

На правах рукописи

ДАНИЛОВА
ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ И ЭПИЛЕПСИЯ

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Казань
2016

Работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Хасанова Дина Рустемовна

Официальные оппоненты: Гузева Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой нервных болезней
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Вознюк Игорь Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной и учебной
работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт Скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе»

Власов Павел Николаевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нervных болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им
А.И. Евдокимова»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им.
академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «11» «октября» 2016 г. в _____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный
федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава РФ (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. За последние годы во всех странах отмечается существенный рост заболеваемости эпилепсией у лиц старших возрастных групп. Одной из наиболее частых причин развития эпилептических припадков являются цереброваскулярные заболевания (Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Кадыков А.С. и др., 2001; Гехт А.Б., 2005; Карлов В.А., 2010; Burneo J. G., Fangb J., Saposnik G., 2010; Baig S., Sallam K., Al Ibrahim I. et al., 2011; Pitkanen A., Roivainen R., Lukasiuk K., 2016). Одним из ведущих факторов риска развития эпилептических припадков у взрослых является ишемия головного мозга (Adelow C., Andersson T., Ahlbom A., 2011). Этот факт послужил мотивацией к более подробному исследованию клинических особенностей, функциональных и нейровизуализационных характеристик головного мозга у больных ишемической болезнью мозга с развитием эпилептических припадков.

Степень разработанности темы исследования

Ишемический инсульт составляет около 80% от всех инсультов. Очень часто пациенты старшей возрастной группы страдают хронической ишемией головного мозга.

Несмотря на определенные результаты проводимых исследований, на сегодняшний день нет однозначных данных о факторах риска развития эпилепсии в условиях церебральной ишемии, о клинических особенностях эпилепсии при поражении разных церебральных сосудистых бассейнов, противоречивы сведения об особенностях и локализации очагов ишемии у больных с эпилептическими приступами.

Развитие сосудистых заболеваний мозга тесно связано с цереброваскулярной реактивностью и адаптивностью организма в целом и сосудистой системы мозга в частности. Многие исследователи подчеркивают, что изучение реактивности сосудов мозга является одним из основных путей выяснения адаптивных и компенсаторных возможностей сосудистой системы головного мозга (Верещагин Н.В., 2003; Москаленко Ю.Е., Хилько В.А., 2007; Eastwood J.D., Lev M.H., Provenzale J.M., 2003). В тоже время, в научных публикациях имеются немногочисленные данные по изучению церебральной гемодинамики при постинсультной эпилепсии.

Возможности современной инструментальной диагностики позволяют расширить наши знания о наиболее значимых факторах развития эпилептических припадков у больных с цереброваскулярной патологией для создания основ прогнозирования развития сосудистой эпилепсии и её лечения. В связи с этим

представляется перспективной разработка системного клинико-анатомо-функционального подхода с обязательной оценкой состояния цереброваскулярной реактивности у больных с развитием эпилептических припадков на фоне острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Учитывая высокий удельный вес острой и хронической ишемии головного мозга при сосудистой патологии, недостаточную изученность проблемы эпилепсии в условиях ишемии головного мозга, а также для стандартизации изучаемой когорты пациентов было принято решение о включении в исследование пациентов, страдающих острой и хронической ишемией головного мозга.

Цель исследования

на основе мультимодального клинического, нейровизуализационного и нейрофизиологического анализа разработать патогенетический подход к оценке особенностей развития эпилепсии при острой и хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности развития эпилепсии при острой и хронической ишемии головного мозга.
2. Определить нейровизуализационные паттерны при острой ишемии головного мозга с развитием эпилепсии.
3. Уточнить нейровизуализационные характеристики при хронической ишемии головного мозга с развитием эпилепсии.
4. Оценить с помощью дуплексного сканирования состояние магистральных сосудов головы при острой и хронической ишемии головного мозга с развитием эпилепсии.
5. Исследовать цереброваскулярную реактивность у больных с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов.
6. Установить клинические, нейровизуализационные, функциональные и гемодинамические факторы риска развития эпилепсии у больных с ишемией головного мозга для оптимизации принципов ведения пациентов.

Научная новизна

С помощью мультимодального обследования пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга впервые выделены факторы риска развития эпилепсии, позволяющие формировать группы риска.

Впервые у пациентов с ишемическим инсультом с ранними и поздними эпилептическими приступами выявлены типичные области ишемии головного мозга специфичные для каждого полушария большого мозга.

У пациентов с ранними постинсультными эпилептическими приступами установлено, что вектор направленности нейровизуализационного ишемического очага формируется в каудальном направлении.

Впервые обнаружены нейровизуализационные различия в характеристике структуры очагов острой ишемии у пациентов с ранними постинсультными эпилептическими приступами и у пациентов с ишемическим инсультом без развития приступов.

У пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов поражение белого вещества головного мозга более выражено (по визуальным шкалам Fazekas и ARWMC) с достоверно более частой его теменно-затылочной локализацией по сравнению с пациентами с хронической ишемией головного мозга без приступов.

Впервые установлено, что в реализации эпилептических приступов у больных с острой и хронической ишемией головного мозга имеет особое значение снижение цереброваскулярной реактивности в системе задней циркуляции.

У больных с ишемическим инсультом установлена достоверная ассоциативность припадков-предвестников со стенозами магистральных артерий головного мозга более 70%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана связь между ишемией определенных структур головного мозга, нарушением цереброваскулярной реактивности и развитием эпилептических приступов у больных с острой и хронической ишемией головного мозга.

Мультимодальное обследование больных с острой и хронической ишемией головного мозга, включающее клинико-неврологическое, электроэнцефалографическое и нейровизуализационное обследование, а также изучение церебральной гемодинамики с оценкой состояния цереброваскулярной реактивности, позволяет выявить наиболее значимые факторы риска развития эпилепсии и выделить пациентов группы риска развития эпилепсии, у которых следует внимательно анализировать любые пароксизмальные состояния, а также проводить динамический электроэнцефалографический контроль.

Выявленные факторы риска развития эпилепсии у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга должны учитываться при назначении препаратов с метаболическим активирующим эффектом. Установленные факторы риска развития эпилептических приступов должны служить обоснованием как для исключения из терапии вазоактивных препаратов с эффектом обкрадывания, так и

для создания предпосылок формирования стратегии лечения с учетом перфузионного резерва.

Выявленный повышенный риск генерализации эпилептических приступов у пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне, а также при наличии у больных, перенесших инсульт с развитием эпилептических приступов, стенозирования артерий левого каротидного бассейна более 50%, должен быть принят во внимание при назначении терапии.

Эпилептические приступы у пациентов с хронической ишемией головного мозга с верифицированными стенозами магистральных артерий головного мозга более 70%, следует рассматривать как фактор риска развития инсульта и как дополнительное показание к проведению первичной профилактики, включая каротидную эндартерэктомию.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование основывается на принципе комплексного методологического подхода к изучению неврологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических показателей у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков и без приступов. Применялись общенаучный метод (сравнительно-сопоставительный), а также частно-научные методы (клинический, инструментальный, статистический). Объект исследования – пациенты с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков (265 человек) и без приступов (203 человека), больные с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков (174 человека) и без приступов (130 пациентов). Предмет исследования – клинические проявления, нейровизуализационные изменения вещества головного мозга, электроэнцефалографические и гемодинамические показатели пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга.

Эпилепсия и эпилептические припадки диагностировались согласно определению Международной противозептической лиги (МПЭЛ) (Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al., 2014). Классификация эпилептических приступов осуществлялась согласно опубликованной в 2010 году комиссией по классификации и терминологии МПЭЛ классификации припадков (А.Т. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie et. al., 2010). Однако, поскольку эксперты МПЭЛ допускают в ряде ситуаций более подробное описание фокальных приступов, для детализации клинических характеристик фокальных приступов использовалась терминология международной классификации эпилептических припадков 1981 года.

По времени развития эпилептических приступов по отношению к инсульту (согласно классификации G. Barolin и E. Sherzer (1962)) выделяли припадки-предвестники (приступы, развивавшиеся до клинической манифестации инсульта на фоне хронической ишемии головного мозга), ранние припадки (появлявшиеся в первую неделю инсульта и являвшиеся в течение этого периода острыми симптоматическими приступами (Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al., 2010)) и поздние приступы (развивавшиеся после 7 дней инсульта).

Перспективное когортное контролируемое исследование, включающее два субанализа с дизайном «случай-контроль», проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Патогенетический подход к особенностям развития эпилепсии позволил выделить нейровизуализационные паттерны ишемических изменений головного мозга, уточнить роль просвета магистральных артерий головы и цереброваскулярной реактивности, расширить диагностические возможности и оптимизировать тактику ведения больных с церебральной ишемией.
2. Типы эпилептических приступов зависят от характера церебральной ишемии, времени их манифестации по отношению к инсульту, пораженного сосудистого бассейна.
3. Установлены основные факторы риска развития эпилепсии у пациентов с острой и хронической церебральной ишемией: корковая локализация очагов ишемии; динамика нейровизуализационного формирования очага ишемии в каудальном направлении; левосторонний очаг патологической активности на электроэнцефалограмме; сниженная цереброваскулярная реактивность в системе задней циркуляции.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде неврологов (Ярославль, 2006), на II Российском Международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Санкт-Петербург, 2007), на 12 конгрессе европейского общества неврологов (Мадрид, 2008), на I Национальном конгрессе Кардионеврология (Москва, 2008), на V Съезде нейрохирургов России (Уфа, 2009), на конференции «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009), на Республиканской научно-практической конференции с участием Поволжского региона «Ишемический инсульт. Современные принципы лечения» (Казань, 2009), на Всероссийской конференции с международным участием «Эпилепсия в медицине XXI века» (Казань, 2009), на 14th Congress of the European federation of neurological societies

(Женева, 2010), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Ярославль, 2010), на 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS (Будапешт, 2011), на X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), на 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS (Стокгольм, 2012), на Республиканской научно-практической конференции «Жизнь после инсульта» (Казань, 2012), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпилептологии в неврологии и психиатрической практике, посвященная 5-летию создания Республиканского клинико-диагностического эпилептологического центра Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казани, 2014г), на Образовательном цикле «Неотложная нейрохирургия» (Казань, 2014), на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014), на 9th World Stroke Congress «Clinical and neuroimaging features of epileptic seizures in ischemic stroke» (Стамбул, 2014г), на 67 American Academy of Neurology Annual Meeting 2015 (Вашингтон, 2015), на 25 European Stroke Conference (Венеция, 2016), на совместном заседании проблемной предметной комиссии «Неврология, нейрохирургия, психиатрия и реабилитация» и межкафедральной конференции сотрудников кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», кафедры неврологии и реабилитации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».

Личное участие автора в получении результатов

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены объем и методы исследований, выполнены планирование, организация и проведение клинико-неврологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований по всем разделам диссертационной работы на клиническом материале 772 пациентов. Весь материал получен, обобщен, проанализирован и изложен в публикациях диссертантом.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, из них 17 - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в работу неврологического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра, а также

используются в учебном процессе на кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС КГМУ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 261 источников (из них 100 отечественных, 161 иностранных). Работа иллюстрирована 72 рисунками и 36 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было обследовано 772 пациента в возрасте от 31 года до 91 года. В основную группу вошли 265 больных в возрасте от 31 до 89 лет (мужчин – 176, женщин - 89) с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и 174 пациента в возрасте от 44 до 83 лет (мужчин – 80, женщин - 94) с впервые возникшими эпилептическими припадками манифестировавшими на фоне хронической ишемии головного мозга, группу сравнения составили 203 пациента в возрасте от 31 до 91 года (мужчин – 126, женщин - 77) с ишемическим инсультом и 130 больных в возрасте от 39 до 82 лет (мужчин – 43, женщин - 87) с хронической ишемией головного мозга без эпилептических приступов. Пациенты группы сравнения были сопоставимы с больными основной группой по возрасту, клиническим характеристикам и представленности патогенетических подтипов инсульта.

110 (41,5%) пациентов основной и 78 (38,4%) группы сравнения перенесли ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, 121 (45,7%) основной и 90 (44,3%) группы сравнения – в левом каротидном бассейне и у 34 (12,8%) больных основной и 35 (17,3%) группы сравнения был инсульт в вертебро-базилярном бассейне (ВББ).

Представленность пациентов по патогенетическому типу инсульта была следующая: в основной группе атеротромботический подтип инсульта был у 150 (56,6%) пациентов, кардиоэмболический – у 72 (27,2%), лакунарный инсульт перенесли 31 (11,7%) пациент и у 12 (4,5%) больных точную этиологию инсульта на момент обследования не удалось установить. В группу сравнения вошли: 111 (54,7%) пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, 51 (25,1%) – с кардиоэмболическим, 22 (10,8%) – с лакунарным подтипом и 19 (9,4%) больных с инсультом неуточненной этиологии.

Все пациенты с хронической ишемией головного мозга были распределены по группам согласно классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) (Шмидт Е.В., 1976, Левин О.С., 2006, Яхно Н.Н. 2007): 1 стадии в основной группе соответствовали 16 (9,2%) больных, в группе сравнения 19 (14,6%); 2 стадии в основной группе – 147 (84,5%), в группе сравнения – 103 (79,2%) пациентов; 3 стадии в основной группе – 11 (6,3%), в группе сравнения – 8 (6,2%) больных. Таким образом, большую часть в основной группы и группы сравнения составили пациенты с хронической ишемией головного мозга соответствующие 2 стадии дисциркуляторной энцефалопатии.

Критериями исключения были:

- пациенты, у которых эпилептические припадки предшествовали развитию хронической ишемии мозга,
- пациенты с эпилептическими припадками, у которых имелось сочетание острой или хронической ишемии головного мозга с другими актуальными церебральными процессами (опухолью, травматической болезнью головного мозга, нейроинфекцией и др.).

Среди пациентов с ишемическим инсультом по клинической феноменологии у 92 обследованных развивались простые парциальные эпилептические припадки (ППП), у 30 – сложные парциальные (СПП), 20 пациентов страдали генерализованными эпилептическими приступами (ГП), у 81 были вторично-генерализованные приступы (ВГП), из них у 5 развивался эпилептический статус и у 42 пациентов – полиморфные фокальные припадки (ПЛП) (таблица 1). При поступлении в стационар пациентов с ХИМ у 18 больных наблюдались ППП, у 45 – СПП, у 20 – ГП, у 53 были ВГП и у 38 - ПЛП.

