

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Латыпова Зарина Камильевна

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Хасанова Д.Р.

Казань

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	9
1.1 Этиология и патогенез эпилепсии у больных с хронической ишемией мозга.....	9
1.2 Клинико-диагностические особенности эпилепсии у больных с хронической ишемией мозга.....	18
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1 Характеристика клинических наблюдений.....	35
2.2 Объективный осмотр.....	37
2.3 Электроэнцефалография.....	37
2.4 Нейровизуализация.....	37
2.5 Дуплексное сканирование магистральных артерий головы.....	39
2.6 Исследование скорости натрий-литиевого противотранспорта.....	40
2.7. Методы статистической обработки результатов.....	42
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	44
3.1 Факторы риска хронической ишемии головного мозга у пациентов исследуемых групп.....	44
3.2 Особенности неврологического статуса.....	45
3.3 Особенности эпилептических припадков у больных с хронической ишемией головного мозга.....	47

3.4 Результаты электроэнцефалографического исследования в межприступный период.....	50
3.5 Результаты нейровизуализации.....	54
3.6 Результаты экстракраниального дуплексного сканирования.....	62
3.7 Результаты исследования цереброваскулярной реактивности.....	64
3.8 Результаты исследования скорости трансмембранного ионотранспорта у больных с хронической ишемией головного мозга...	70
3.9 Клинические наблюдения.....	73
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	87
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ. Краткая шкала оценки психологического статуса (MMSE).....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проблема эпилепсии является одной из наиболее актуальных в современной неврологии [36, 70, 146]. По данным Европейской комиссии по эпилепсии, около 50 млн человек в мире страдает эпилепсией [175]. Согласно результатам эпидемиологических исследований последних лет, частота эпилепсии среди населения старше 60 лет неуклонно растет. В числе причин этого следует отметить увеличение в структуре населения доли лиц старших возрастных групп, у которых преобладают сосудистые и дегенеративные заболевания нервной системы, а также опухоли мозга, черепно-мозговые травмы. Цереброваскулярная патология является одним из ведущих факторов риска эпилепсии у пожилых больных.

Степень разработанности темы исследования

Диагностика эпилепсии позднего возраста представляет определенные трудности и нередко осуществляется спустя несколько лет после первых эпизодов заболевания. До сих пор не изучены механизмы, способствующие манифестации эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), недостаточно определена зависимость признаков эпилептизации головного мозга от состояния цереброваскулярной реактивности, не разработана тактика лечения эпилепсии у пожилых пациентов, страдающих, как правило, рядом сопутствующих соматических заболеваний. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности изучения особенностей патогенеза, клиники, лечения и прогнозирования эпилепсии у больных старших возрастных групп с хронической ишемией головного мозга.

Цель исследования: на основании клинико-функциональных, нейровизуализационных характеристик больных с впервые возникшими эпилептическими припадками на фоне хронической ишемии головного мозга определить ведущие факторы риска развития эпилепсии.

Задачи исследования:

1. Изучить феноменологию эпилепсии, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга.
2. Определить нейровизуализационные характеристики у больных с хронической ишемией головного мозга и впервые возникшими эпилептическими припадками.
3. Исследовать состояние магистральных артерий головы с оценкой цереброваскулярной реактивности у больных с хронической ишемией головного мозга и впервые возникшими эпилептическими припадками.
4. Оценить скорость натрий-литиевого противотранспорта – маркера генетически детерминированных ионотранспортных механизмов клеточных мембран у больных с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками.
5. Выявить факторы риска развития эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга.

Научная новизна

У больных с хронической ишемией головного мозга с развившейся эпилепсией наряду с превалированием корковой и субкортикальной локализацией сосудистых очагов определено более выраженное поражение белого вещества головного мозга по сравнению с пациентами без эпилепсии.

Определена большая выявляемость стенозирующего процесса магистральных артерий головы у больных эпилепсией, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга, относительно больных без эпилептических припадков.

Установлена высокая частота выявления сниженной цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне (ВББ) у больных с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками.

Определена связь развития эпилепсии и высокой скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта у больных с хронической ишемией головного мозга.

Теоретическая значимость работы

Выявлена ассоциативность развития эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга с нейровизуализационными особенностями ишемии головного мозга, состоянием перфузионного резерва в системе задней циркуляции и с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Практическая значимость работы

Комплексное обследование (общеклинический осмотр, нейровизуализационное обследование, экстракраниальное и транскраниальное дуплексное сканирование с проведением функциональных проб для оценки цереброваскулярной реактивности, определение скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта) позволяет установить особенности и факторы риска развития эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга.

Выявленные факторы риска развития эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга (кортикальная и субкортикальная локализация сосудистых очагов в головном мозге, снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне, высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта) необходимо учитывать при возникновении любых пароксизмальных состояний для своевременной диагностики эпилепсии и подбора лекарственной терапии.

