Клинические особенности эпилепсии у больных с ишемическим поражением головного мозга

Т.В. ДАНИЛОВА

Clinical features of epilepsy in patients with a cerebral ischemic lesions

T.V. DANILOVA

Межрегиональный клинико-диагностический центр Казанского государственного медицинского университета

В результате комплексного обследования 320 больных с эпилептическими припадками, развившимися на фоне ишемического поражения головного мозга, установлено преобладание в этих случаях фокальных приступов, превалирование корковой локализации очагов ишемии, сопряженность времени клинической манифестации эпилептических припадков с патогенетическим подтипом ишемического инсульта. Определено критическое значение стенозов и окклюзий, снижение цереброваскулярной реактивности в области вертебрально-базилярного бассейна у пациентов с ишемическим поражением головного мозга с развитием эпилептических припадков по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: *эпилепсия, ишемическое поражение головного мозга.*

The integral medical supervision of 320 patients with epileptic seizures developed in the cases of cerebral ischemic lesion revealed the predominance of focal epileptic seizures and cortical ischemic pathology, and the correlation between the time of the clinical manifestation of seizures and the stroke subtype. The critical significance of stenoses and occlusions and the reduction of cerebrovascular reactivity in the vertebro-basilar basin were observed in patients with epileptic seizures due to the brain ischemic lesion compared with patients of the control group.

Key words: *epilepsy, ischemic lesions of brain.*

Результаты исследований последних лет показали, что одним из основных факторов риска развития эпилепсии у пациентов старшей возрастной группы являются нарушения мозгового кровообращения [1—6, 9, 10, 12, 13]. Имеется достаточное количество публикаций [2, 6, 8, 9, 12—14], посвященных сосудистой эпилепсии, в первую очередь постинсультной эпилепсии, в меньшей степени эпилепсии, развившейся в условиях хронической ишемии головного мозга.

Цель настоящей работы — исследование клинических особенностей эпилепсии, развившейся в условиях цереброваскулярной патологии, с учетом клинико-функциональных и клинико-нейровизуализационных показателей.

Материал и методы

Наблюдали 320 пациентов, 185 мужчин и 135 женщин, в возрасте от 48 до 82 лет, страдающих ишемическим поражением головного мозга с различными типами эпилептических припадков. Среди них 59,1% составляли пациенты, перенесшие ишемический инсульт, 40,9% — больные, страдающие хронической ишемией головного мозга. Они составили 2 основные группы.

В 2 контрольные группы вошли соответственно 144 больных с ишемическим инсультом и 95 пациентов с хронической ишемией головного мозга, но без развития эпилептических припадков. Контрольные группы были сопоставимы с основными по возрасту, клиническим характеристикам и представленности патогенетических подтипов инсульта.

Обследование больных проводилось в условиях стационара Межрегионального клинико-диагностического центра (Казань). Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике.

Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате Signa Horison фирмы «General Electric» (США) с напряженностью 1 Тл в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, с применением МРА (3DTOF). Функциональное состояние мозга оценивалось по данным электроэнцефалограмм, зарегистрированным на электроэнцефалографе Voyageur (Nicolet, США). Транскраниальная допплерография проводилась на аппарате Pioneer 4040 EME (Nicolet, США). Исследовались артерии каротидных и вертебрально-базилярного (ВББ) бассейнов с определением средней линейной скорости

© Т.В. Данилова, 2011

e-mail: tdanilova@icdc.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:13

кровотока, реактивности при дилататорном и констрикторном ответах. Кроме того, выполнялось дуплексное эстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности (ЦВР) с фотостимуляционной и гиперкапнической пробами на ультразвуковых аппаратах LOGIC 500, VOLUSON EXPERT 730 JE MS, PHILLIPS HDI 5000 SONO CT XP секторным датчиком 2МГц.