Таблица 1. - Типы эпилептических припадков у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

Характер ишемии головного мозга	Типы эпилептических припадков											
	Всего		ППП		СПП		ГП		ВГП		ПЛП	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ишемический инсульт	265	100	92	34,7	30	11,3	20	7,5	81	30,6	42	15,9
Хроническая ишемия головного мозга	174	100	18	10,3	45	25,9	20	11,5	53	30,5	38	21,8
	439	100	110	25,1	75	17,1	40	9,1	134	30,5	80	18,2

Обследование проводилось в условиях неврологического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань) с 2005 года по 2013 год. Диагностика базировалась на анализе клинической картины и результатах комплексного инструментального обследования. Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Для объективизации выраженности неврологических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом проводилась оценка по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) (Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al., 1989) на момент поступления и при выписке пациента из клиники. Для рутинной оценки нейропсихологических функций использовалась шкала MMSE (Mini-mental State Examination) (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975), согласно которой 28-30 баллов при суммарной оценке по шкале соответствовали отсутствию когнитивных нарушений, 24-27 баллов – умеренным когнитивным нарушениям, менее 20 баллов – когнитивным нарушениям, достигающим уровня деменции.

Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии на аппаратах «Signa Horizon» с напряженностью 1 Тесла, и «Signa DHXt» с напряженностью 1,5 Тесла и «HI Speed CT/I» фирмы «General Electric» (США). Для анализа локализации и размера очага инфаркта в головном мозге, а также для определения повреждённого бассейна кровоснабжения была разработана карта головного мозга. В её основу вошли 8 усреднённых аксиальных срезов мозга, каждый из которых был разделён на несколько зон интереса (286 зон) (рисунок 1). Ориентиром анатомических образований на карте послужили данные из анатомического атласа А. L. Rhoton (2007) и публикации по нейровизуализации (Корниенко В.Н., Пронин И.Н., 2012), артериальных сосудистых бассейнов – предложенные карты L. Tatu, Th. Moulin, F. Vuillier (2012).

Наиболее часто повреждаемые области головного мозга для основной группы и группы сравнения выявлялись в результате совмещения очагов ишемии обследованных пациентов. Для оценки степени поражения белого вещества головного мозга использовались визуальные шкалы Fazekas и ARWMC (Age-related white matter changes). Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ), которые записывались с использованием комплексной системы Nicolet (США) на электроэнцефалографе «Voyageur» (США) по общепринятой методике. Транскраниальная доплерография проводилась на аппарате Pioneer 4040 EME Nicolet (США). Экстракраниальное и транскраниальное дуплексное сканирование проводилось на аппаратах фирмы General Electric (США) – Vivid 7, Vivid I, Valison Expert, Phillips HDI. Исследовались артерии каротидного бассейна и вертебробазилярного

бассейна. Кроме того, оценивалась цереброваскулярная реактивность с помощью функциональных нагрузочных проб. Для оценки состояния цереброваскулярной реактивности в каротидном бассейне использовалась проба на гиперкапнию (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2004). Исследование состояния цереброваскулярной реактивности в вертебро-базиллярном бассейне выполнялось при помощи пробы на фотореактивность (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2004).

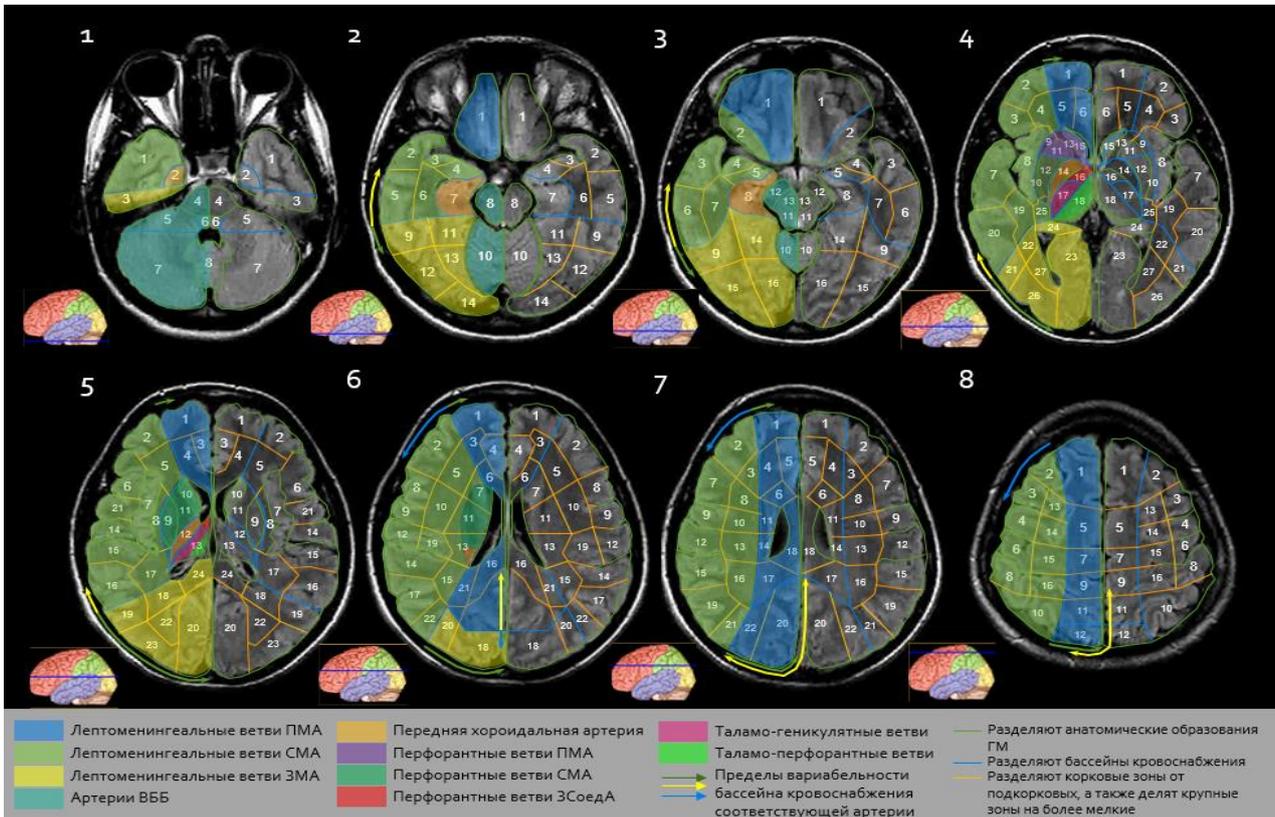


Рисунок 1. – Схема МРТ разделения вещества головного мозга на зоны для проведения анализа локализации и величины очагов ишемического повреждения

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, Microsoft Access, Statistica (v 11.0), R. Использовались метод Пирсона хи-квадрат, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Колмогорова-Смирнова, поправка Бонферрони, точный критерий Фишера (двухсторонний вариант), непараметрический U - критерий Манна-Уитни, многомерный логистический бинарный регрессионный анализ. Достоверность различий оценивали на уровне значимости равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе пациентов с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками выявлены гендерные различия – преобладание 176 (66,4%) мужчин над женщинами 89 (33,6%).

Как у пациентов с ишемическим инсультом (92,5%), так и у больных с ХИМ (88,5%) преобладали фокальные приступы. При этом ППП встречались чаще среди пациентов с ишемическим инсультом (34,7%, $p < 0,05$), чем у больных с ХИМ (10,3%). Напротив, СПП достоверно чаще развивались у пациентов с ХИМ без инсульта (25,9%) по сравнению с больными, перенесшими инсульт (11,3%, $p < 0,05$). Достоверно значимых различий пациентов с ВГП в обеих группах не выявлено. Несколько чаще среди пациентов с ХИМ развивались ПЛП (21,6% по сравнению с 15,9% наблюдений в группе пациентов с инсультом). В тоже время ГП чаще наблюдались у больных с хронической ишемией без инсультообразного течения (11,3%) по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт (7,5%). Эпилептический статус в исследуемых группах развивался только у пациентов с инсультом. Все типы припадков развивались приблизительно с равной частотой у мужчин и женщин, а также в разных возрастных группах.

У больных обеих обследованных групп припадки чаще всего встречались в возрасте от 50 до 69 лет (61,1% у больных с инсультом и 65,8% у больных с ХИМ).

Правополушарный (110 (41,5%) больных) и левополушарный (121 (45,7%) пациентов) инсульт у обследованных пациентов с инсультом в каротидных бассейнах представлен практически одинаково, у 34 (12,8%) пациентов инсульт развивался в ВББ (таблица 2).

Таблица 2. – Частота развития разных типов эпилептических припадков у пациентов с ишемическим инсультом в разных сосудистых бассейнах ($\chi^2=15,6$; $p=0,048$)

Тип припадка	Ишемический инсульт в ПКБ		Ишемический инсульт в ЛКБ		Ишемический инсульт в ВББ		Всего
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
полиморфные	17	15,45	17	14,05	8	23,53	42
ВГП	33	30,00	44	36,36	4	11,77	81
ПП	44	40,00	36	29,75	12	35,29	92
СП	12	10,91	11	9,09	7	20,59	30
ГП	4	3,64	13	10,74	3	8,82	20
Всего	110	100	121	100	34	100	265

У больных с инсультом как в правом (ПКБ), так и в левом (ЛКБ) каротидных бассейнах простые (44 (40%) наблюдения и 36 (29,8%) наблюдений соответственно) и сложные (12 (10,9%) наблюдений и 11 (9,1%) наблюдений соответственно) парциальные припадки встречались приблизительно равно. При

этом у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, несколько чаще развивалась вторичная генерализация приступов – 44 (36,4%) наблюдений по сравнению с 33 (30%) в правом каротидном, а также среди пациентов этой группы было достоверно больше больных с клиникой генерализованных припадков (13 (10,7%) – у больных с левополушарным и 4 (3,6%) у пациентов с правополушарным инсультом, $p < 0,05$). У всех обследованных с эпилептическим статусом инсульт был в левом каротидном бассейне.

Среди обследованных пациентов приступы в первые 7 дней инсульта (ранние) развивались у 146 (55,1%) больных, при этом в дебюте инсульта припадки были у 84 (31,8%), другие ранние приступы были зарегистрированы у 62 (23,3%), поздние приступы (появившиеся по прошествии недели от развития инсульта) отмечались у 119 (44,9%) больных. У 35 (13,2%) пациентов в анамнезе были припадки-предвестники, из них у 31 (88,6%) приступы были фокальными, у всех пациентов с припадками-предвестниками приступы продолжались и после развития ишемического инсульта. При этом отмечено, что припадки-предвестники (приступы, предшествующие развитию инсульта) чаще отмечались у пациентов с развитием ишемического инсульта в вертебро-базиллярном бассейне (28,6%, $\chi^2 = 14,2$; $p = 0,014$).

У обследованных пациентов с ишемическим инсультом ППП превалировали среди ранних постинсультных приступов (63 (43,2%) наблюдения), по сравнению с поздними (29 (24,4%) наблюдений, $p = 0,002$). СПП (17 (14,3%) наблюдений), ВГП (48 (40,3%) наблюдений) и ПЛП эпилептические приступы (22 (18,5%) наблюдения) чаще отмечены у больных с развитием поздних припадков по сравнению с пациентами с ранними приступами (13 (8,9%), 33 (22,6%) и 20 (13,7%) наблюдений соответственно). ГП чаще развивались в дебюте инсульта (9 (45%) наблюдений). Эпилептический статус наблюдался у исследуемых пациентов только в раннем периоде инсульта, при этом среди пациентов со статусом у 60% он развивался в дебюте инсульта.

У пациентов с инсультом в ВББ ранние приступы (23 (67,6%) наблюдения) развивались чаще, чем поздние – 11 (32,4%) больных, подобная же тенденция прослеживается и у пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне – 67 (55,4%) больных с ранними приступами и 54 (44,6%) - с поздними. У пациентов с инсультом в правом каротидном бассейне достоверно значимых различий между развитием ранних (56 (50,9%) наблюдений) и поздних припадков – 54 (49,1%) наблюдений не было.

Отмечено, что у более молодых пациентов (от 31 до 49 лет) чаще развивались поздние приступы (71,9%). Напротив, у больных старше 80 лет приступы значительно чаще развивались в дебюте инсульта (50%).

Среди больных с ранними приступами в группе пациентов с развитием постинсультной эпилепсии ранние приступы появлялись в течение первой недели приблизительно равномерно по дням, в то время как у пациентов, у которых были верифицированы только острые симптоматические приступы, эти припадки чаще развивались в дебюте инсульта (77,6% против 48,4% в группе с повторяющимися приступами, $p < 0,05$).

При практически равной представленности пациентов с инсультом обеих исследуемых групп с баллами по шкале NIHSS от 0 до 18 (93,9% - в основной и 96,1% - в группе сравнения), имеется тенденция к преобладанию пациентов с более грубым неврологическим дефицитом (с баллами по шкале NIHSS более 19) среди больных с развитием эпилептических припадков (6,1%, в группе сравнения - 3,9%).

У больных с ранними эпилептическими припадками в первые дни инсульта выявлялся более грубый неврологический дефицит по шкале NIHSS (средние значения NIHSS 6,9, при этом пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 6,1%) по сравнению с больными без приступов (средние значения NIHSS 5,5, пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 3,9%). Однако и регресс неврологического дефицита к моменту выписки из стационара был более выражен у больных с приступами. Выраженный неврологический дефицит у пациентов с ранними приступами, вероятно, связан с нейромедиаторными блоками в условиях появления эпилептической активности.

У пациентов с инсультом наряду с синдромами, обусловленными очагом острой ишемии, выявлялись клинические и нейровизуализационные признаки хронического нарушения мозгового кровообращения. При этом у больных, страдающих эпилептическими припадками, сочетание симптомов и синдромов нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции обнаружено в 136 (51,3%) наблюдениях, а у пациентов группы сравнения - в 72 (35,5%, $p < 0,05$).