Методология и методы исследования

Применялись общенаучный и конкретно-научный (клинический, инструментальный, лабораторный, статистический) методы. Объект исследования – пациенты с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях хронической ишемии головного мозга (174 человека) и пациенты с ХИГМ без приступов (130 человек). Предмет исследования –

клинические проявления, нейровизуализационные изменения вещества головного мозга, электроэнцефалографические и гемодинамические показатели, скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных эпилепсией, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга, установлено превалирование корковой и субкортикальной локализации сосудистых очагов, а также большая степень поражения белого вещества головного мозга в сравнении с больными без эпилептических припадков.

2. В развитии эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга имеет значение снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне.

3. Структурно-функциональное состояние клеточной мембраны, проявляющееся высокой скоростью трансмембранного ионотранспорта, может быть одним из факторов риска развития эпилепсии на фоне хронической ишемии головного мозга.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр». Основные положения работы учитываются в методике преподавания на кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были доложены на 12-м конгрессе Европейского общества неврологов (Мадрид, 2008), I Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2008), конгрессах Европейского общества неврологов – 14-м (Женева, 2010) и 15-м (Будапешт, 2011), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), кафедральной конференции сотрудников кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (2016).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в работе, состоит в выполнении планирования, организации и проведении клинико-неврологического осмотра, оценке результатов функциональных и нейровизуализационных исследований, а также проведении статистической обработки результатов, публикации материалов по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа содержит введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации. Исследование изложено на 121 странице машинописного текста, иллюстрировано 8 таблицами и 22 рисунками, двумя клиническими наблюдениями. Список литературы содержит 218 наименований, среди них 136 отечественных источников и 82 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез эпилепсии у больных с хронической ишемией мозга

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и третьей по частоте после деменции и инсультов неврологической проблемой у лиц старшего возраста [13, 18, 33, 47, 137, 146, 180].

В разные годы к проблеме сосудистой эпилепсии обращались такие неврологи, как Н.К. Боголепов, В.А. Сараджишвили, В.М. Габашвили, Э.С. Прохорова, Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, В.А. Карлов, Ф.А. Яхин, А.Б. Гехт, W.A. Hauser, K. Luhdorf, C. Sung; Myint P.K., L.E. Leppik и др. Они рассматривали ее в комплексе кардиоваскулярных, нейрофизиологических, геронтологических проблем, а также исследовали патогенетическую зависимость эпилептических припадков и ишемической болезни головного мозга [13, 27, 35, 36, 72, 135, 154, 176, 186]. Изучению церебральной гемодинамики уделялось меньше внимания. В иностранной литературе имеются немногочисленные данные по изучению церебральной гемодинамики при постинсультной эпилепсии. Они касаются в основном более частой встречаемости кардиоэмболий и в меньшей степени атеросклеротического стеноза магистральных артерий головы в названной группе больных [205, 216].

Не исследовано прогностическое значение гемодинамических параметров у больных ишемическим инсультом для развития эпилептических припадков и течения эпилепсии, также отсутствуют исследования гемодинамики крупных экстра- и интракраниальных сосудов с определением частоты, степени и характера атеросклеротического поражения [182, 205].

Результаты многих международных и отечественных исследований эпилепсии у взрослых показывают, что наиболее частыми причинами эпилепсии у пожилых являются цереброваскулярные заболевания [5, 20, 24,

37, 43, 81, 99, 170, 187], в том числе – хроническая ишемия головного мозга [38, 53, 54].

Сведения о встречаемости эпилептических припадков при цереброваскулярных заболеваниях неоднозначны. По данным одних авторов, частота эпилепсии, развивающейся при сосудистой патологии головного мозга, колеблется от 5 до 35% [2, 26, 64, 71, 145], по утверждению других – достигает 52,3% случаев [199].

По данным эпидемиологических исследований, в целом риск различных заболеваний ЦНС, в том числе и эпилепсии, повышается с увеличением возраста [2, 60, 201, 211]. В результате анализа многолетних наблюдений W.A. Hauser и L.T. Kurland впервые отметили высокую частоту встречаемости эпилепсии у пациентов старших возрастных групп. В дальнейшем ими выявлено, что в 30% случаев развитие эпилепсии у лиц старше 60 лет было связано с нарушением мозгового кровообращения [154]. Исследования A. Neligan и соавт. (2012) также подтвердили, что 25% случаев впервые выявленных эпилептических припадков приходится на лиц старше 60 лет — т.е. в возрасте, когда наиболее часто развиваются сосудистые заболевания головного мозга [187].