Количественные данные подвергались статистической обработке с использованием программ Microsoft Excel, Microsoft Access, Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что у 89,7% пациентов преобладали фокальные припадки (p<0,001): из них у 24,7% (79 пациентов) были простые парциальные припадки, у 17,5% (56 пациентов) — сложные парциальные, 30,3% (97 пациентов) страдали вторично-генерализованными припадками, в 17,2% наблюдений (55 больных) отмечались полиморфные фокальные приступы. Лишь у 10,3% (33 пациента) были генерализованные припадки. При этом простые парциальные приступы достоверно чаще встречались у пациентов, перенесших ишемический инсульт (34,4%, p<0,001), чем у больных хронической ишемией мозга без острых сосудистых событий (10,7%); в половине наблюдений (54,8%) простые парциальные припадки развивались в дебюте или в первые 7 дней ишемического инсульта и были клинически ассоциированы с актуальной зоной ишемии (рис. 1). В то же время сложные парциальные приступы значительно чаще развивались у больных с хронической ишемией мозга (25,2%, p<0,01) по сравнению с пациентами, перенесшими ишемический инсульт (12,2%). Другие типы приступов развивались с равной частотой как у пациентов, перенесших инсульт, так и у больных с хронической ишемией мозга.

Правополушарный (43,8% больных) и левополушарный (45,4%) инсульт у обследованных пациентов представлен практически в одинаковой степени, у 10,8% пациентов инсульт развивался в ВББ. При этом при практически равной встречаемости у больных с инсультом как в правом, так и в левом каротидных бассейнах простых (42,4%) и сложных (30,7%) парциальных припадков, у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, чаще развивалась вторичная генерализация приступов (35,2% по сравнению с 27,1% в правом каротидном бассейне), а также среди пациентов этой группы было больше больных с клиникой генерализованных припадков (12,5% — у больных с левополушарным и 3,5% — у пациентов с правополушарным инсультом).

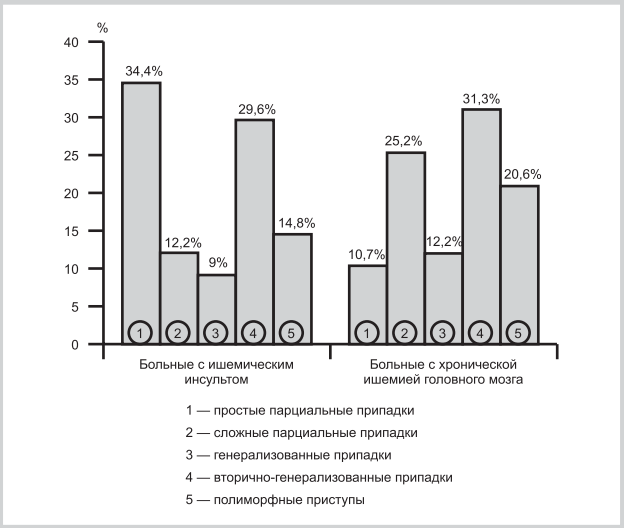

Рис. 1. **Распределение типов эпилептических приступов у больных с ишемическим поражением головного мозга.**

Патогенетические подтипы инсульта были представлены в исследуемой группе следующим образом: 52,4% пациентов перенесли атеротромботический подтип инсульта, 26,5% — кардиоэмболический, у 29,0% больных был лакунарный инсульт и в 5,8% наблюдений подтип инсульта было сложно верифицировать. Заслуживают внимания результаты анализа манифестации эпилептических припадков у больных с разными подтипами инсульта. Припадки-предвестники достоверно чаще (p<0,01) развивались у пациентов с лакунарным подтипом инсульта (28,0%) по сравнению с другими его подтипами (рис. 2). Приступы в дебюте инсульта чаще наблюдались при кардиоэмболическом подтипе инсульта — 41,7% (p<0,05). Ранние припадки (в первые 7 дней развития инсульта) реже всего были при лакунарном инсульте. Поздние припадки встречались равно часто при всех подтипах инсульта.

При оценке развития эпилептических припадков в динамике отмечено, что в основном учащались приступы, развившиеся у пациентов через 7 и более дней после инсульта (45% среди больных с учащением приступов). Урежение припадков чаще наблюдалось у пациентов с развитием эпилептических приступов в дебюте инсульта (41% из числа лиц, у которых приступы становились с течением времени более редкими).

Наиболее частыми факторами риска, ассоциированными с ишемическим поражением головного мозга, являлись артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, хроническая ревматическая болезнь сердца (см. таблицу).

По степени выраженности неврологического дефицита, оцененной по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), 46,6% пациентов имели от 0 до 3 баллов, 41,8% — от 4 до11 баллов, по 5,8% больных — от 12 до 18 баллов и от 19 до 27 баллов. Выявлено, что сложные парциальные припадки достоверно чаще развивались у пациентов с неврологическим дефицитом по шкале NIHSS от 0 до 3 баллов (20,7%), в то время как частота развития генерализованных приступов увеличивалась в группах больных с грубым неврологическим дефицитом и была максимальной (45,5%) у пациентов с дефицитом по шкале NIHSS от 19 до 27 баллов. Достоверно значимых различий в частоте развития простых парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков у пациентов с разной степенью очагового неврологического дефицита не обнаружено.