Выявлено, что самая высокая частота ассоциации феноменологии припадков с клинически актуальной зоной острой ишемии наблюдалась среди пациентов, у которых эпилептические приступы развились в дебюте инсульта (74,1%). Реже это совпадение отмечалось у больных с другими ранними эпилептическими припадками (57,1%, $p < 0,05$) и всего у 37% пациентов с поздними припадками была ассоциация клинической феноменологии приступов с зоной ишемии ($p < 0,05$).

Таким образом, вероятно, в остром периоде инсульта большое значение в качестве источника эпилептической активности играет сам очаг ишемии, в то время как на более поздних стадиях ишемического повреждения мозга развитие эпилептических припадков зависит от других патогенетических механизмов.

У 100% пациентов с ХИМ были обнаружены органические неврологические симптомы. При этом как и у больных с инсультом, у пациентов с эпилептическими припадками на фоне ХИМ достоверно чаще наблюдались признаки сочетанного нарушения кровообращения в каротидном и вертебро-базиллярном бассейнах – 72 (41,4%), наблюдения, по сравнению с пациентами группы сравнения – 33 (25,4%), ($p < 0,01$). У пациентов с хронической ишемией головного мозга по шкале MMSE когнитивные нарушения (28-30 баллов) отсутствовали у 17,3% пациентов основной и у 19,2% группы сравнения, умеренные когнитивные нарушения (24-27 баллов) наблюдались у 76,4% больных основной и 74,6% - группы сравнения. Когнитивные нарушения, достигающие деменции легкой степени выраженности (20-23 балла), выявлены у 4,6% пациентов основной и 4,6% группы сравнения. У 1,7% больных основной и 1,5% пациентов группы сравнения когнитивные нарушения достигали деменции умеренной степени выраженности (11-19 баллов). Пациентов с когнитивными нарушениями, соответствующими тяжелой деменции (менее 10 баллов по MMSE) не было.

При изучении МРТ пациентов основной группы и группы сравнения обнаружено, что у больных с ишемическим инсультом, страдающих эпилептическими припадками, чаще визуализирована корковая локализация ишемии (в 215 (81,1%) наблюдений) по сравнению с больными группы сравнения (79 (38,9%), $\chi^2=89,2$, $p < 0,001$, 95% доверительный интервал (ДИ) находится в пределах 34,0% - 51,8%) (таблица 3).

Таблица 3. - Локализация очагов острой ишемии по отношению к коре у больных с ишемическим инсультом основной группе и группе сравнения
($\chi^2=89,2$; $p=0,0000$)

Группы пациентов	Очаги ишемии без вовлечения коры		Распространение очага ишемии на кору		Всего
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
основная	50	18,9%	215	81,1%	265
сравнения	124	61,1%	79	38,9%	203
Всего	174		294		468

Примечание: 95% ДИ: 34%–51,8%

В качестве индикатора «глубины» изменений ткани мозга при ишемии наиболее информативным является оценка измеряемого коэффициента диффузии (ADC), вычисляемого на диффузионных картах пациентов с ишемическим инсультом в интересующей области. В результате этого исследования было выявлено, что у больных с ранними эпилептическими припадками медиана ADC в очаге поражения составила $0,00058 \text{ мм}^2/\text{сек} \pm 0,10 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ (межквартильный размах $0,0005-0,0006 \text{ мм}^2/\text{сек}$), а у больных группы сравнения этот показатель оказался ниже - $0,00048 \text{ мм}^2/\text{сек} \pm 0,07 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ (межквартильный размах $0,00045-0,00054 \text{ мм}^2/\text{сек}$) ($p=0,029$) (рисунок 2, 3), что свидетельствует о меньшей «глубине» ишемического повреждения вещества головного мозга у больных с развитием эпилептических припадков. Таким образом, у пациентов с ишемическим инсультом с развитием ранних эпилептических припадков зарегистрированы менее грубые повреждения вещества мозга в очаге ишемии по сравнению с пациентами группы сравнения без развития приступов.

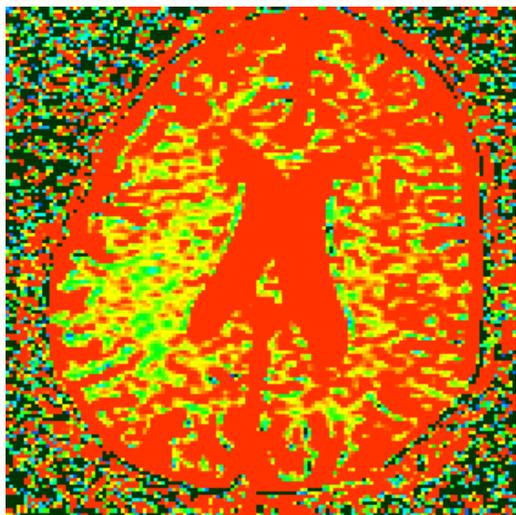


Рисунок 2. – ADC-карта пациента с эпилептическим припадком

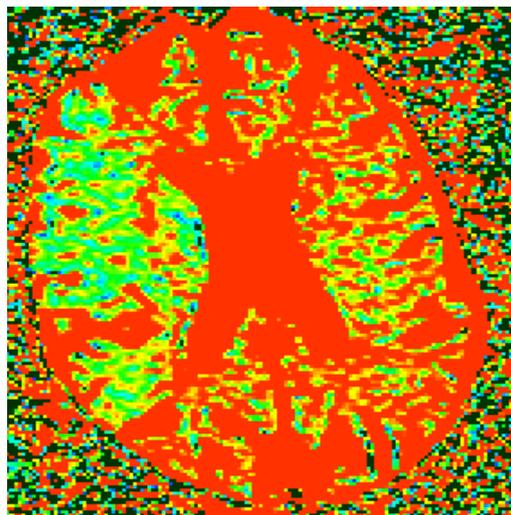


Рисунок 3. - ADC-карта пациента без припадков

Проведена оценка топографии ишемического повреждения головного мозга у пациентов с развитием эпилептических припадков и больных группы сравнения по картам головного мозга для выявления наиболее часто подвергавшихся ишемии областей мозга.

Для этого из общей группы больных были детально изучены томограммы 211 пациентов: 61 больного (41 мужчины и 20 женщин) основной группы с ранними и 29 (18 мужчин и 11 женщин) с поздними эпилептическими припадками в возрасте от 48 до 89 лет и соответствующих им 64 (41 мужчин и 23 женщин) и 57 (34 мужчин и 23 женщин) пациентов группы сравнения в возрасте от 48 до 83 лет (таблица 4).

Таблица 4. - Характеристика наблюдений, включенных в анализ выявления наиболее часто подвергавшихся ишемии областей мозга по данным МРТ

	Основная группа	Группа сравнения
Пациенты с острым инсультом с ранними приступами и контроль к ним	61 наблюдение	64 наблюдения
возраст (годы)	65,1 +/- 9,78	66 +/- 9,98
Пол		
мужчины	41 (67,2%)	41 (64,1%)
женщины	20 (32,8%)	23 (35,9%)
NIHSS	9 +/- 6,31	8,1 +/- 6,79
1-3	12 (19,7%)	13 (20,3%)
4-7	20 (32,8%)	29 (45,3%)
8-11	12 (19,7%)	7 (11%)
>11	17 (27,8%)	15 (23,4%)
Патогенетические подтипы инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	33 (54,1%)	36 (56,2%)
Кардиоэмболический	22 (36,1%)	22 (34,4%)
Лакунарный	5 (8,2%)	5 (7,8%)
Неуточненной этиологии	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Пациенты с острым инсультом с поздними приступами и контроль к ним	29 наблюдений	57 наблюдений
возраст (годы)	61,3 +/- 10,5	61 +/- 8,5
Пол		
мужчины	18 (62,1%)	34 (59,6%)
женщины	11 (37,9%)	23 (40,4%)
NIHSS	5,2 +/- 4,6	5,1 +/- 4,4
1-3	15 (51,7%)	29 (50,9%)
4-7	11 (37,9%)	22 (38,6%)
8-11	2 (6,9%)	4 (7%)
>11	1 (3,5%)	2 (3,5%)
Патогенетические подтипы инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	16 (55,3%)	32 (56,1%)
Кардиоэмболический	11 (37,9%)	21 (36,9%)
Лакунарный	1 (3,4%)	2 (3,5%)
Неуточненной этиологии	1 (3,4%)	2 (3,5%)

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим характеристикам, представленности патогенетических подтипов инсульта и пораженному сосудистому бассейну.

После анализа МРТ пациентов с ранними эпилептическими припадками и соответствующих им томограмм больных группы сравнения на момент поступления пациентов в клинику первоначально у представителей основной группы была выявлена более частая ишемия медиобазальных отделов височной доли (4,8% по сравнению с 3,8% у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$), нижней височной извилины (24,2% относительно 5% у группы сравнения, $p < 0,05$), угловой извилины (25,8% по сравнению с 15% у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$) и коры затылочной доли правого полушария (41,9% относительно 15% у группы сравнения, $p < 0,05$) (рисунок 4).

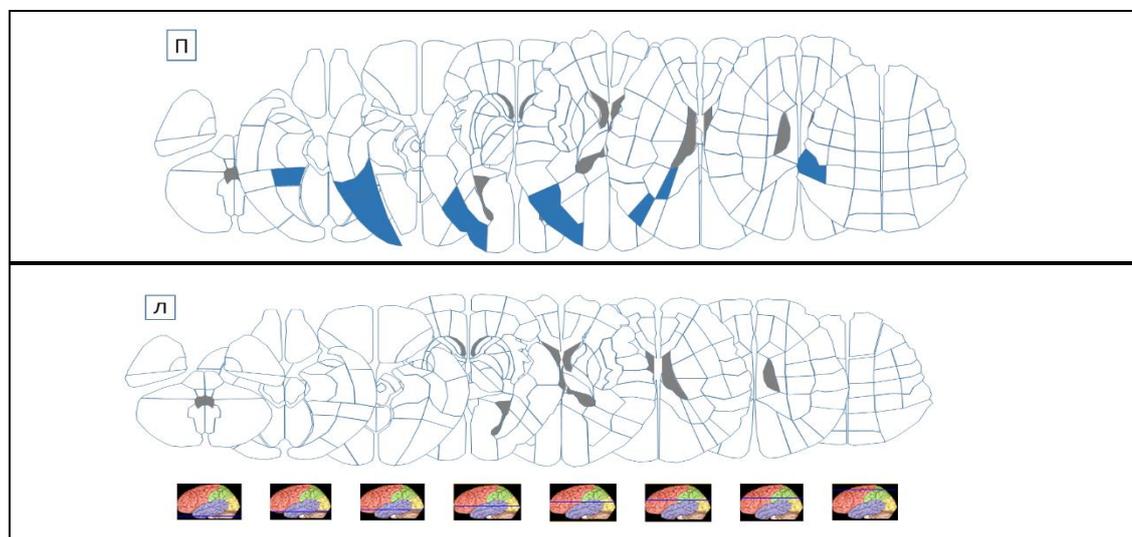


Рисунок 4. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга у пациентов с ранними постинсультными эпилептическими припадками на момент поступления в клинику (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

У пациентов группы сравнения чаще наблюдалась ишемия передней (16,3%) и задней (10%) ножки внутренней капсулы (по сравнению с 6,5% и 0% соответственно у больных эпилептическими припадками, $p < 0,05$), латеральных отделов таламуса (13,8%, у пациентов основной группы ишемии данной локализации не было, $p < 0,05$), перивентрикулярного белого вещества правого полушария (21,3% по сравнению с 14,5% у основной группы, $p < 0,05$), а также наружной капсулы (18,8% по сравнению с 4,8% у основной группы, $p < 0,05$) и задней ножки внутренней капсулы левого полушария (17,5% в сравнении с 4,8% у основной группы, $p < 0,05$) (рисунок 5).

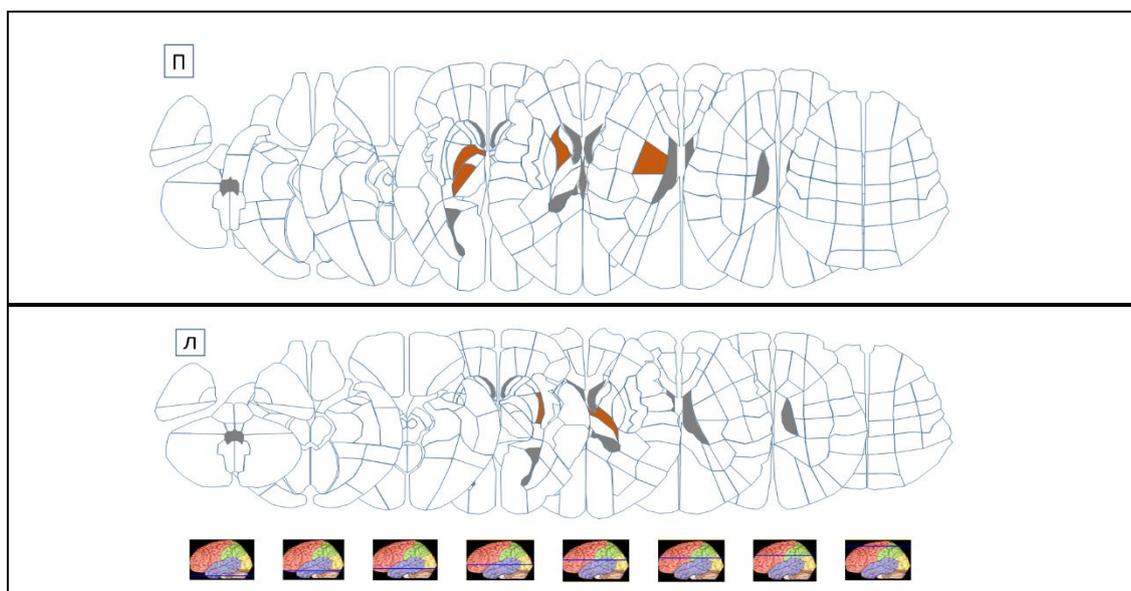


Рисунок 5. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга в группе сравнения (к пациентам с ранними эпилептическими припадками) на момент поступления в клинику (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

При оценке МРТ в динамике паттерны ишемического повреждения головного мозга изменились. Это может свидетельствовать о распространении очагов ишемии на новые структуры мозга. При этом наиболее характерными областями ишемического поражения для основной группы были средняя (16,1%) и нижняя (32,3%) височные извилины правого полушария (что, превышает частоту ишемии этих областей у пациентов группы сравнения – 3,8% и 8,8% соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 6). Зона повреждения находится на границе кровоснабжения бассейнов СМА и ЗМА.