В настоящее время считается установленным факт высокой заболеваемости и распространенности эпилепсии среди лиц старше 60 лет и особенно старше 70 лет. По мнению многих исследователей, в этом возрасте наиболее часто отмечается дебют заболевания у взрослых [9, 49, 54, 143, 155, 202, 203, 208]. По некоторым литературным данным, первичная заболеваемость эпилепсией у пожилых в 2,5–3 раза выше, чем у молодых [6, 50, 141, 155, 185].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в США, показало, что рост количества больных с впервые возникшими приступами имеет два пика: первый – в детском возрасте, а второй, даже более выраженный, у пациентов старше 60 лет [80]. Также было выявлено, что рост заболеваемости эпилепсией составлял 200 человек на 100 000 населения в год среди

пациентов старше 80 лет. Исследователи полагают, что увеличение количества больных с впервые выявленной эпилепсией в пожилом возрасте обусловлено развитием у этой категории пациентов цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, метаболических нарушений, которые являются наиболее частыми причинами возникновения эпилептических приступов [150, 155, 171]. Специалистов настораживает тот факт, что смертность при нелеченой эпилепсии у пожилых значительно выше, чем в других возрастных группах.

При анализе возрастных особенностей эпилепсии было выявлено, что именно в старшей возрастной группе наблюдается максимально высокая коморбидность различных заболеваний, которые могут стать причиной формирования симптоматической или предположительно симптоматической (криптогенной) фокальной эпилепсии или в определенных условиях вызвать появление спровоцированного эпилептического приступа [15, 61, 98, 110, 158, 168].

Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в генезе которого, помимо индивидуального предрасположения, важную роль играют провоцирующие факторы [63, 83, 102, 104, 135, 188, 200]. Специальные исследования, проведенные по инициативе В.А. Карлова, позволили уточнить роль некоторых из этих эндо- и экзогенных факторов. Многие исследователи подчеркивают, что при впервые диагностированной эпилепсии во взрослом возрасте, – а часто это симптоматическая эпилепсия, – необходимо определить факторы риска ее развития [59, 92, 179].

При изучении вопроса эпилепсии, впервые возникшей у взрослых, исследователями признана роль возрастного фактора, что выразилось в обособлении клинико-патогенетического комплекса поздней эпилепсии [27, 147, 182]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что главенствующими среди этиологических причин развития эпилепсии являются сосудистые патологические процессы, которые в более пожилом возрасте полностью вытесняют травматический и токсико-инфекционный

факторы. Исследования, проведенные в последние годы, подтвердили тот факт, что сосудистая патология участвует в развитии эпилепсии [109, 157].

Фактор, определяющий особенности цереброваскулярной патологии в позднем возрасте, – нарастающее значение атеросклероза с поражением все большего числа сосудов мозга. Многими авторами замечено, что деформация артерий чаще всего (в 40% случаев) обнаруживается в пожилом возрасте при сосудистых заболеваниях нервной системы [40, 46, 59].

Следует отметить, что особенности поражения мелких и крупных артерий, нарушения микроциркуляции в значительной степени определяют степень поражения головного мозга, характер и выраженность неврологического дефицита.

Было замечено, что у пациентов старших возрастных групп наиболее часто по сравнению с остальной популяцией имеются органические поражения головного мозга, в том числе в рамках болезней, ассоциированных с возрастом, таких как хроническая ишемия мозга [93, 105, 111, 115, 181]. У 85% больных эпилепсией пожилого возраста была неврологическая симптоматика, характеризующая нарушения мозгового кровообращения [70].

В ранних работах по изучению развития эпилепсии у взрослых (Габиашвили В.М. и др., 1986; В.А. Сараджишвили, 1989) отмечалось, что эпилептические проявления после 60 лет возникают почти исключительно у больных с атеросклерозом сосудов головного мозга и при сочетании атеросклероза с артериальной гипертонией. Современными исследованиями подтверждено, что при артериальной гипертонии морфологические изменения локализуются в мелких артериях, кровоснабжающих глубинные отделы мозга, и сопровождаются диффузными изменениями перивентрикулярного и субкортикального белого вещества, проявляющимися синдромом дисциркуляторной энцефалопатии, которая становится основой для формирования целого ряда неврологических расстройств [52, 74, 133, 193].

Основным критерием, определяющим клинико-патофизиологическое понятие сосудистой эпилепсии, является одновременное участие дисциркуляторного фактора в этиологии, патогенезе, а иногда и в клиническом проявлении эпилептического процесса [113]. Поэтому становится очевидным, что изучение клиники и патогенеза эпилепсии при расстройствах гемодинамики тесно сопрягается с проблемой поздней эпилепсии и с изучением процессов адаптации и компенсации механизмов циркуляторного обеспечения головного мозга [174].

Сегодня хроническая ишемия мозга определена как медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, приводящая к диффузному изменению вещества мозга и нарушению его функций [101]. В основе хронической ишемии мозга выявлены следующие типы сосудистых изменений: тромбоз и стеноз внутренней сонной артерии, патологическая извитость сонных артерий, тромбоз и стеноз магистральных артерий головного мозга, диффузный атеросклероз сосудов головного мозга с хронической цереброваскулярной недостаточностью [13, 75]. И.Н. Долгова и соавт. (2011) сообщают, что кроме органических поражений цереброваскулярной системы отмечаются также и функциональные изменения: замедление скорости мозгового кровотока, нарушение фазности кровотока в отдельных артериальных бассейнах, смещение зоны гемодинамического равновесия [48].