У больных, страдающих эпилептическими припадками, очаговая патологическая активность на электроэнцефалограммах зарегистрирована в 44,7% наблюдений с преобладанием в височной области — 81,4% (p<0,001) по сравнению со всеми другими зарегистрированными локализациями. Кроме того, превалировала левосторон-

Факторы риска, ассоциированные с ишемическим поражением головного мозга

Фактор риска	Число пациентов, %	
	перенесших ишемический инсульт	с хронической ишемией головного мозга
Артериальная гипертензия	85,2	75,6
Сахарный диабет	14,0	6,9
Дислипидемия	36,0	35,9
Нарушение ритма сердца	26,5	17,6
Ишемическая болезнь сердца	25,9	16,8
Постинфарктный кардиосклероз	13,2	5,3
Хроническая ревматическая болезнь сердца	6,9	3,1

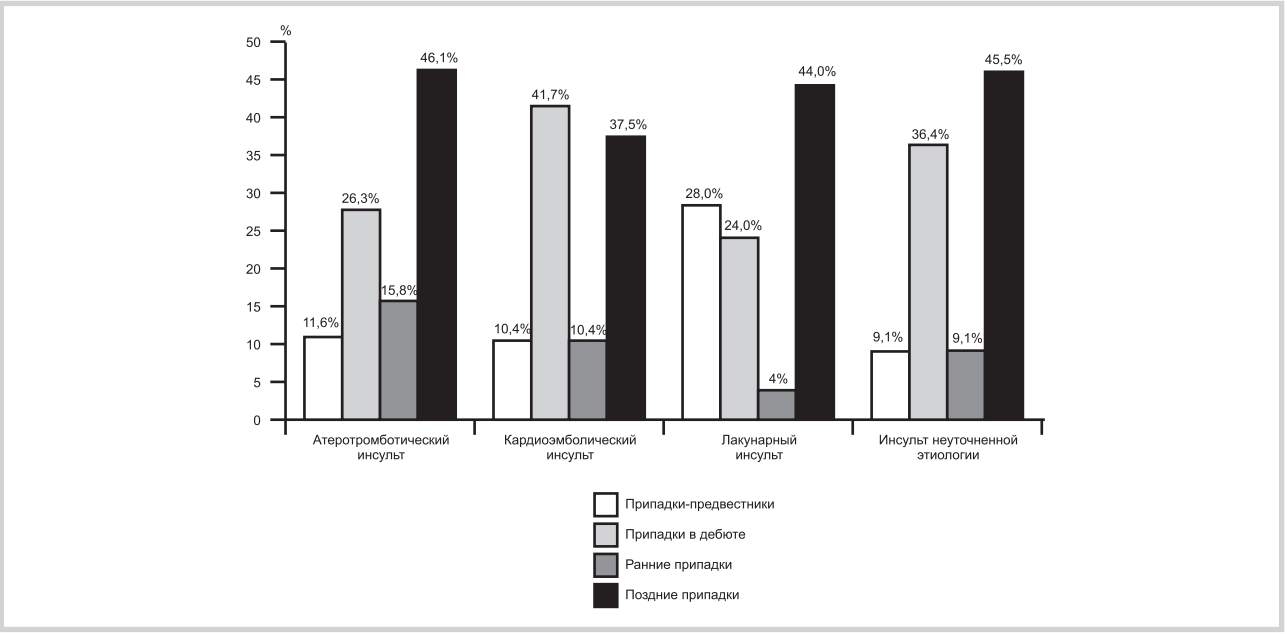

Рис. 2. **Соотношение эпилептических припадков в зависимости от времени их развития при разных типах ишемического инсульта.**

няя локализация очаговой активности — 59,9% по сравнению с 40,1% в правом полушарии, в равной представленности как у пациентов с ишемическим инсультом (59,0%), так и у больных с хронической ишемией головного мозга (62,2%). При этом частота регистрации очагов патологической активности нарастала в группах пациентов с утяжелением неврологического дефицита: у больных с 0—3 баллами по шкале NIHSS этот показатель составил 50,6%, при 4—11 баллах — 56,9%, при 12—18 баллах — 63,6%, у пациентов с 19—27 баллами — 90,9%. Было отмечено совпадение очага ишемии по данным МРТ с очагом патологической активности, выявленной на ЭЭГ, в 73,3% наблюдений. При этом если у больных с 0—3 баллами по шкале NIHSS это совпадение было в 67,3% наблюдений, с 4—11 баллами — в 86,8%, то у пациентов с 12—18 и с 19—27 баллами совпадение очагов наблюдалось в 100% случаев.