Для пациентов группы сравнения после оценки МРТ, проведенных в динамике, характерно статистически достоверное более частое повреждение медиобазальных отделов височной доли правого полушария (20% по сравнению с 12,9% у больных основной группы, $p < 0,05$), а также фронтоорбитальной коры (11,3% по сравнению с 4,8% у основной группы, $p < 0,05$), чечевицеобразного ядра (32,5% по сравнению с 8,1% у основной группы, $p < 0,05$), средней лобной извилины (8,8% по сравнению с 4,8% у основной группы, $p < 0,05$), задней ножки внутренней капсулы (13,8% по сравнению с 4,8% у основной группы, $p < 0,05$) и перивентрикулярного белого вещества левого полушария мозга (21,3% по сравнению с 8,1% у основной группы, $p < 0,05$) (рисунок 7).

Таким образом, при оценке топографии ишемического повреждения головного мозга у больных с ранними эпилептическими припадками в динамике обращает внимание особенность вектора формирования очага ишемии: у больных с эпилептическими припадками отмечается тенденция к распространению очага

ишемии в каудальном направлении (что, возможно, связано с уменьшением коллатерального кровотока в системе задней циркуляции), в то время как у пациентов без приступов имеется тенденция к формированию очага ишемии в ростральном направлении.

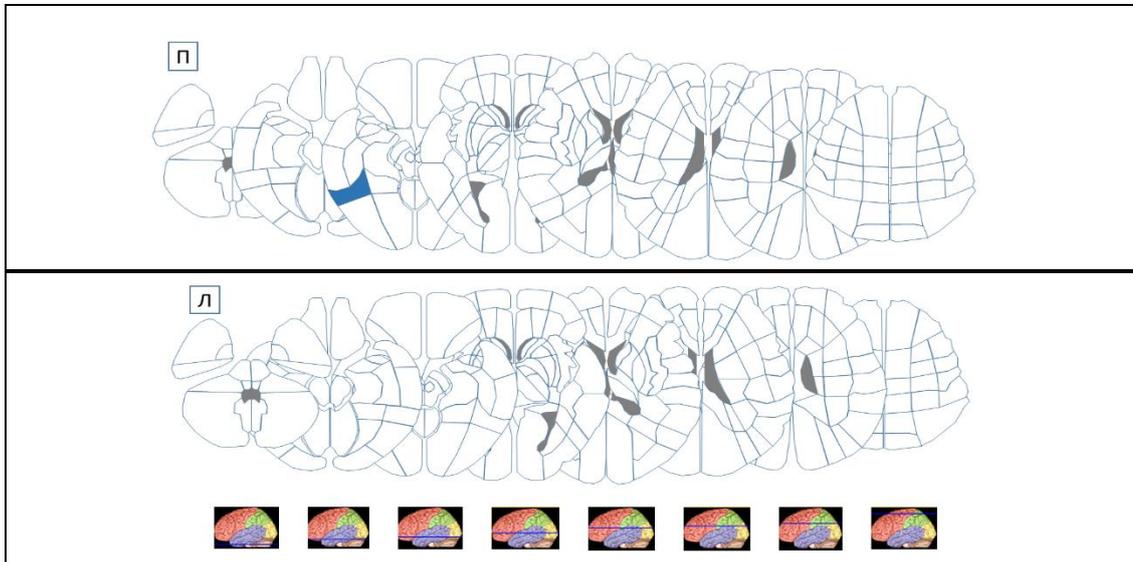


Рисунок 6. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга у пациентов с ранними постинсультными эпилептическими припадками через 5 суток от появления симптомов ОНМК (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

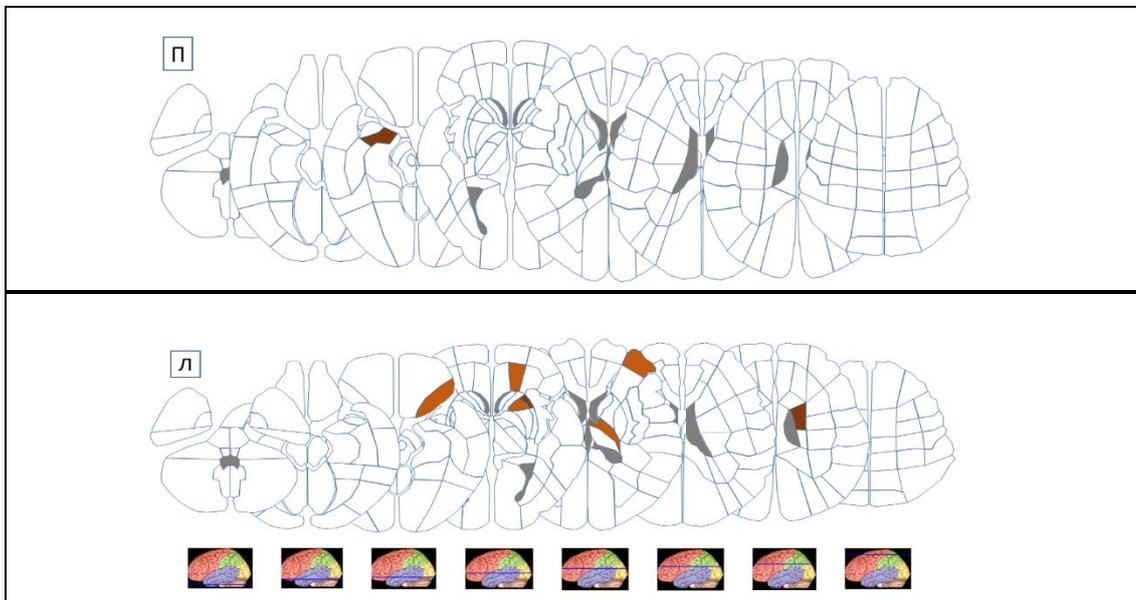


Рисунок 7. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга в группе сравнения (к пациентам с ранними эпилептическими припадками) через 5 суток от появления симптомов ОНМК (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

Достоверность полученных результатов была подтверждена с помощью многомерного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа (AUC = 0,87 (95% ДИ: 0,91–0,82), $p=0,00000023$). Данной моделью для пациентов с ранними эпилептическими припадками объясняется 41% различий между основной группой и группой сравнения.

Подобное исследование было проведено и для пациентов с поздними эпилептическими припадками и больных группы сравнения. В результате анализа соответствий было выявлено, что для больных с ишемическим инсультом с развитием поздних эпилептических припадков характерным является ишемия полюса височной доли (44,8% по сравнению с 8,8% у пациентов с ишемическим инсультом без развития приступов, $p<0,01$), верхней (93,1%) и средней (58,6%) височной извилины (относительно 47,4% и 17,5% соответственно у группы сравнения, $p<0,01$), прецентральной (82,8%) и постцентральной (79,3%) извилин (относительно 47,4% и 31,6% у группы сравнения, $p<0,01$), нижней лобной извилины (68,9% по сравнению с 42,1% у группы сравнения, $p<0,05$), угловой извилины (62,1% по сравнению с 22,8% у группы сравнения, $p<0,01$), островка (44,8% относительно 13,8% у группы сравнения, $p<0,01$), премоторной коры (24,1% относительно 8,8% у группы сравнения, $p<0,05$), нижней теменной долики правого полушария (48,3% относительно 24,6% у группы сравнения, $p<0,05$) и ишемия в проекции стыка коры теменной и затылочной долей левого полушария (20,7% относительно 4,9% у группы сравнения, $p<0,05$) (рисунок 8).

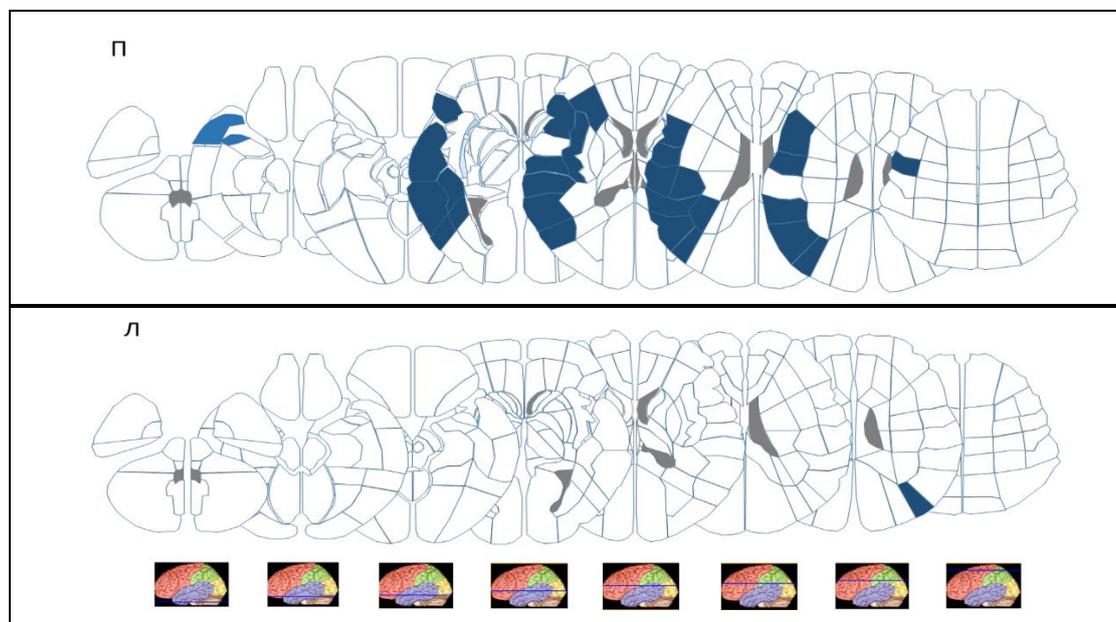


Рисунок 8. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга у пациентов с поздними постинсультными эпилептическими припадками (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

У пациентов группы сравнения достоверно значимых отличий локализации ишемического повреждения головного мозга от больных основной группы не выявлено (рисунок 9).

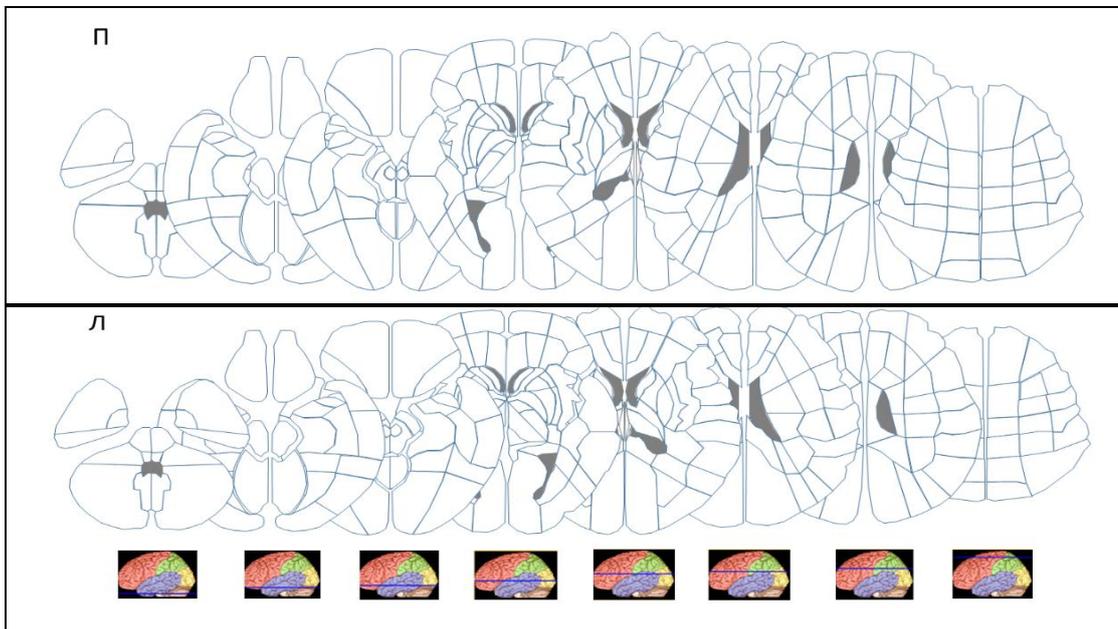


Рисунок 9. – Нейровизуализационный паттерн достоверно значимого повреждения головного мозга в группе сравнения (к пациентам с поздними эпилептическими припадками) (П – правое полушарие, Л – левое полушарие)

Многомерный логистический регрессионный анализ и ROC-анализ подтвердили достоверность полученных результатов ($AUC = 0,77$ (95% ДИ: 0,82–0,71), $p=0,000228$). Данной моделью для больных с поздними эпилептическими припадками объясняется 21% различий между основной группой и группой сравнения.

Ишемическое повреждение выявленных участков головного мозга может быть фактором риска развития эпилептических приступов. Можно констатировать, что у пациентов с ранними приступами очаг ишемии вносит больший вклад в развитие припадков по сравнению с больными с поздними приступами, у которых наряду с нейровизуализационными особенностями, имеется значимо большее число факторов риска развития припадков, что требует дальнейших исследований.

Наряду с острыми ишемическими очагами у значительного числа пациентов как основной группы, так и группы сравнения, были визуализированные очаги хронической ишемии, однако у пациентов с развитием эпилептических припадков подобные очаги встречались чаще: 258 (98,1%) пациентов по сравнению с пациентами без приступов – 148 (82,7%); ($\chi^2=33,8$, $p=0,0000$, 95% ДИ: 10,2% - 20,6%). Кроме того, у больных основной группы чаще, чем у пациентов группы

сравнения, регистрировались множественные очаги хронической ишемии – 253 (96,2%) и 98 (54,8%) соответственно, ($\chi^2=112,12$; $p=0,0000$).

У больных, у которых за ранними приступами следовало развитие постинсультной эпилепсии, на МРТ головного мозга чаще визуализировались очаги хронической ишемии в обоих полушариях – 23 (35,9%), чем у пациентов только с острыми симптоматическими припадками – 9 (15,5%) больных ($\chi^2=7,96$; $p=0,047$), а также ишемические очаги в стволе головного мозга (44,1%, $p<0,05$), по сравнению с пациентами, у которых развивались только ранние припадки (20%).