Важным механизмом формирования хронического расстройства мозгового кровообращения является стенозирующее поражение магистральных артерий головы, в первую очередь внутренних сонных артерий, которое наиболее часто имеет атеросклеротическую природу. Установлено, что ишемические поражения мозга в большом проценте случаев зависят не от поражения сосудов самого мозга, а от окклюзирующего атеросклеротического процесса во внечерепных отделах магистральных сосудов мозга (сонных и позвоночных артерий) [107]. Было замечено, что

у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, особенно II и III стадии, чаще встречается стеноз или окклюзия магистральных артерий головы [37].

Окклюзирующие поражения магистральных и мозговых сосудов являются одной из основных причин ишемической болезни мозга [34] и ведущим патогенетическим фактором развития эпилептических припадков. По мнению многих исследователей [46, 79, 112, 166], возникновение припадков-предвестников связано с длительной сосудистой недостаточностью вследствие стенозирующего поражения магистральных сосудов головы [152].

Значительную роль в возникновении эпилепсии играет взаимодействие эпилептической и антиэпилептической систем головного мозга. Антиэпилептическая система представлена хвостатым ядром, ретикулярным ядром моста, некоторыми структурами таламуса, задней частью гипоталамуса, верхними холмиками четверохолмия, структурами мозжечка. Активация этих структур позволяет ослабить процессы эпилептогенеза [85].

Многими авторами подчеркивается существенная роль в развитии эпилепсии гемодинамических расстройств, которые, с одной стороны, обуславливают общность ряда клинических свойств поздней эпилепсии, а с другой – лежат в основе возрастной динамики сформировавшегося в прошлом эпилептического процесса [7, 31].

Существует мнение, что дисциркуляторные сдвиги участвуют в формировании эпилептического процесса путем воздействия на мозг трех факторов – ишемии, геморрагии и патологической импульсации с сосудистых рефлексогенных зон [81]. По мнению Ф.А. Яхина (1999), в патогенезе эпилептических припадков при цереброваскулярных поражениях существенную роль играют дистрофические изменения сосудов, которые ограничивают компенсаторные возможности коллатерального кровообращения, приводят к ишемии и очаговым поражениям структур мозга, являющимся раздражающим фактором для окружающей мозговой

ткани [135]. По данным разных авторов, эпилепсия обусловлена сосудистой энцефалопатией в 68,4–75%% случаев [8, 25].

На фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения впервые выявленная эпилепсия у взрослых часто является симптоматической [7, 84, 200]. По данным Международной противоэпилептической лиги, частота симптоматической локально обусловленной эпилепсии сосудистого генеза составляет 6–8% [209].

Особый интерес в отношении церебральных дисциркуляторных нарушений ишемического характера как причинного фактора эпилептических припадков определяется, прежде всего, возможностью рассматривать их в качестве адекватной клинической модели эпилепсии, возникающей в результате гипоксии головного мозга [135, 136]. Многими авторами [148, 163, 207] придается значение фактору внезапности прекращения или ухудшения кровоснабжения. Значение сосудистого фактора в возникновении эпилепсии следует рассматривать с точки зрения взаимоотношения между функциональным состоянием мозга и его кровоснабжением, которое осуществляется на уровне нервных клеток, их ансамблей, нервных центров и систем мозга.

Существуют свидетельства того, что сама по себе гипертония уже связана с повышенным риском развития новых эпилептических припадков [135, 139, 164]. Однако, по данным исследования, очаги поражения, обнаруживаясь в 72% случаев у больных атеросклерозом или при его сочетании с гипертонией, в основном не сопровождалась эпилептическими припадками, для развития которых необходимо наличие судорожной готовности мозга [135].

Многие авторы отмечают, что к факторам, определяющим особенности цереброваскулярной патологии, относятся также снижение реактивности и пластичности нервной системы, частое сочетание с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и другими заболеваниями, оказывающими влияние на кровоснабжение и метаболизм мозга [85, 171].

По мнению I.E. Leppik и соавт. (2008), при поздней эпилепсии, имея в виду сумму этиологических факторов, более правомерно говорить не об обуславливающем, а о реализующем ее патологическом процессе [176].

Одним из важных патогенетических факторов эпилепсии у больных с хронической ишемией мозга является судорожная предрасположенность головного мозга [55, 161]. В старших возрастных группах судорожная предрасположенность является результатом влияния на головной мозг различных экзогенных вредностей на протяжении всего постнатального генеза [30, 76, 89]. По мнению исследователей, интракраниальные нарушения могут играть роль в патогенезе эпилепсии, вызывая ишемию, нарушения метаболизма, повышая судорожную готовность мозга [191].