Анализ результатов МРТ пациентов, перенесших инсульт, показал, что у больных основной группы ишемические изменения чаще распространялись на кору головного мозга — 65,9%, чем у больных контрольной группы — 42,1%. При анализе МРТ головного мозга больных с хронической ишемией мозга как основной, так и контрольной групп были выявлены множественные ишемические очаги, однако при этом ишемические изменения в коре головного мозга также значительно чаще визуализировались у пациентов, страдающих эпилептическими припадками — 57,4%, чем у больных без приступов (11,8%, $p<0,001$).

В основе ишемического поражения у пациентов, страдающих эпилептическими припадками, у 56,8% был стеноокклюзирующий процесс магистральных артерий головного мозга (при этом в группе больных, перенесших инсульт, стенозы выявлены у 73,0%, а среди пациентов с хронической ишемией мозга — у 45,2%). Исследование сосудов головного мозга не выявило достоверно значимой разницы в частоте встречаемости стенозирующего процесса в основной и контрольной группах (67,4% — у больных контрольной группы, перенесших инсульт, и 50,0% — у пациентов с хронической ишемией мозга без эпилептических припадков). Однако пациентов с гемодинамически значимыми стенозами было достоверно больше в группе больных с ишемическим поражением головного мозга, страдающих эпилептическими припадками (26,1% среди больных, перенесших инсульт, и 6,5% — с хронической ишемией мозга), по сравнению с контрольной группой (10,8% пациентов, перенесших инсульт, и 3,3% — с хронической ишемией мозга). Отмечено также, что при

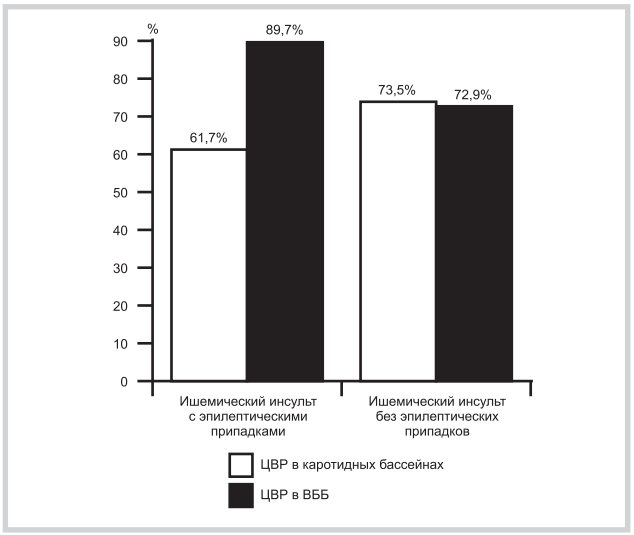

Рис. 3. **Выявление сниженной ЦВР у больных с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками и без приступов.**

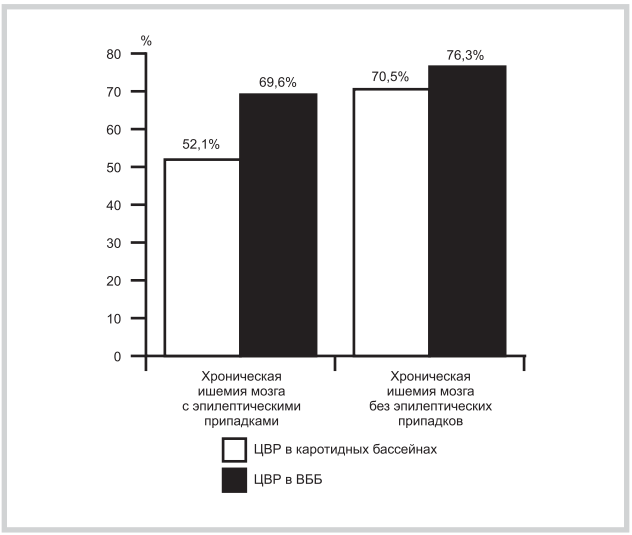

Рис. 4. **Выявление сниженной ЦВР в разных сосудистых бассейнах у больных с хронической ишемией головного мозга с эпилептическими припадками и хронической ишемией мозга без приступов.**