У 243 (94,2%) больных с постинсультными эпилептическими припадками чаще выявлялись признаки расширения ликворных пространств головного мозга по сравнению с пациентами с инсультом без приступов – 149 (75,3%) ($\chi^2=33,2$, $p=0,0000$, 95% ДИ: 12,5% - 25,4%).

Анализ магнитно-резонансных ангиографий свидетельствует, что у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков разомкнутость виллизиева круга выявлена в 214 (80,8%) наблюдений, а у больных группы сравнения – в 141 (69,5%) ($\chi^2=8,0$; $p=0,004$, 95% ДИ: 3,5% - 19,1%).

Нейровизуализационные верификаты хронической ишемии головного мозга в виде зоны изменения интенсивности МРТ-сигнала вещества головного мозга (сниженной (гипоинтенсивный) в T1 режиме и повышенной (гиперинтенсивный) в T2 и Flair режимах, размерами более 5 мм) наблюдались у пациентов как основной группы, так и группы сравнения в 100% наблюдений.

Немногочисленные (менее 5) дисциркуляторные очаги отмечены у 21,3% пациентов основной группы и у 63,7% группы сравнения ($p<0,001$). Множественные очаги визуализированы значительно чаще у пациентов с эпилептическими приступами (78,7%), чем у больных группы сравнения (36,3%, $p<0,001$). Кроме отличий в степени выраженности структурного повреждения, отмечались различия и в локализации очагов ишемии в сравниваемых группах. Кортиковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов у пациентов основной группы была выявлена в 63,8% наблюдений, поражение только белого вещества – в 36,2%. У пациентов группы сравнения наблюдалась обратная картина: поражение только белого вещества головного мозга отмечалось в 77,3% наблюдениях, корковая и субкортикальная локализация очагов дисциркуляции – в 22,7% ($p<0,001$).

Расширение ликворных пространств достоверно чаще наблюдалось у пациентов основной группы (86,5%), чем у группы сравнения (61,9%, $p<0,001$).

Выявленные различия в группах сравнения мотивировали изучение нейровизуализационных особенностей по принципу «case-control» 70 пациентам из общей когорты обследованных больных с ХИМ. В субанализ были включены

35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 51 до 83 лет (средний возраст 65 лет) с ХИМ с развитием эпилептических припадков и 35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 52 до 82 лет (средний возраст 65,1 лет) группы сравнения с ХИМ без развития приступов. Пациенты обследованных групп наряду с полом и возрастом были сопоставимы по стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов из каждой группы имели I стадию ДЭП и по 25 пациентов из каждой группы страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

Для оценки степени поражения белого вещества головного мозга использовались визуальные шкалы Fazekas и ARWMC (Age-related white matter changes). Согласно критериям визуальной шкалы Fazekas, белое вещество головного мозга было разделено на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков головного мозга) и глубокое белое вещество. При использовании визуальной шкалы ARWMC оценивались пять различных регионов головного мозга, каждое полушарие по отдельности: лобная область - до центральной извилины; теменно-затылочная область; височная область; мозжечок и ствол мозга; базальные ганглии.

Выраженность лейкоареоза, области изменения интенсивности сигнала вещества головного мозга размерами более 5 мм по МРТ, соответствующие 0-2 баллам по шкале Fazekas встречались у 31,4% пациентов основной группы и у 40% группы сравнения, изменения, соответствующие 3-4 баллам отмечались у 37,2% пациентов основной и у 60% группы сравнения ($p < 0,05$), 5-6 баллов были у 31,4% пациентов основной группы, в группе сравнения таких пациентов не было ($p < 0,001$) (рисунок 10, 12).

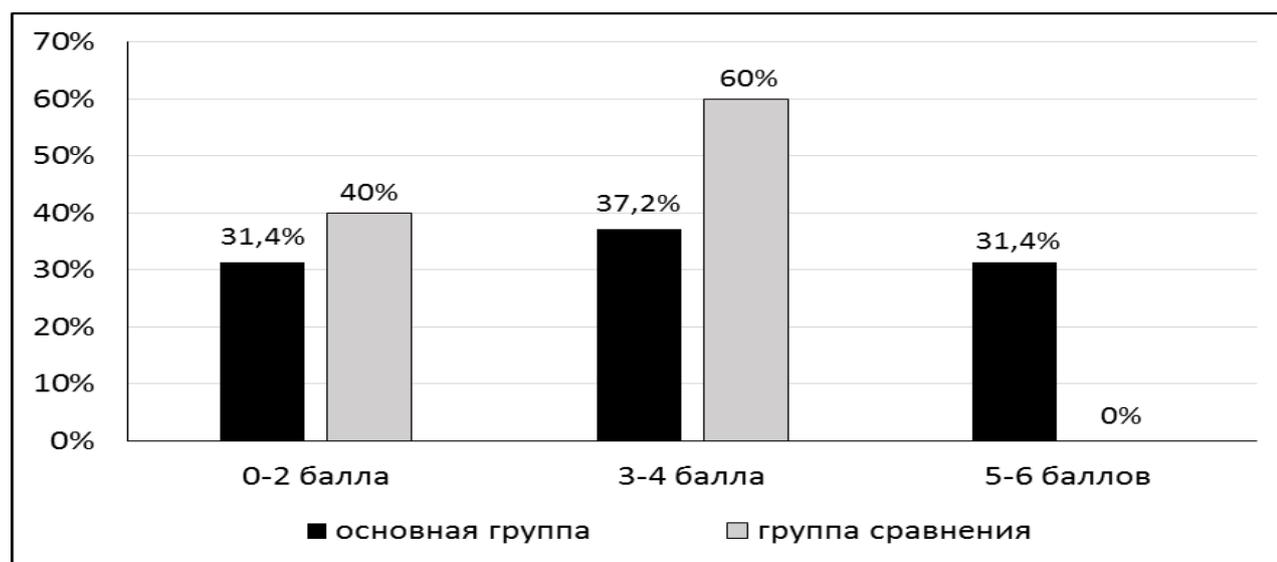


Рисунок 10. – Степень поражения белого вещества головного мозга пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков и без приступов по шкале Fazekas

При оценке МРТ по визуальной шкале ARWMC, отражающей возрастные изменения белого вещества головного мозга, были получены следующие результаты: поражение головного мозга, соответствующее 0-5 баллам встречалось у 31,4% пациентов основной и у 48,6% группы сравнения, 6-10 баллов по шкале ARWMC отмечалось у 37,2% больных основной и 51,4% группы сравнения, 11-15 баллам соответствовало 31,4% пациент основной группы, 0% - в группе сравнения ($p < 0,001$) (рисунок 11, 13). Пациентов с поражением головного мозга более 16 баллов в обеих обследованных группах выявлено не было.

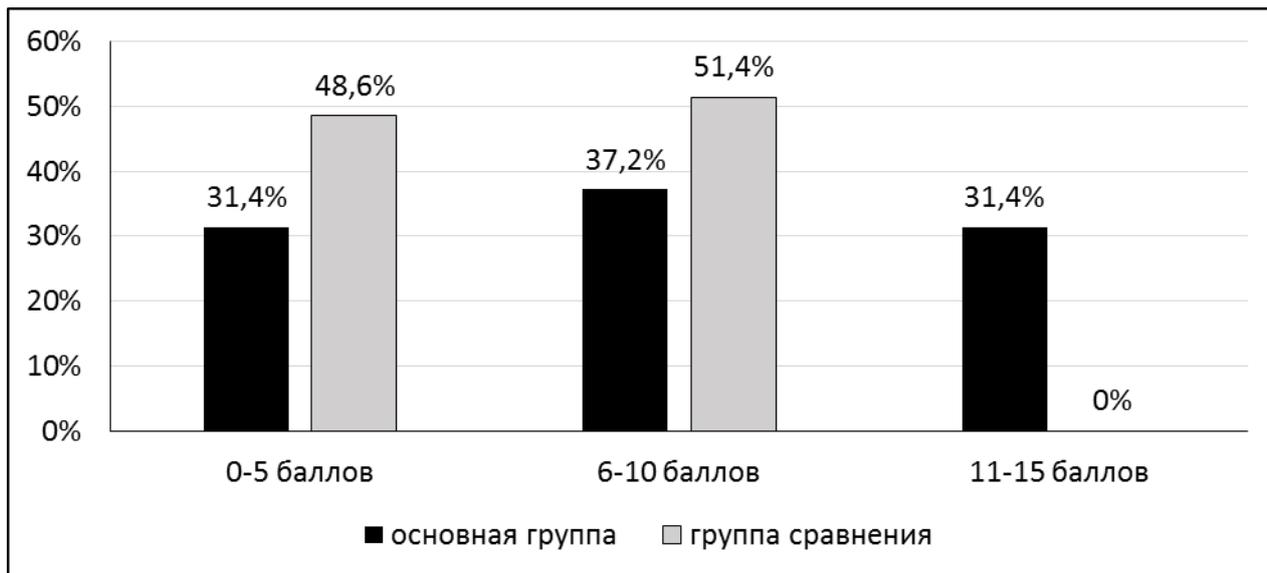


Рисунок 11. – Степень поражения белого вещества головного мозга пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков и без приступов по шкале ARWMC

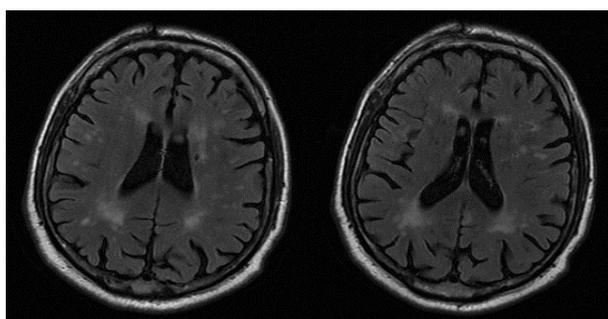


Рисунок 12. – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (количество баллов по шкале Fazekas 5)

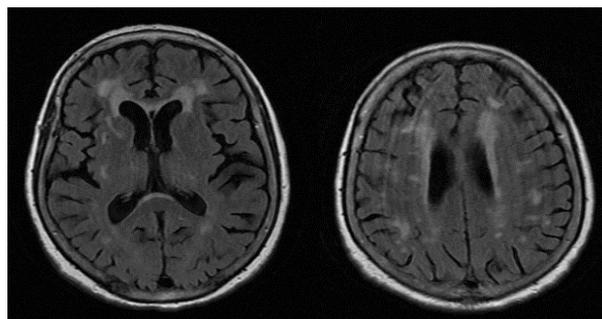


Рисунок 13. – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (количество баллов по шкале ARWMC 15)

При анализе локализации преимущественного поражения белого вещества обнаружено, что лобная локализация отмечалась у 84% пациентов основной группы и 70% группы сравнения, теменно-затылочная локализация – у 89% пациентов основной и 60% группы сравнения ($p < 0,01$), височная локализация наблюдалась у 53% больных основной и 50% группы сравнения. Поражение базальных ганглиев было выявлено у 21% пациентов основной группы, в группе сравнения поражения базальных ганглиев не отмечалось ($p < 0,05$). Локализация поражения в стволе и мозжечке была выявлена у 5,2% пациентов основной и 10% группы сравнения.

При оценке локализации сосудистых очагов по отношению к коре обнаружено, что корковая локализация очагов преобладала у пациентов основной группы (73,7%) по сравнению с больными группы сравнения (50%, $p < 0,05$).

259 пациентам с ишемическим инсультом и 174 больным с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков проведено ЭЭГ-исследование в межприступном периоде. 6 пациентам с ишемическим инсультом основной группы ЭЭГ выполнить не удалось по техническим причинам.

У пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков очаги патологической активности были зарегистрированы в 131 (50,6%) наблюдении, среди них очаги эпилептиформной активности зафиксированы у 25 (19,1%) больных, очаговая медленноволновая активность выявлена у 87 (66,4%), сочетание очагов эпилептиформной и медленноволновой активности отмечено в 19 (14,5%) наблюдений. Генерализация патологической активности была выявлена у 7 (35%) пациентов. У обследованных с ХИМ с развитием эпилептических припадков патологическая активность была зафиксирована у 47 (27,01%) пациентов. Среди них эпилептиформная активность была зарегистрирована у 36 (76,6%), очаговая медленноволновая активность наблюдалась у 7 (14,9%) больных. Сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности зафиксировано у 4 (8,5%) пациентов. Асимметрия биотоков отмечалась в 35 (13,5%) наблюдениях с ишемическим инсультом и у 9 (5,2%) пациентов – с ХИМ.

Преобладала височная локализация патологической активности: у 117 (45,2%) пациентов с ишемическим инсультом и у 43 (91,5%) – с ХИМ.

Из 131 пациента с ишемическим инсультом с зарегистрированным очагом патологической активности левосторонняя локализация отмечалась в 72 (55%) наблюдениях, правосторонняя - в 51 (38,9%) и двусторонняя – в 8 (6,1%) наблюдениях. Из 47 пациентов с ХИМ с зарегистрированным очагом патологической активности левосторонняя локализация отмечалась у 28 (59,6%)

больных, правосторонняя у 11 (23,4%) и двусторонняя – у 8 (17%) пациентов. Таким образом, как у больных с ишемическим инсультом, так и у пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков локализация очага патологической активности на ЭЭГ чаще отмечалась слева, чем справа и с двух сторон. Кроме того, у пациентов с ХИМ очаг патологической активности чаще верифицирован слева при всех вариантах эпилептических припадков.

Выявлена взаимосвязь регистрации патологической активности на ЭЭГ у больных с инсультом и пораженного церебрального сосудистого бассейна ($\chi^2=11,93$; $p=0,035$): у пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне патологическая активность регистрировалась чаще – в 90 (74,4%) наблюдениях, чем у больных с инсультом в правом каротидном бассейне – в 62 (56,4%) и ВББ – в 14 (41,2%) наблюдениях.

Общемозговые нарушения биоэлектрической активности были зарегистрированы у 222 (85,7%) пациентов основной группы с ишемическим инсультом и у 147 (85,44%) – с ХИМ с развитием эпилептических припадков.

В развитии сосудистой эпилепсии большой интерес представляет изучение роли показателей гемодинамики и, в частности, цереброваскулярной реактивности.