Сосудистая эпилепсия возникает в тех случаях, когда на фоне ишемических поражений мозга формируется повышенная пароксизмальная реактивность мозга, которая определяется главным образом легкостью активации нейронов, лежащей в основе нейрофизиологических механизмов развития эпилептических припадков. Клинические наблюдения показывают, что в случаях поздней эпилепсии дисциркуляторный процесс либо принимал участие в формировании реализующего позднюю эпилепсию фактора, дополняя собой другие триггерные моменты органического характера, либо, наслаиваясь на преморбидно накапливающиеся факторы риска, обуславливал повышенную судорожную реактивность головного мозга [117].

В патогенезе эпилепсии ведущее значение имеют изменения нейрональной активности головного мозга, которая вследствие патологических факторов становится чрезмерной. Характерна внезапная выраженная деполяризация нейронов в головном мозге – либо локальная, которая реализуется в виде фокальных припадков, либо генерализованная [73, 194]. I. Blümcke и соавт. (2012), выявили, что при фокальных эпилепсиях в развитии припадков ведущую роль играет эпилептический очаг, который всегда является приобретенным. Эпилепсия возникает в результате органических поражений ЦНС [142].

Е.И. Гусев и соавт. (2011) сообщают, что потеря основных нейронов гиппокампа и спрутинг мшистых волокон являются решающими для эпилептогенеза у взрослых [35].

Л.А Добрынина и соавт. (2001) при изучении вопроса эпилепсии установили существенные нарушения таламокортикального взаимодействия, повышенную чувствительность кортикальных нейронов. При этом авторы полагают, что биохимической основой эпилептических припадков являются избыточное выделение возбуждающих нейротрансмиттеров – аспартата и глутамата и недостаток тормозных нейромедиаторов, прежде всего гамма-аминомасляной кислоты [46].

Анализ результатов клинических исследований позволил установить, что основным патогенетическим звеном развития эпилепсии у пожилых является структурно-функциональная недостаточность префронтальной коры головного мозга – звено системы противоэпилептической защиты [36, 68, 116].

В ряде исследований подчеркивается, что повышение уровня нейроросткового фактора при лимбической эпилепсии свидетельствует о том, что нейротрофический фактор, по-видимому, вносит вклад в структурные и функциональные изменения в эпилептогенезе [56, 123]. Возрастание уровня нейротрофинов (neurotrophins, NT) также происходит при ишемии мозга, это может влиять определенным образом на эпилептогенез, так как NT и NGF (nervogrowth factor) облегчают глутаматергическую передачу с участием NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) [165, 178].

На экспериментальных моделях установлено, что пирамидные клетки области CA1 гиппокампа по сравнению с зоной CA3 преимущественно страдают при ишемии и чаще являются очагом эпилепсии, что также говорит о прямой связи между ишемическими поражениями и эпилептическими припадками.

При сосудистых поражениях головного мозга снижение судорожного порога не всегда является достаточным для развития эпилептических

припадков, нужны дополнительные условия, облегчающие распространение эпилептической активности из эпилептического очага, таких как внешний эпилептогенный раздражитель [23, 88, 135, 177, 186].

Причины и характер клинических особенностей эпилепсии дисциркуляторного происхождения могут быть объяснены не столько общностью этиологических и патофизиологических факторов, сколько эволюционно-онтогенетическими особенностями возраста возникновения первых эпилептических пароксизмов при сосудистой патологии головного мозга. Являясь следствием циркуляторных расстройств в головном мозге (а при поздней эпилепсии – независимо от этиологического фактора), эпилептический процесс, в свою очередь, обуславливает существенные сдвиги в мозговом циркуляционном режиме, значительно изменяя механизмы развития и клиническое оформление вызвавшего его церебрального поражения [66]. В результате такого взаимодействия формируется комплекс, охватывающий характерные клинические признаки, основное ядро которых существенных различий в зависимости от отдельных этиологических подвидов не содержит [27].

Таким образом, впервые выявленная эпилепсия у взрослых предполагает два реализующих ее механизма, а именно: эпилептический процесс, обусловленный сосудистым поражением, сочетанный и взаимодействующий с сосудистым поражением.

1.2. Клинико-диагностические особенности эпилепсии у больных с хронической ишемией мозга

Тщательное обследование больных эпилепсией с использованием современных методов диагностики дает возможность, с одной стороны, более точно диагностировать наличие эпилептогенного поражения, а с другой – уточнить границы эпилептического очага [36, 86, 94, 151].

Собственно диагностика эпилептического характера приступов у пожилых пациентов представляет большие сложности, так как большое

количество состояний может имитировать эпилептические приступы и наоборот, большое количество состояний, сходных с приступами эпилептического генеза, может быть связано с другими заболеваниями. Особенно трудна диагностика в случаях, когда у больных не наблюдается генерализованных кризов [114, 118, 140, 174].