равной тенденции к увеличению частоты верификации гемодинамически значимых стенозов по мере нарастания неврологического дефицита у пациентов, перенесших ишемический инсульт, как основной, так и контрольной групп, процент выявленных гемодинамически значимых стенозов у больных с грубым неврологическим дефицитом (19—27 баллов по шкале NIHSS), страдающих эпилептическими припадками, был достоверно выше (90,9%), чем у пациентов контрольной группы (33,3%).

Было установлено, что у больных с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков преобладало нарушение перфузионного резерва в ВББ (89,7%) по сравнению с каротидным бассейном (61,7%, $p<0,001$) (рис. 3).

Кроме того, нарушение ЦВР в ВББ чаще коррелировало с зарегистрированными на ЭЭГ очагами патологической активности (94,3% по сравнению с 62,9% наблюдений с уменьшением перфузионного резерва в каротидной системе с зарегистрированной очаговой пароксизмальной активностью) вне зависимости от причинного в плане инсульта бассейна. В контрольной же группе пациентов достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и ВББ не выявлено (73,5 и 72,9% соответственно). Наряду с этим отмечено, что наиболее значимое снижение перфузионного резерва в ВББ было в группе пациентов с учащающимися в динамике эпилептическими припадками (100%).

Проведенный корреляционный анализ между степенью снижения ЦВР у больных с ишемическим инсультом и фактом развития у этих больных эпилептических припадков выявил определенные корреляции, а именно, оказалось, что чем более грубо снижены показатели ЦВР в ВББ, тем вероятнее развитие у пациентов эпилептических припадков ($r=0,19$, $p<0,05$). Напротив, при более низких значениях ЦВР в каротидной системе риск развития эпилептических приступов снижается ($r=-0,20$, $p<0,05$). Кроме того, степень снижения ЦВР в ВББ коррелирует с развитием вторично-генерализованных эпилептических припадков, т.е. по мере снижения показателя фотореактивности учащается вторичная генерализация приступов ($r=0,27$, $p<0,05$).

В группе пациентов с хронической ишемией головного мозга, страдающих различными типами эпилептических припадков, нарушение ЦВР в целом обнаружено в 71,6% наблюдений с преобладанием нарушения перфузии в ВББ (69,6%, в то время как в каротидной системе эти изменения были только у 52,1% пациентов) (рис. 4). Как и у больных, перенесших ишемический инсульт, у пациентов с хронической ишемией головного мозга отмечен высокий процент нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения при зарегистрированных очаговых пароксизмальных изменениях на ЭЭГ (63,2%). В контрольной группе больных хронической ишемией головного мозга, но без эпилептических припадков достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и ВББ не обнаружено (70,5 и 76,3% соответственно).

Изложенные выше данные должны использоваться при определении тактики лечения. Прежде всего у пациентов, страдающих ишемическим поражением головного мозга, необходимо исключить назначение препаратов с вазоактивным действием с возможным эффектом обкрадывания. В то же время пациентам с ишемическими поражениями с верифицированной симптоматической эпилепсией (т.е. при развитии повторных неспровоцированных эпилептических приступов) должна быть начата адекватная антиэпилептическая терапия. Прием препаратов должен быть длительным, регулярным и непрерывным. Выбор лекарственного средства и подбор дозировок осуществляется врачом для каждого пациента индивидуально с учетом формы эпилепсии, типа приступов, их частоты, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, возможных побочных эффектов препарата и т.д. Традиционно к препаратам первого выбора относят карбамазепин и вальпроат натрия (по результатам проведенного нами анализа препараты карбамазепина получали 45,1% пациентов, препараты вальпроевой кислоты — 25,3%), а также препараты первого поколения фенобарбитал и фенитоин. Однако в настоящее время в клинической практике с успехом широко используют такие антиконвульсанты, как топирамат, ламотриджин, леветираце-