У всех обследованных пациентов выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головного мозга. При этом стенозы магистральных артерий чаще выявлялись как у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков – 218 (82,3%) по сравнению с пациентами с инсультом в группы сравнения – 151 (74,4%) больных, $p<0,05$), так и у пациентов с ХИМ с развитием эпилептических припадков – 121 (69,5%) человек, $p<0,05$) по сравнению с пациентами группы сравнения – 74 (56,9) больных.

Выявлено преобладание стенозов магистральных артерий головного мозга более 70% у пациентов с предшествовавшими инсульту эпилептическими припадками – 77 (33,5%) по сравнению с пациентами без припадков-предшественников, у которых стенозы более 70% были обнаружены лишь у 4 (11,5%) больных ($\chi^2=10,1$; $p=0,03$). Достоверно значимых различий в частоте встречаемости стенозов магистральных артерий головного мозга разной степени выраженности у пациентов с ранними и поздними припадками не выявлено ($\chi^2=3,2$; $p=0,52$).

У больных с инсультом с развитием эпилептических припадков отмечено, что очаги патологической активности чаще зарегистрированы среди пациентов со стенозами в левом каротидном бассейне – 39 (60%), чем у пациентов со стенозами

в правом каротидном бассейне 33 (44,6%) и стенозами в обоих каротидных бассейнах – 35 (44,3%) больных, $p < 0,05$).

У пациентов со стенозированием артерий левого каротидного бассейна более 40% преобладали лица с первично-генерализованными припадками (7 (35%) больных), вторично-генерализованными - 21 (25,9%) и полиморфными фокальными припадками (10 (23,8%) пациентов), в то время как простые парциальные припадки встречались в 18 (19,6%) наблюдениях, сложные парциальные – в 4 (13,3%) наблюдениях ($\chi^2 = 18,06$; $p = 0,0207$). У пациентов со стенозами сосудов правого каротидного бассейна подобных закономерностей не выявлено ($\chi^2 = 22,02$; $p = 0,14$). Вторичная генерализация приступов значительно чаще отмечалась при стенозировании магистральных артерий более 50% левого каротидного бассейна (25 (47,9%) наблюдений), чем правого (17 (27,5%) наблюдений, $p < 0,05$).

Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) служит количественной характеристикой состояния системы регуляции мозгового кровообращения и отражает состояние перфузионных резервов. В группе пациентов с инсультом с развитием эпилептических припадков цереброваскулярная реактивность в каротидных бассейнах была оценена в 147 наблюдениях, в ВББ – в 142. В группе сравнения пациентов состояние перфузионных резервов в каротидной системе изучено у 78 пациентов, в ВББ – у 67. Во всех группах обследованных пациентов отмечались нормальные или сниженные (менее 25%) показатели ЦВР. Лиц с повышением ЦВР не выявлено.

При сравнении показателей фотореактивности основной группы и группы сравнения выявлено, что снижение реактивности сосудов ВББ чаще наблюдалось у пациентов основной группы (122 (85,9%), чем у больных группы сравнения – 48 (71,6%) ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$; 95% ДИ: 3,0% - 25,6%) (рисунок 14). Выявлены достоверные различия и в степени изменения фотореактивности у пациентов обследованных групп ($\chi^2 = 11,5$; $p = 0,009$): значительное снижение фотореактивности (менее 10%) чаще замечено у пациентов основной группы (48 (33,8%) человек), чем у пациентов группы сравнения (9 (13,4%) человек, $p < 0,01$) (таблица 8).

При сопоставлении показателей реактивности на гиперкапнию основной группы и группы сравнения выявлено, что сниженные показатели отмечаются у 90 (61,2%) пациентов основной группы и у 53 (67,9%) группы сравнения (рисунок 14). При анализе реактивности на гиперкапнию с учетом выраженности ее снижения были получены следующие результаты: незначительное снижение реактивности на гиперкапнию (до 20%) отмечалось у 27 (18,4%) пациентов основной и у 8 (10,3%) группы сравнения, при этом более грубое снижение

реактивности на гиперкапнию (менее 10%) отмечалось у пациентов группы сравнения – 19 (24,4%) больных по сравнению с 13 (8,8%) основной группы ($p < 0,01$) (таблица 9).

Таблица 8. - Фотореактивность в основной группе и группе сравнения у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

Группы	Фотореактивность							
	>25%		20-24%		10-19%		<10%	
	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ
Основная	14,1%	32,0%	9,2%	14,4% **	42,9%	36,1% **	33,8% **	17,5% **
Сравнения	28,4% *	52,3% **	10,5%	12,5%	49,3%	31,8%	13,4%	4,6%

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

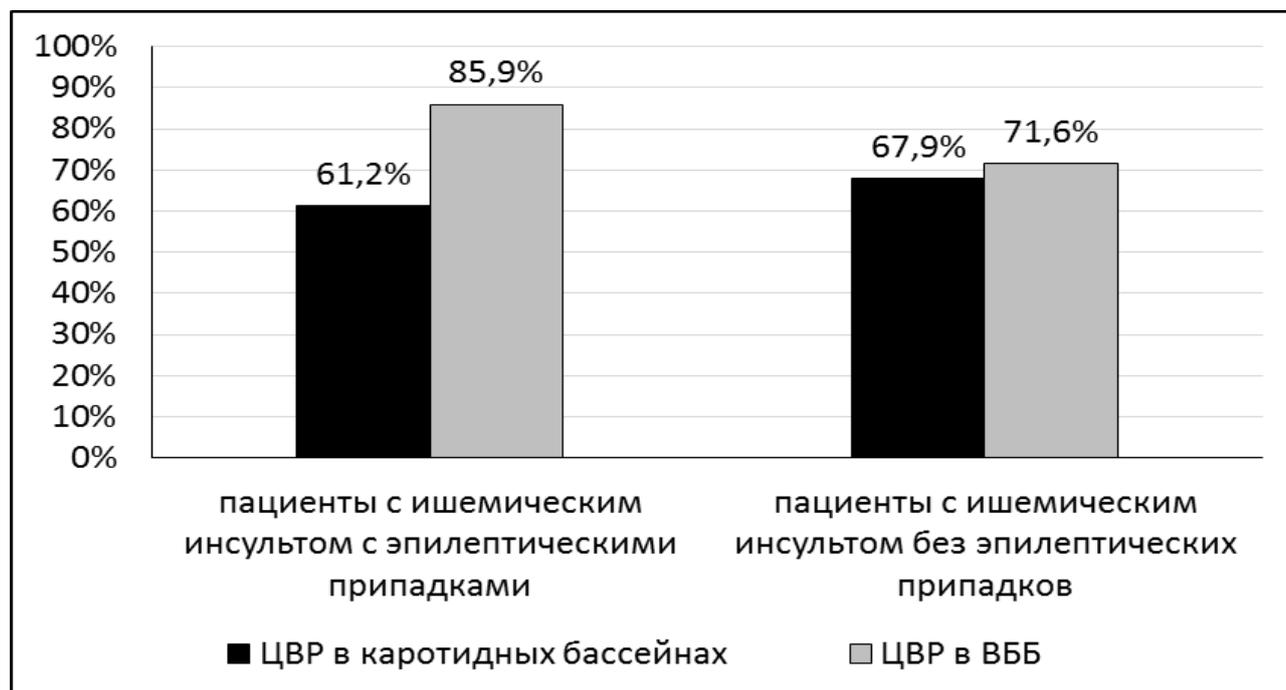


Рисунок 14. – Соотношение сниженной ЦВР в разных сосудистых бассейнах у больных с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками и без приступов

Выявлено, что реактивность на гиперкапнию чаще снижена у пациентов с развитием поздних припадков – 43 (70,1%) из 80 больных, чем ранних – 47 (53,8%) из 67 ($\chi^2 = 12,1$; $p < 0,05$).

Таблица 9. - Реактивность на гиперкапнию у пациентов основной группы и группы сравнения с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

Группы	Реактивность на гиперкапнию							
	>25%		20-24%		10-19%		<10%	
	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ХИМ
Основная	38,8%	54,6%	18,4%	20,6%	34%	20,6%	8,8%	4,1%
Сравнения	32,1%	61,1%	10,3%	13,3%	33,3%	16,7%	24,4%*	8,9%

Примечание: * $p < 0,01$

Сравнительный анализ ЦВР у больных, перенесших ишемический инсульт показал, что у пациентов основной группы – 122 (85,9%) больных преобладало нарушение перфузионного резерва в ВББ по сравнению с каротидным бассейном – 90 (61,2%), $p < 0,001$). При этом более четкие различия наблюдались среди больных с грубым снижением перфузионных резервов: снижение ЦВР менее 10% в ВББ отмечалось в 48 (33,8%) наблюдениях, а в каротидном бассейне – в 13 (8,8%, $p < 0,001$) (рисунок 14). В группы сравнения пациентов достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и в ВББ не отмечено – 53 (67,9%) и 48 (71,6%) больных соответственно).

В группе пациентов с ХИМ с развитием эпилептических припадков ЦВР в каротидных бассейнах была оценена у 97 больных, в ВББ – также у 97. В группе сравнения состояние перфузионных резервов в каротидной системе изучено у 90 пациентов, в ВББ – у 88. Во всех группах обследованных отмечались нормальные или сниженные (менее 25%) показатели ЦВР. Лиц с повышением ЦВР не выявлено.

Снижение фотореактивности наблюдалось чаще у пациентов основной группы, чем у группы сравнения – 66 (68,0%) и 42 (47,7%) больных соответственно, $p < 0,01$), особенно у пациентов со значительным снижением фотореактивности (менее 10%) – 17 (17,5%) больных в основной группе по сравнению с 4 (4,6%) пациентами группы сравнения, $p < 0,01$) (рисунок 15, таблица 8).

При сопоставлении показателей реактивности на гиперкапнию основной группы и группы сравнения выявлено, что снижение реактивности на гиперкапнию регистрировалось у 44 (45,4%) пациентов основной и у 35 (38,9%) группы сравнения с тенденцией к более частому снижению реактивности на гиперкапнию менее 10% у представителей группы сравнения (8 (8,9%) наблюдений относительно 4 (4,1%) в основной группе) (рисунок 15, таблица 9).

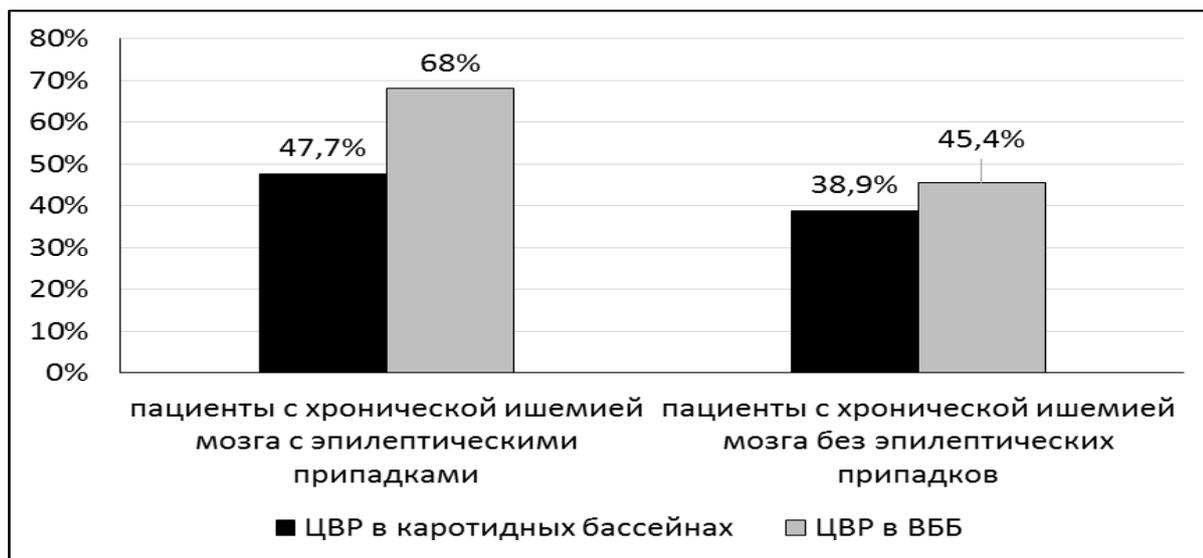


Рисунок 15. – Соотношение сниженной ЦВР в разных сосудистых бассейнах у больных с хронической ишемией мозга с эпилептическими припадками и без приступов

Как и у пациентов с ишемическим инсультом, в группе больных с ХИМ, страдающих различными типами эпилептических припадков, снижение цереброваскулярной реактивности преваляло в ВББ – 66 (68%) больных по сравнению с каротидным бассейном – 44 (45,4%), $p < 0,01$), особенно эта разница отчетливо наблюдалась среди пациентов со снижением ЦВР менее 10% – 17 (17,5%) обследованных со сниженным перфузионным резервом в вертебро-базиллярном бассейне и 4 (4,1%) – в каротидном бассейне, $p < 0,01$). Достоверно значимых различий в снижении перфузионных резервов в каротидном бассейне – 35 (38,9%) наблюдений и в ВББ – 42 (47,7%) у больных группы сравнения не обнаружено.

Субанализ исследования цереброваскулярной реактивности у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга по принципу «case-control».

Для подтверждения обнаруженных различий в группах сравнения был проведен субанализ по принципу «case-control» 260 пациентам из общего числа

изучаемых больных с ишемией головного мозга. В исследование были включены 42 пациента (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 43 до 81 года (средний возраст 59,7 лет) с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и 42 пациента (26 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст 59,1 лет) с ишемическим инсультом без эпилептических приступов, а также 88 пациентов (39 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 44 до 82 лет (средний возраст 62,9 лет) с ХИМ без острых сосудистых событий с развитием эпилептических припадков и 88 пациентов (34 мужчин и 54 женщин) в возрасте от 39 до 82 лет (средний возраст 62,3 года) группы сравнения с ХИМ без развития приступов (таблица 10).