По данным литературы, на основании клинико-диагностических наблюдений выявлен симптокомплекс, имеющий специфические черты, характерные для поздней эпилепсии: сочетанное участие нескольких этиологических факторов; склонность к серийному течению припадков при малой степени прогрессивности процесса; частота моторных припадков [39, 69, 156, 167]. Преобладают фокальные и моторные формы с парциальными (около 80%) и вторично-генерализованными припадками [9, 112, 149, 184, 205, 217]. Частота моторных припадков наблюдается в 80% случаев (несколько раз в неделю или месяц) [54]. В некоторых работах отмечалось, что наиболее часто у больных пожилого возраста (у 55%) наблюдались сложные парциальные приступы без вторичной генерализации [77].

Имеются работы, указывающие на то, что клинико-инструментальный комплекс, включающий современные методы диагностики, позволил диагностировать факторы риска у 80% больных с различными типами эпилептических припадков, развившихся во взрослом состоянии [41].

Многими авторами показано, что отличием от больных с ранним началом эпилепсии, особенно в старшей возрастной группе, является двусторонность мягкой неврологической симптоматики: повышение глубоких рефлексов, обеднение моторики, наличие рефлексов орального автоматизма и т.д. Это отражает наличие сосудистого церебрального процесса [11, 67, 129].

Изучение структуры эпилепсии у взрослых демонстрирует связь с признаками хронической ишемии мозга, проявлявшейся ликворными кистами в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии,

гиподенситивными зонами и очагами лейкоареоза полушарной локализации [18, 132, 213]. По данным И.Г. Рудаковой (2007), хроническая ишемия мозга наблюдается у 35,2% больных эпилепсией [110].

Было замечено, что эпилептические синдромы, развивающиеся в результате хронической ишемии мозга, отличаются широким полиморфизмом – разнообразные бессудорожные формы эпилептических пароксизмов при них встречаются гораздо чаще по сравнению с другими видами нарушений мозгового кровообращения [215]. К. Radhakrishnan и соавт. (2007) сообщают, что эпилептический синдром при дисциркуляторной энцефалопатии отличается сравнительно длительными межпароксизмальными периодами, тенденцией к развитию припадков в период ночного сна [196]. Для эпилептического синдрома в случае повторяемости припадков вследствие гемодинамических расстройств характерны однотипность клинической картины приступов и их повторная воспроизводимость [21].

Формирование сосудистых заболеваний мозга тесно связано с реактивностью и адаптивностью организма в целом и сосудистой системы мозга в частности. Под реактивностью сосудистой системы мозга понимают своевременное и адекватное изменение вазомоторики и сосудистого тонуса в ответ на воздействие факторов внешней и внутренней среды. Реактивность сосудистой системы мозга отличается изменчивостью и индивидуальными особенностями, в том числе и наследственными. Она зависит от комплекса непрерывно протекающих и непрерывно меняющихся нейрорегуляторных и метаболических процессов, фило- и онтогенетических особенностей организма, нередко измененных сенсбилизацией, интоксикацией и различными заболеваниями [120, 122].

При старении ослабляются регулирующие воздействия нервной системы на органы и ткани, изменяется их чувствительность к гуморальным факторам. Все это приводит к тому, что многие реакции в старости становятся длительными, растянутыми во времени с нарастающими

латентными интервалами, отличаются инертностью. Это касается в первую очередь сосудистой реактивности, которая имеет прямое отношение к нарастанию с возрастом частоты сосудистых поражений мозга [120].

Исследователями выявлен ряд закономерностей реактивности мозговых сосудов у здоровых и больных с сосудистыми заболеваниями мозга. Обнаружены возрастные особенности реактивности сосудов мозга и ее взаимосвязь с основными сосудистыми заболеваниями, стадией и характером сосудистого поражения головного мозга и некоторыми факторами риска [28].

Клиническими исследованиями доказано, что у здоровых людей к 35–40 годам происходит отчетливое снижение цереброваскулярной реактивности (на 20–25%) и мозгового кровотока. В последующем цереброваскулярная реактивность продолжает снижаться, но уже значительно медленнее. В то же время степень атеросклеротического поражения мозговых сосудов и сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции прогрессивно возрастают лишь после 50 лет, однако кровотоки при этом остаются практически стабильными на уровне, который обеспечивает нормальную функцию головного мозга [10]. Это свидетельствует о существовании механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз мозга, т.е. функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

По мнению Ю.Е. Москаленко, В.А. Хилько (2007), реактивность мозговых сосудов – интегративный показатель функционального состояния сосудистых механизмов головного мозга, используемый в качестве индикатора изменений функционального состояния данной физиологической системы [95]. Многие исследователи подчеркивают, что изучение реактивности сосудов мозга является одним из основных путей выяснения адаптивных и компенсаторных возможностей сосудистой системы головного мозга [16, 35, 95, 120, 126].

Важнейшим механизмом саногенеза при ишемических поражениях головного мозга является система ауторегуляции мозгового кровообращения,

одной из количественных характеристик которой служит цереброваскулярная реактивность [214]. Она отражает деятельность сложного механизма, поддерживающего устойчивость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности головного мозга. Этот механизм основан на синергическом взаимодействии ряда регуляторных контуров – нейрогенного, метаболического, гуморального, миогенного.

