвитку нападів і покращити якість життя пацієнтів після інсульту.

Література:

1. Коробка О. Сучасні аспекти діагностування та лікування постінсультної епілепсії. *Інсульт*. 2024. № 1. URL: <https://health-ua.com/neurology/insult/76604-suchasn-aspekti-dagnostuvannya-talkuvannya-postinsultno-eleps>. (дата звернення: 17.03.2025).
2. Купко Н. Інсульт: шляхи подолання проблеми світового масштабу. *Інсульт*. 2020. № 1 (52). URL: <https://health-ua.com/article/46144-nsult-shlyahi-podolannya-problemi-svtovogo-masshtabu>. (дата звернення: 17.03.2025).
3. Мар'єнко Л. Б., Мар'єнко К. М. Пізня епілепсія: особливості діагностики та лікування. *Ukrainian Medical Journal*. 2021. Т. 141. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.141.199992> (дата звернення: 17.03.2025).
4. Мар'єнко Л. Особливості постінсультної епілепсії та потенційні методи терапії. *Здоров'я України*. 2021. Спецвипуск «Інсульт». С. 2–4.
5. Цьома Є. І., Студеньак Т. О., Смолянка В. І., Боровик О. І., Цяпець С. В. Судомний напад у дебюті як ізолюваний предиктор незадовільного результату після спонтанного субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*. 2018. № 4 (98). С. 47–54. DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139425.
6. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review / M. Mauritz et al. *Epileptic Disorders*. 2022. Vol. 24. № 1. P. 26–49. URL: <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376> (date of access: 17.03.2025).
7. Altman K., Shavit-Stein E., Maggio N. Post Stroke Seizures and Epilepsy: From Proteases to Maladaptive Plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. Vol. 13. URL: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00397> (date of access: 17.03.2025).
8. Association of Mortality and Risk of Epilepsy With Type of Acute Symptomatic Seizure After Ischemic Stroke and an Updated Prognostic Model / L. Sinka et al. *JAMA Neurology*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0611> (date of access: 16.03.2025).
9. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2019. Vol. 54. Suppl. 2. P. 185–191. URL: <https://doi.org/10.1159/000503831> (date of access: 17.03.2025).
10. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Epigenomic Modifications and Brain-Related Phenotypes in Humans: A Systematic Review / A. Treble-Barna et al. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023. P. 105078. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105078> (date of access: 16.04.2025).
11. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 20. P. 7777. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21207777> (date of access: 16.04.2025).
12. Edelmann E., Leßmann V., Brigadski T. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 76. P. 610–627. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.043> (date of access: 16.04.2025).
13. Epilepsy in older people / A. Sen et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10225. P. 735–748. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33064-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33064-8) (date of access: 17.03.2025).
14. Glutamate-Releasing SWELL1 Channel in Astrocytes Modulates Synaptic Transmission and Promotes Brain Damage in Stroke / J. Yang et al. *Neuron*. 2019. Vol. 102. № 4. P. 813–827.e6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.029> (date of access: 17.03.2025).
15. Incidence and risk factors of post-stroke seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis / A. Nandan et al. *Journal of International Medical Research*. 2023. Vol. 51. № 11. URL: <https://doi.org/10.1177/03000605231213231> (date of access: 17.03.2025).
16. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism / C.-Y. Fu et al. *Neurological Research*. 2019. Vol. 41. № 4. P. 378–383. URL: <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1568755> (date of access: 17.03.2025).
17. Inhibition of protease-activated receptor 1 ameliorates behavioral deficits and restores hippocampal synaptic plasticity in a rat model of status epilepticus / M. Semenikhina et al. *Neuroscience Letters*. 2019. Vol. 692. P. 64–68. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.058> (date of access: 17.03.2025).
18. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. K. Riney et al. *Epilepsia*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1111/epi.17240> (date of access: 17.03.2025).
19. Matrix Metalloproteinase-9 Contributes to Epilepsy Development after Ischemic Stroke in Mice / B. Pijet et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. № 2. P. 896. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25020896> (date of access: 17.03.2025).
20. Modeling poststroke epilepsy and preclinical development of drugs for poststroke epilepsy / A. Leo et al. *Epilepsy & Behavior*. 2020. Vol. 104. P. 106472. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106472> (date of access: 17.03.2025).
21. Myers K.A. Genetic Epilepsy Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022. Vol. 28. № 2. P. 339–362. URL: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001077> (date of access: 17.03.2025).
22. Myint P.K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate Medical Journal*. 2006. Vol. 82. № 971. P. 568–572. URL: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.041426> (date of access: 17.03.2025).
23. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases / J.P. Zöllner et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. № 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60628-9> (date of access: 17.03.2025).

24. Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Poststroke Epilepsy / T. Tanaka et al. *Neurology*. 2024. Vol. 102. № 11. URL: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000209450> (date of access: 17.03.2025).
25. Pathogenesis of seizures and epilepsy after stroke / J. Chen et al. *Acta Epileptologica*. 2022. Vol. 4. № 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00068-8> (date of access: 17.03.2025).
26. Post-Stroke Epilepsy: from clinical predictors to possible mechanisms / S. Freiman et al. *Epilepsy Research*. 2023. P. 107282. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107282> (date of access: 17.03.2025).
27. Preclinical Examination of Early-Onset Thalamic-Cortical Seizures after Hemispheric Stroke / P. García-Peña et al. *Epilepsia*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1111/epi.17675> (date of access: 17.03.2025).
28. Pryima M., Studeniak T. Typical course of hippocampal sclerosis. Literature review. *International neurological journal*. 2024. T. 20, № 4. C. 167–175. DOI: 10.22141/2224-0713.20.4.2024.1078.
29. Pulyk O., Hyryavets M., Studeniak T. Poststroke fatigue and motor recovery after ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. T. 75, № 5, pt 2. C. 1328–1330. DOI: 10.36740/WLek202205218.
30. Relationship between plasma brain-derived neurotrophic factor levels and neurological disorders: an investigation using Mendelian randomisation / W. Wang et al. *Heliyon*. 2024. P. e30415. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30415> (date of access: 16.04.2025).
31. Revascularization Therapies for Ischemic Stroke and Association With Risk of Epilepsy: A Danish Nationwide Register-Based Study / M.Q.B. Ebbesen et al. *Journal of the American Heart Association*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.124.034279> (date of access: 17.03.2025).
32. Risk Factors for Epilepsy After Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Cohort Study / R. Brondani et al. *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01256> (date of access: 17.03.2025).
33. Ruggiero S.M., Xian J., Helbig I. The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? *Current Opinion in Neurology*. 2023. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001141> (date of access: 17.03.2025).
34. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management / M. Galovic et al. *Drugs & Aging*. 2021. Vol. 38. № 4. P. 285–299. URL: <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7> (date of access: 17.03.2025).
35. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Karantali et al. *Medicina*. 2021. Vol. 57, no. 3. P. 297. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina57030297> (date of access: 16.04.2025).
36. Šmigelskytė A., Gelžinienė G., Jurkevičienė G. Early Epileptic Seizures after Ischemic Stroke: Their Association with Stroke Risk Factors and Stroke Characteristics. *Medicina*. 2023. Vol. 59. № 8. P. 1433. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina59081433> (date of access: 17.03.2025).
37. The Common Pathways of Epileptogenesis in Patients With Epilepsy Post-Brain Injury: Findings From a Systematic Review and Meta-analysis / S. Misra et al. *Neurology*. 2023. P. 10.1212/WNL.00000000000207749. URL: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000207749> (date of access: 17.03.2025).
38. Wall J., Knight J., Emsley H.C.A. Late-onset epilepsy predicts stroke: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2020. P. 107634. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107634> (date of access: 17.03.2025).