Таблица 10. – Характеристика обследованных пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

Пациенты с острым периодом инсульта	Основная группа	Группа сравнения
	11 наблюдений	11 наблюдений
Возраст (годы)	60,5	54,1
NIHSS (среднее значение)	3,5	3,3
Патогенетический подтип инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	7 (63,6%)	8 (72,7%)
Кардиоэмболический	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Лакунарный	3 (27,3%)	2 (18,2%)
Инсульт неуточненной этиологии	0	0
Пациенты с восстановительным периодом инсульта	31 наблюдение	31 наблюдение
Возраст (годы)	59,5	60,9
NIHSS (среднее значение)	3	3
Патогенетический подтип инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	17 (54,8%)	16 (41%)
Кардиоэмболический	9 (29%)	9 (29%)
Лакунарный	3 (9,7%)	4 (10,3%)
Инсульт неуточненной этиологии	2 (6,5%)	2 (6,5%)
Пациенты с хронической ишемией головного мозга	88 наблюдений	88 наблюдений
Возраст (годы)	62,9	62,3
Хроническая ишемия головного мозга		
I стадия	10 наблюдений	10 наблюдений
II стадия	78 наблюдений	78 наблюдений

Среди пациентов основной группы с ишемическим инсультом у 11 (26,2%) развивались ранние приступы (в первые 7 дней инсульта), эти пациенты обследовались в остром периоде инсульта, из них у 5 (45,5%) пациентов в последствии развились поздние приступы. 31 (73,8%) пациент имели восстановительный период инсульта, у них развивались поздние приступы и обследование им было проведено в период от 3 недель до 9 месяцев после инсульта.

Пациенты основных групп и групп сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, для пациентов с инсультом – по представленности патогенетических подтипов инсульта, пораженному сосудистому бассейну, срокам развития инсульта, тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (среднее значение по шкале NIHSS у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков составило 3 балла, у пациентов группы сравнения – 3,1 балл). Пациенты с ХИМ без манифестации инсульта были сопоставимы по стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов из каждой группы имели I стадию дисциркуляторной энцефалопатии и по 78 пациентов из каждой группы страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

21 (50%) пациент основной группы и 20 (47,6%) пациентов группы сравнения имели левополушарный инсульт, 16 (38,1%) пациентов основной и 17 (40,5%) пациентов группы сравнения имели правополушарный инсульт и 5 (11,9%) пациентов основной и 5 (11,9%) пациентов группы сравнения имели инсульт в ВББ.

Согласно классификации патогенетических подтипов инсульта TOAST преобладали пациенты с атеротромботическим (57,1% в основной и 57,1% в группе сравнения) и кардиоэмболическим (23,8% в основной и 23,8% в группе сравнения) инсультом. Реже наблюдались больные с лакунарным инсультом (14,3% и 14,3% в основной группе и группе сравнения соответственно) и у небольшого числа пациентов генез инсульта был не уточнен (4,8% в основной группе и 4,8% в группе сравнения).

Во всех группах обследованных пациентов отмечались нормальные или сниженные показатели ЦВР (менее 25%). У пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков выявлено значительно более частое снижение сосудистой реактивности в ВББ – 39 (92,9%) больных по сравнению с группой сравнения – 26 (61,9%) пациентов ($p < 0,01$), в то время как достоверно значимых различий в изменении ЦВР в каротидной системе между основной группой – 29 (72,5%) больных и группой сравнения – 25 (60,9%) пациентов с инсультом не обнаружено (рисунок 16, 17).

Кроме того, больные со значительным снижением реактивности в ВББ (менее 10%) преобладают среди пациентов с инсультом, страдающих эпилептическими припадками – 22 (52,4%) наблюдений, $p < 0,001$, чем среди пациентов группы сравнения – 3 (7,1%). Обращает внимание и факт преобладания нарушения перфузионного резерва в ВББ – 39 (92,9%) наблюдений, $p < 0,05$ по сравнению с каротидным бассейном – 29 (72,5%) у пациентов с ишемическим инсультом с развитием приступов. В группе сравнения подобной разницы страдания ЦВР в разных сосудистых бассейнах не выявлено.

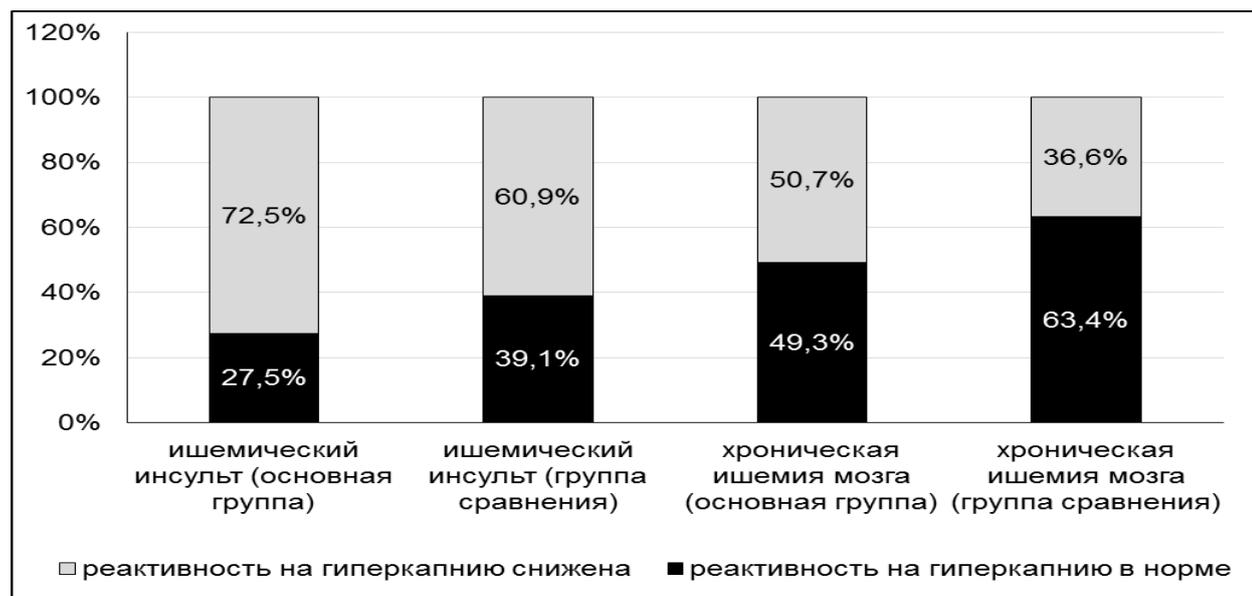


Рисунок 16. – Состояние цереброваскулярной реактивности в каротидных бассейнах у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга

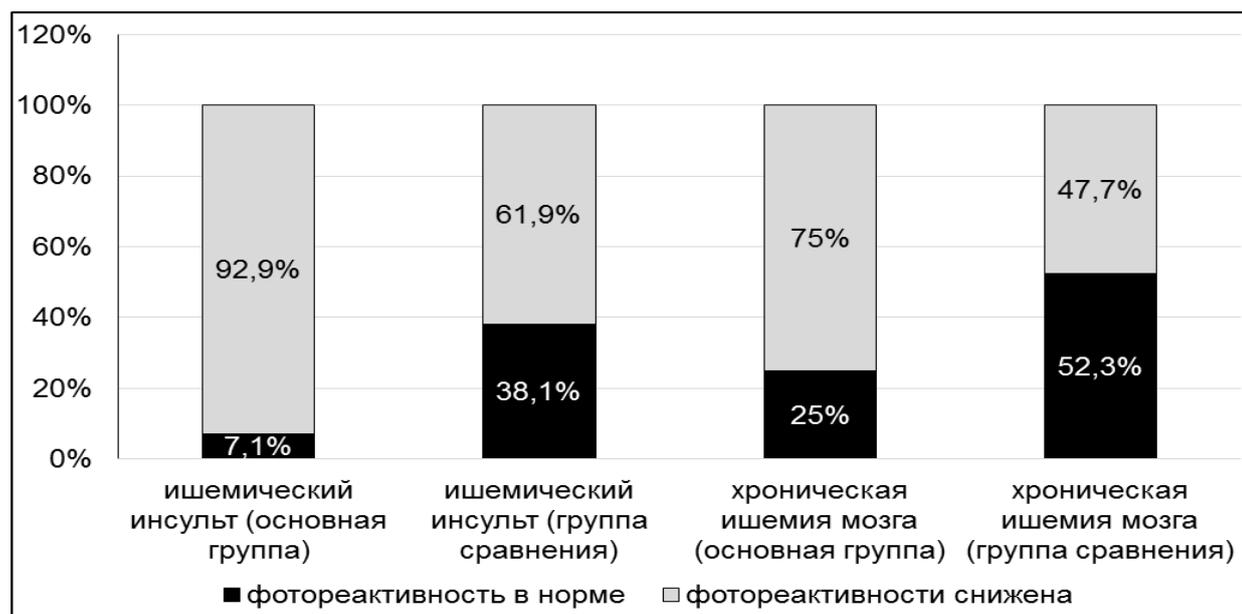


Рисунок 17. – Состояние цереброваскулярной реактивности в вертебро-базиллярном бассейне у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга

Схожие результаты получены и при анализе сосудистой реактивности у пациентов с ХИМ без острых сосудистых событий. Недостаточность перфузионного резерва в ВББ превалировала у больных основной группы – 66 (75%) наблюдений, $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения – 42 (47,7%). При этом пациенты с выраженным снижением сосудистой реактивности (более 10%) чаще встречались в группе больных с эпилептическими припадками – 17 (19,3%) пациентов, $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения – 4 (4,5%) больных. В каротидных бассейнах достоверно значимых различий в снижении ЦВР в основной группе наблюдений – 38 (50,7%) и в группе сравнения – 30 (36,6%) наблюдений не зафиксировано. Как и у пациентов с ишемическим инсультом, у больных ХИМ наблюдается превалирование более частого нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения в системе задней циркуляции – 66 (75%) пациентов, $p < 0,01$ по сравнению с каротидной системой – 38 (50,7%) больных. В группе сравнения пациентов достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и в ВББ не отмечено – 30 (36,6%) и 42 (47,7%) обследованных соответственно.

Выявленные нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения преимущественно в ВББ позволяют высказать предположение о возможной роли в реализации эпилептических приступов недостаточности антиэпилептической системы, значимая часть которой топически ассоциирована с зоной васкуляризации вертебро-базиллярным бассейном.

Таким образом, мультимодальная диагностика больных с острой и хронической ишемией головного мозга позволяет сформировать группы риска развития эпилептических припадков, которые могут составлять: пациенты с острой и хронической ишемией головного мозга с корковой локализацией очагов ишемии; с выраженными очагово-дистрофическими изменениями; пациенты, перенесшие ишемический инсульт с динамикой нейровизуализационного формирования очага ишемии в каудальном направлении; разомкнутым виллизиевым кругом; с левосторонним очагом патологической активности на электроэнцефалограмме; со сниженной цереброваскулярной реактивностью в вертебро-базиллярном бассейне. В группу риска развития ишемического инсульта входят пациенты с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков с верифицированными стенозами магистральных артерий головного мозга более 70%. Особого внимания требуют пациенты с наличием сочетания нескольких из вышеописанных признаков, особенно в возрасте от 50 до 69 лет.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ишемией головного мозга превалируют фокальные приступы (в 92,5% наблюдений у больных с ишемическим инсультом, в 88,5% у больных с хронической ишемией головного мозга). При ишемическом инсульте преобладают простые парциальные приступы (34,7%, $p < 0,05$), при хронической ишемии головного мозга без острых сосудистых событий – сложные парциальные приступы (25,9%, $p < 0,05$). У 71,9% пациентов с инсультом моложе 50 лет чаще развиваются поздние приступы, у больных старше 80 лет в 50% - приступы в дебюте инсульта.
2. У больных с ишемическим инсультом тип эпилептических приступов зависит от времени их манифестации: генерализованные приступы чаще развиваются в дебюте инсульта (45%), среди ранних постинсультных приступов превалируют простые парциальные приступы (43,2%), среди поздних постинсультных приступов - сложные парциальные (14,3%), вторично-генерализованные (40,3%) и полиморфные фокальные (18,5%) эпилептические приступы. Определена ассоциация развития ранних постинсультных приступов с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярном бассейне (67,6%) и в левом каротидном бассейне (55,4%).
3. У больных с ишемическим инсультом с развитием эпилептических приступов превалирует корковая локализация очагов ишемии (81,1%, $p < 0,001$), при этом ранние эпилептические приступы у больных с ишемическим инсультом развиваются при достоверно более частой локализации очага ишемии в правом полушарии с вектором направленности нейровизуализационного формирования ишемического очага в каудальном направлении (медиобазальные отделы височной доли, нижняя височная извилина, угловая извилина, кора затылочной доли); поздние приступы ассоциированы с достоверно более частой ишемией в области коры лобной, височной долей правого полушария и ишемией в проекции стыка коры теменной и затылочной долей левого полушария.
4. У пациентов с ранними эпилептическими приступами на фоне ишемического инсульта отмечены более высокие значения медианы измеряемого коэффициента диффузии (ADC) ($0,00058 \text{ мм}^2/\text{сек} \pm 0,10 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$, межквартильный размах $0,0005-0,0006 \text{ мм}^2/\text{сек}$, $p < 0,05$) по сравнению с больными с ишемическим инсультом без приступов ($0,00048 \text{ мм}^2/\text{сек} \pm 0,07 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$, межквартильный размах $0,00045-0,00054 \text{ мм}^2/\text{сек}$), что свидетельствует о менее грубых структурных изменениях в очаге острой ишемии по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом без развития приступов.
5. У пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов наблюдаются более частая корковая локализация

сосудистых очагов (63,8%, $p < 0,001$) и выраженность атрофических процессов в виде расширения ликворных пространств (86,5%, $p < 0,001$), большая частота выраженности поражения белого вещества (31,4%, $p < 0,001$) с более значимым выявлением в теменно-затылочной локализации (89%, $p < 0,01$).

6. У пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов установлена более высокая частота встречаемости стенозов магистральных артерий (82,3% и 69,5% соответственно, $p < 0,05$). У больных с ишемическим инсультом установлена достоверная ассоциативность припадков-предвестников с верифицированными стенозами магистральных артерий головного мозга более 70% (33,5%, $p < 0,05$), а также вторично-генерализованных приступов - со стенозированием артерий левого каротидного бассейна более 50% (47,9%, $p < 0,05$).

7. У пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов выявлено преобладание снижения цереброваскулярной реактивности в системе задней циркуляции (85,9% и 68% соответственно, $p < 0,01$).