Известно, что при начальных формах проявлений недостаточности мозгового кровообращения, а именно атеросклерозе, артериальной гипертензии выявлены более выраженные изменения показателей цереброваскулярной реактивности миогенного контура [62]. Миогенный контур регуляции мозговой гемодинамики страдает в большей степени в результате морфологического изменения сосудистых стенок, что обычно характерно для лиц пожилого возраста. Т.Л. Визило и соавт. (2002) полагают, что атеросклеротическое поражение артерий основания мозга, включая Виллизиев круг, сосуды конвекситальной и медиальной поверхностей полушарий мозга, мозжечка и ствола мозга, мелкие интрацеребральные артерии, проявляется преимущественно нарушением реактивности церебральных сосудов [17].

Нейрогенный контур обладает большими регуляторными возможностями координированного управления тонусом разных отделов сосудистой системы головного мозга, но является и наиболее ранимым при различных внешних воздействиях и патологических состояниях. Установлено, что один из механизмов развития ишемического поражения мозга может реализоваться через нарушение нейрогенного контура регуляции, которое возникает в результате патогенных влияний и обуславливает формирование более низкого уровня цереброваскулярной реактивности.

Причиной снижения уровня цереброваскулярной реактивности при гемодинамически значимом атеросклеротическом поражении магистральных

артерий головы считают фокальную сосудистую недостаточность в соответствующем артериальном бассейне [189].

По данным исследований Т.В. Даниловой (2011), изменения церебральной гемодинамики были обнаружены у 94,1% больных, преимущественно на фоне атеросклеротических изменений магистральных сосудов головы. Изменения реактивности и сосудистого тонуса наблюдалось у 69,5% [38].

В подавляющем большинстве исследований отмечена четкая корреляционная связь между выраженностью стенозирующего поражения сонных артерий и степенью нарушения цереброваскулярной реактивности [138].

Ряд авторов подчеркивают, что исследование состояния прецеребральных и церебральных артерий у пожилых больных с пароксизмальными расстройствами является такой же необходимой процедурой, как ЭЭГ и нейровизуализация. Основным методом верификации и дифференциальной диагностики стенозирующих поражений артерий шеи и головы является ультразвуковая доплерография, в том числе дуплексное и триплексное сканирование сосудов мозга [17].

Оценка реактивности мозговых сосудов в ответ на дозированные нагрузки имеет, по мнению многих исследователей, большую диагностическую ценность. С помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ) реально определять состояние сосудистого тонуса и нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения, проявляющиеся расстройствами цереброваскулярной реактивности [82, 121]. При этом авторы полагают, что изменения цереброваскулярной реактивности свидетельствуют о снижении компенсаторного резерва мозгового кровообращения и имеют патогенетическое значение в создании условий для возникновения переходящей церебральной гипоперфузии и потери сознания.

Исследование методом транскраниальной доплерографии цереброваскулярной реактивности и вегетативного обеспечения у больных

с симптоматической локально обусловленной эпилепсией и артериальной гипертензией позволило получить результаты, предполагающие развитие истощения цереброваскулярных резервов и срыва механизмов ауторегуляции. Отмечалась гипореактивность в ответ на дыхательные нагрузки и ортостатическую пробу. У больных с клинической компенсацией выявлена легкая гиперреактивность при антиортостатической пробе. А.Е. Дубенко и соавт. (2011) предполагают, что гипореактивный ответ на функциональные нагрузки у пациентов с эпилепсией обусловлен возможным парасимпатическим влиянием надсегментарной вегетативной нервной системы [51].

Дуплексное сканирование позволяет оценить диаметр и конфигурацию сосуда, наличие атеросклеротической бляшки, ее размеры, физические свойства [65, 183, 214]. Следует подчеркнуть, что важным критерием цереброваскулярной патологии является толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), которая увеличивается по мере прогрессирования атеросклеротического поражения.

При дуплексном сканировании, согласно исследованию А. V. Alexandrow и др. (2012), отмечается замедление мозгового кровотока с возрастом, падение реактивности сосудов, максимально выраженное в префронтальном и височном регионах [138]. При исследовании эпилепсии у взрослых было установлено, что степень стенозирующего процесса выше у больных пожилого возраста со сложными парциальными приступами без вторичной генерализации [78].

При исследовании метаболического контура ауторегуляции мозгового кровообращения авторы отмечают, что у большинства больных с синкопальными состояниями (56,2%) наблюдалось изменение реактивности церебральных сосудов различной степени выраженности при проведении дыхательных проб [76, 169].