там, окскарбазепин, габапентин. Ишемический инсульт и хроническая ишемия головного мозга развиваются во времени, особенно в условиях стеноокклюзирующего процесса, что требует назначения нейропротективной терапии. Кроме того, имеется сходство патогенетических механизмов развития ишемии и эпилепсии (в частности, развитие глутаматной эксайтотоксичности, оксидантного стресса, внутриклеточного накопления кальция) [11, 15]. В связи с этим особый интерес при выборе антиконвульсантов для лечения эпилепсии, развившейся на фоне ишемического поражения головного мозга, вызывают противоэпилептические препараты, обладающие нейропротективными свойствами. В ряде экспериментальных работ был показан положительный нейропротективный эффект топирамата и ламотриджина при ишемии головного мозга [7, 11, 15], что обусловлено фармакологическим действием этих препаратов, а именно, воздействием на глутаматергическую систему (ламотриджин подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты, топирамат препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов к глутамату), влиянием на пресинаптические потенциалзависимые Na+-каналы, подавлением эксайтотоксичности. Безусловно, необходимо подробное изучение (с проведением многоцентровых исследований) возможности назначения антиконвульсантов, обладающих нейропротективными свойствами, в качестве средства выбора у больных как с острой, так и с хронической ишемией головного мозга. В то же время, учитывая полученные данные о нарушении регуляторных механизмов мозгового кровообращения, наряду с базовой терапией необходимо к лечению добавлять препараты, нормализующие цереброваскулярную реактивность.

Таким образом, у больных с эпилептическими припадками, развившимися на фоне ишемического поражения головного мозга, установлена связь времени клинической манифестации эпилептических припадков с патогенетическим подтипом ишемического инсульта, преобладанием фокальных приступов как у больных с острой ишемией, так и при хронической ишемии головного мозга, и превалирование корковой локализации очагов ишемии. В характере стеноокклюзирующих процессов в группах обследованных установлено преобладание критических гемодинамически значимых стенозов и окклюзий у больных с ишемической болезнью головного мозга с развитием эпилептических припадков по сравнению с контрольной группой. Выявлена связь ЦВР в области ВББ и каротидного бассейна с фактом развития эпилептических приступов. Определено снижение ЦВР в ВББ, отражающее недостаточность перфузионного резерва у пациентов с ишемическим поражением головного мозга, страдающих эпилептическими припадками. Для выработки адекватного алгоритма лечения целесообразно проводить комплексное обследование больных с использованием современных инструментальных методов, позволяющих получить информацию о состоянии морфологии церебральных структур, ангиоархитектоники, функциональном состоянии больших полушарий и ствола головного мозга, тонусе мозговых сосудов и состоянии регуляторных механизмов мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бурд Г.С.* Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения. Журн неврол и психиат 1995; 3: 4—12.
2. *Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б. и др.* Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве. Журн неврол и психиат 1999; 99: 10: 4—8.
3. *Гехт А.Б.* Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения. Consilium medicum 2000; 2: 2: 2—11.
4. *Гехт А.Б., Кураш О.Я., Беликова А.П. и др.* Особенности церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими припадками после ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2003; 103: 9: 28—32.
5. *Гехт А.Б.* Эпилепсия у пожилых. Журн неврол и психиат 2005; 105: 11: 66—67.
6. *Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др.* Эпидемиология эпилепсии в России. Журн неврол и психиат 2006; 106: 1: 3.
7. *Baskys A., Segal J., Fang L.* Neuroprotective properties of topiramate in organotypic hippocampal cultures: implicayions for treatment of vascular and other dementias. Drug Dev Res 2002; 56: 393—400.
8. *Burn J., Dennis M., Bamford J. et al.* Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. BMJ 1997; 315: 1582—1587.
9. *Camilo O., Darry D., Goldstein B.* Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke. Stroke 2004; 7: 1769—1775.
10. *Hauser W.A.* Epidemiology of Epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica 1995; 162: 17—21.
11. *Leker R.R., Neufeld M.Y.* Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. Brain Res Rev 2003; 42: 187—203
12. *Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M.* Etiology of seizures in the elderly. Epilepsia 1986; 27: 458—463.
13. *Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M.* Acta N Scand 1986; 74: 409—415.
14. *Silverman I.E., Restregpo L., Mathews G.C.* Poststroke seizures. Arch Neurol 2002; 59: 195—201.
15. *Willmore L.J.* Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. Epilepsy and Behavior 2005; 7: 25—28.