8. Мультимодальное обследование больных с острой и хронической ишемией головного мозга позволило сформировать группы риска развития эпилептических приступов: а) пациенты с острой и хронической ишемией головного мозга с корковой локализацией очагов ишемии; б) пациенты, перенесшие ишемический инсульт с нейровизуализационным паттерном формирования очага ишемии в каудальном направлении; в) пациенты с острой и хронической ишемией головного мозга с левосторонним очагом патологической активности на электроэнцефалограмме; г) пациенты с острой и хронической ишемией головного мозга со сниженной цереброваскулярной реактивностью в системе задней циркуляции. В группу риска развития ишемического инсульта входят пациенты с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими приступами при наличии верифицированных стенозов магистральных артерий головного мозга более 70%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимального формирования групп риска у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с возможным развитием эпилептических приступов необходимо выполнение мультимодального обследования больных, включающего клинико-неврологическое, электроэнцефалографическое и нейровизуализационное обследование, а также изучение церебральной гемодинамики с оценкой состояния цереброваскулярной реактивности.

2. Пациентам с острой и хронической ишемией головного мозга с выявленными факторами риска развития эпилептических приступов необходимо внимательно анализировать любые пароксизмальные состояния и выполнять электроэнцефалографический контроль.
3. При выявлении факторов риска развития эпилептических приступов у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга назначать препараты с метаболическим активирующим эффектом необходимо с большой осторожностью.
4. При обнаружении факторов риска развития эпилептических приступов следует исключить из терапии вазоактивные препараты с эффектом обкрадывания.
5. При лечении пациентов с развившимися эпилептическими приступами на фоне перенесенного ишемического инсульта следует учитывать, что при ишемии в левом каротидном бассейне, также как и при наличии стенозирования артерий левого каротидного бассейна более 50%, выше риск генерализации приступов, и это должно влиять на выбор терапии.
6. При развитии эпилептических приступов у пациентов с хронической ишемией головного мозга с верифицированными стенозами магистральных артерий головного мозга более 70% следует рассматривать эти приступы как потенциальные припадки-предвестники с актуализацией мер первичной профилактики инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были выявлены клинические особенности пациентов с впервые развившимися эпилептическими припадками на фоне ишемического поражения головного мозга, уточнена клиническая феноменология эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга. Изучены нейровизуализационная характеристика головного мозга, его функциональное состояние, а также показатели церебральной гемодинамики у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов. Эти данные позволили сформировать группы риска развития эпилептических припадков у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. В результате проведенного исследования решена важная проблема современной неврологии, имеющая большое медико-социальное значение - на основе мультимодального клинического, нейровизуализационного и нейрофизиологического анализа разработан патогенетический подход к оценке особенностей клинического

развития эпилепсии при острой и хронической ишемии головного мозга для оптимизации принципов ведения больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выявленные в работе клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности, которые могут представлять факторы риска развития эпилептических припадков у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения позволят обратить внимание исследователей на дальнейшую разработку различных методов диагностики для создания основ прогнозирования развития и течения эпилептических приступов. Зная факторы риска, необходимо исследовать возможности своевременного и эффективного воздействия на управляемые факторы риска развития заболевания. Полученные данные мотивируют для дальнейшего исследования с целью создания математической модели для вычисления вероятности развития эпилептических припадков у больного инсультом или хронической ишемией головного мозга. Кроме того, полученная в результате исследования информация позволит в дальнейшем проводить исследования направленные на оптимизацию лечения, а у пациентов с развитием эпилептических припадков на фоне хронической ишемией головного мозга с наличием стенозирующего процесса магистральных артерий головного мозга более 70% - мер первичной профилактики инсульта. Выявленные нарушения цереброваскулярной реактивности обуславливают необходимость проведения у пациентов с развитием эпилептических приступов на фоне ишемии головного мозга апробации препаратов, нормализующих реактивность церебральных сосудов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исмагилов, М.Ф. Современные возможности диагностики факторов риска развития эпилепсии у взрослых / М.Ф. Исмагилов, Т.В. Данилова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2005. - №7. – С. 52-53.
2. Данилова, Т.В. Факторы риска эпилепсии, впервые развившейся во взрослом состоянии (по материалам межрегионального клинико-диагностического центра г. Казани) / Т.В. Данилова, М.Ф. Исмагилов, Д.Р. Хасанова, В.И. Данилов // IX Всероссийский съезд неврологов: Матер. конф. - Ярославль, 2006. - С. 521.
3. Данилова, Т.В. Факторы риска развития эпилептических припадков у пациентов с цереброваскулярной патологией / Т.В. Данилова, М.Ф. Исмагилов // Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2007г. - С.348.

4. Данилова, Т.В. Роль сосудистого фактора в развитии эпилепсии (обзор литературы) / Т.В. Данилова, Д.С. Солодков, З.К. Латыпова // Практическая медицина. – 2007. - №3 (22). – С. 13-16.
5. Хасанова, Д.Р., Эпилептический статус / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова // Руководство по организации мероприятий неотложной медицинской помощи и использованию антимикробных средств. Казань. - 2007. - Первое издание. – С. 50-52.
6. Хасанова, Д.Р. Some peculiarities of epilepsy in patients with ischemia of the brain / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // European Journal of Neurology, abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies – Madrid, Spain, 23-26 august 2008 – P.316.
7. Хасанова, Д.Р. Risk factors of epileptic seizures in patients with cerebrovascular diseases / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // European Journal of Neurology, abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies – Madrid, Spain, 23-26 august 2008. – P.89..
8. Хасанова, Д.Р. Клинические особенности поздней эпилепсии у больных ишемией мозга в условиях стеноокклюзирующего процесса магистральных сосудов головного мозга и без него / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // I Национальный конгресс Кардионеврология: Матер. конф. – Москва, 2008. – С. 293.
9. Данилова, Т.В. Роль сосудистого фактора в развитии эпилепсии (обзор литературы) / Т.В. Данилова, Д.С. Солодков, З.К. Латыпова // Медико-фармацевтический вестник Татарстана. – 2008. - №19 (345) – с. 17-18.
10. Данилова, Т.В. Впервые развившиеся эпилептические припадки у взрослых и хирургическая патология головного мозга / Т.В. Данилова, В.И. Данилов // V Съезд нейрохирургов России. – Уфа, 22-25 июня 2009. - С 358-359.
11. Данилова, Т.В. Некоторые особенности эпилепсии, манифестировавшей на фоне ишемической болезни головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова, И.Р. Камалов // 6-я Межрегиональная научно-практическая конференция. Актуальные вопросы неврологии. – Новосибирск, 27-28 мая 2009г. – С. 79.
12. Данилова, Т.В. Лекарственное лечение эпилепсии / Т.В. Данилова // Ремедиум. Приволжье – март 2009. – С. 18-20.
13. Хасанова, Д.Р. Эпилептические припадки в дебюте ишемического инсульта, клиничко-функциональные корреляты / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов// Неотложные состояния в неврологии: Матер. конф. - Москва, 2009. – С.335.
14. Данилова, Т.В. Эпилептические припадки при хронической ишемии головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова, А.А. Валеева, И.Р. Гиляев // Нарушения кровообращения: диагностика, профилактика, лечения: Матер. конф. – Пятигорск, 2010. – С.224.

15. Данилова, Т.В., Камалов И.Р. Эпилептические припадки при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта / Т.В. Данилова, И.Р. Камалов // Нарушения кровообращения: диагностика, профилактика, лечения: Матер. конф. – Пятигорск, 2010. – С.52.
16. Хасанова, Д.Р. Феноменология сосудистой эпилепсии, клинико-функционально-нейровизуализационные корреляты / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова, А.Б. Гехт // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2010. - №3. – С. 31-34.
17. Хасанова, Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики / Д.Р. Хасанова, В.И. Данилов, М.В. Сайхунов, Т.В. Данилова и соавт. // Методические рекомендации. – 2010г. - 88с.
18. Хасанова, Д.Р. Острый инсульт: организация системы медицинской помощи, алгоритмы диагностики, лечения и профилактики / Д.Р. Хасанова, В.И. Данилов, М.В. Сайхунов, Т.В. Данилова и соавт. // Методические рекомендации. – 2010г. - 114с.
19. Данилова, Т.В. Peculiarities of clinical and functional state of brain in vascular epilepsy patients / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // 14th Congress of the European federation of neurological societies, European Journal of Neurology. – 2010. - 17 (Suppl. 3) – p. 459.
20. Хасанова, Д.Р. Сопоставление клинических, функциональных и морфологических характеристик сосудистой эпилепсии / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // **Казанский медицинский журнал.** – 2010. - №5. – С. 652-655.
21. Данилова, Т.В. Место нарушений мозгового кровообращения среди факторов риска развития эпилепсии и особенности сосудистой эпилепсии / Т.В. Данилова // **Неврологический вестник.** – 2010. - №4 – С. 37-42 (автор. вклад – 100%).
22. Данилова, Т.В. Клинические особенности эпилепсии у больных с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта / Т.В. Данилова, И.Р. Камалов // Нарушения кровообращения: диагностика, профилактика, лечения: Матер. конф. – Иркутск, 2011. – С. 55-56.
23. Хасанова, Д.Р. Клинико-функциональные и нейровизуализационные факторы, ассоциирующиеся с развитием эпилептических припадков у больных с острым инсультом / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов // **Неврологический журнал.** – 2011. - №2 – С. 14-17.
24. Данилова, Т.В. Клинические особенности эпилепсии у больных с ишемическим поражением головного мозга / Т.В. Данилова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2011. - №7. – С. 13-17.
25. Данилова, Т.В. Эпилептические приступы, ассоциированные с ишемией головного мозга при его сосудистых поражениях / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // **Неврологический вестник.** – 2011. - №3 – С. 69-75.

26. Данилова, Т.В. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2012. - № 1 - С. 82-88.
27. Данилова, Т.В. Эпилептические припадки у больных с хронической ишемией головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: Матер. конф. – Нижний Новгород, 2012. – С. 279-280.
28. Данилова, Т.В. Особенности ранних постинсультных эпилептических припадков / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: Матер. конф. – Нижний Новгород, 2012. – С. 280.
29. Данилова, Т.В. The peculiarities of early seizures of poststroke epilepsy» / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // Abstracts of the 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies, European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19 (Suppl. 1) – P. 611.
30. Данилова, Т.В. The peculiarities of post-stroke epileptic seizures related to the post-stroke time / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies, European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 255.
31. Данилова, Т.В. Особенности эпилепсии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения / Т.В. Данилова // Эскизы практической нейрохирургии: Матер. конф. – Балаково, 2012. – С. 91.
32. Данилова, Т.В. Особенности ранних постинсультных эпилептических припадков / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2012. - № 3 - С. 35-41.
33. Данилова, Т.В. Эпилепсия при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения и её лекарственная коррекция / Т.В. Данилова // **Практическая медицина**. – 2012. - №9 (65). – С. 141-145.
34. Хасанова, Д.Р. Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // **Казанский медицинский журнал**. – 2013. - №2. – С. 235-239.
35. Данилова, Т.В. Клинические особенности эпилептических припадков при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения / Т.В. Данилова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2013. - №4. – С. 29-35.
36. Данилова, Т.В. Особенности эпилепсии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения / Т.В. Данилова // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. – 2013. – т.V, №2. – С. 19-24.
37. Хасанова, Д.Р. Клинические особенности эпилептических припадков при острых нарушениях мозгового кровообращения / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов // **Неврологический вестник**. – 2013. - №3. – С. 21-27.

38. Агафонова, Н.В. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / Н.В. Агафонова, А.Г. Алексеев, А.А. Валеева, И.А. Т.В. Данилова и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 248с.
39. Данилова, Т.В. Клинические особенности и функционально-нейровизуализационные предикторы эпилептических приступов при ишемическом инсульте / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // Журнал неврологии и нейрохирургии им. С.С. Корсакова. Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»: Матер. конф. – Казань, 2014. – С. 123-124.
40. Данилова, Т.В. Clinical and neuroimaging features of epileptic seizures in ischemic stroke / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // International Journal of Stroke. Abstracts of the 9th World Stroke Congress. – 2014. - Vol 9 (Suppl. 3). – P. 313.
41. Гусев, Е.И. Эпилепсия после инсульта и черепно-мозговой травмы / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, Н.В. Гуляева, Т.В. Данилова и соавт. // В кн.: Гусев Е.И., Гехт А.Б. (редакт.), Современная эпилептология: проблемы и решения. - Москва: ООО «Буки-Веди», 2015 (520с.). - С. 259-269.
42. Данилова, Т.В. Клинические особенности постинсультных эпилептических припадков / Т.В. Данилова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика** – 2015. – Т7, № 1S. - С. 47-53.
43. Хасанова, Д.Р. Некоторые клинико-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2015. – Т7, №3. - С. 28-34.
44. Данилова, Т.В. Cerebrovascular reactivity in patients with ischemic stroke-induced epileptic seizures / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов // Cerebrovascular diseases 41/S1/16. Abstracts of the 25th European Stroke conference. - 2016. – P. 83.
45. Хасанова, Д.Р. Эпилепсия при острой и хронической церебральной ишемии / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова // Наука и здравоохранение. – 2016. - №2. – С.70-83.
46. Данилова, Т.В. Клинические и электроэнцефалографические характеристики пациентов с эпилептическими припадками на фоне сосудистой патологии головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова // **Неврологический журнал**. – 2016. - №2. – С. 18-24.

Список сокращений

ВББ - вертебро-базилярный бассейн

ВГП - вторично-генерализованные эпилептические припадки

ГП - генерализованные эпилептические припадки

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ЗМА – задняя мозговая артерия

ЛКБ – левый каротидный бассейн

МПЭЛ - международная противоэпилептическая лига

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПКБ – правый каротидный бассейн

ПЛП - полиморфные фокальные эпилептические припадки

ППП - простые парциальные эпилептические припадки

СМА – средняя мозговая артерия

СПП - сложные парциальные эпилептические припадки

ХИМ – хроническая ишемия головного мозга

ЦВР – цереброваскулярная реактивность

ЭЭГ – электроэнцефалография

ARWMC - Age-related white matter changes (возрастные изменения белого вещества)

MMSE - Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США)

χ^2 – статистика «хи-квадрат»