Известно, что гиперсенситивность какого-либо отдела синоаортальной системы возникает в ответ на развитие окклюзионного процесса в кардиоцеребральной системе, а синхронизирующее влияние со стороны

стволовых образований, подвергаемых воздействию импульсации с гиперсенситивного отдела синоаортальной системы, реализуется в судорожную активность, как правило, в ишемизированном корковом очаге, возникшем вследствие окклюзирующего поражения артерий, кровоснабжающих головной мозг.

Исследователи обращают внимание на то, что существенную роль при ишемических расстройствах кровообращения, протекающих с эпилептическими припадками, имеют патологические изменения в магистральных артериях головы на экстракраниальном уровне [125, 134]. При поражении магистральных и церебральных артерий клиническая картина припадков неоднозначна. Брахиофациальные припадки обычно возникают при односторонней патологии экстракраниального отдела внутренней сонной артерии и ишемии в бассейне корковых ветвей средней мозговой артерии, а гемиконвульсивные – при закупорке основного ствола средней мозговой артерии. Следует подчеркнуть преобладание судорожных форм припадков. Бессудорожные приступы могут возникать при ишемии медиобазальных отделов височных долей вследствие нарушения мозгового кровообращения в вертебробазиллярной системе обычно при двусторонних изменениях экстракраниальных отделов позвоночных артерий [72].

В.А. Карлов и соавт. (2011) выявили, что при страдании вертебробазиллярной системы имели место первично-генерализованные припадки. Было замечено, что при патологии вертебробазиллярной системы судорожные припадки возникают в два раза реже, чем при поражении каротидного бассейна. При изучении реактивности церебральных сосудов во всех возрастных группах прослеживалась более высокая лабильность гемодинамики в вертебробазиллярной системе, что, по-видимому, и обеспечивает более высокую адаптацию этой системы [68].

В ряде работ предпринимались попытки установить взаимосвязь между риском развития эпилептических припадков и степенью выраженности окклюзирующего заболевания экстра- и интракраниальных сосудов [25, 153].

Данные ультразвукового доплеровского сканирования экстракраниальных сосудов у больных с эпилептическими припадками позволили выявить разной степени тяжести изменения экстракраниальных отделов внутренних сонных артерий вплоть до выраженных стенозов, что не сопровождалось сколько-либо значимым неврологическим дефицитом. Было отмечено, что при поражении средней мозговой артерии припадки возникают лишь в случае какого-либо неврологического дефицита, т.е. являются ранними или поздними [13]. При стенозе разной степени в системе внутренней сонной артерии чаще всего развиваются припадки-предвестники или ранние припадки.

Возрастные изменения головного мозга снижают цереброваскулярный резерв и увеличивают его чувствительность к ишемии [148]. Клинические проявления припадков соответствуют зоне недостаточности кровообращения [70]. По мнению исследователей, припадки-предвестники, чаще всего парциальные, могут указать на локализацию ишемического очага [13, 27, 32].

По некоторым литературным данным, при тромбозе внутренней и общей сонной артерий эпилептические припадки встречаются наиболее часто у 20–25% больных [172].

Внедрение в клиническую практику неинвазивных методов исследования с высокой разрешающей способностью, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), облегчает выяснение причин, лежащих в основе эпилептического синдрома.

С помощью нейровизуализационных методов у больных эпилепсией можно обнаружить значительные функциональные изменения, касающиеся и корковых структур, далеко выходящие за видимую структурную патологию и совпадающие с эпилептиформной активностью в этих же регионах по данным скальповой ЭЭГ [7, 13, 90, 100, 119].

Ряд исследований показал, что, по данным КТ и МРТ головного мозга, у больных пожилого возраста с эпилепсией преобладали диффузные

изменения, гидроцефалия и корковые очаговые поражения с вовлечением нескольких долей [29, 76, 131].

Есть мнение, что минимальным стандартом исследования является необходимость проведения МРТ следующим больным: с парциальными или вторично-генерализованными припадками; с прогрессирующими неврологическими и нейропсихологическими нарушениями [130, 162, 202].

По мнению других исследователей, визуализация головного мозга с помощью МРТ или КТ должна быть обязательным компонентом диагностики у больных с различными типами эпилептических припадков, развившихся во взрослом состоянии [87, 206].

По утверждению М.М. Алиева и соавт. (2004), проведение МРТ целесообразно не только при наличии неврологической симптоматики, указывающей на возможность генеза эписиндрома, но и при ее отсутствии [1]. Т.А. Ахадов (2013) отмечает большую предпочтительность МРТ по сравнению с компьютерной томографией благодаря ее высокой разрешающей способности и специфичности при идентификации небольших очаговых поражений [3]. Оптимальным является проведение МРТ с учетом клинических и ЭЭГ-данных, определяющих зону прицельной визуализации при фокальной эпилепсии [173, 177, 190]. Однако А. Yong и соавт. (2012) считают, что КТ показана лишь в случаях, когда предполагается фокальная эпилепсия [216].

Американская академия неврологов опубликовала практические рекомендации относительно нейровизуализации (МРТ, КТ) у пациентов с впервые возникшим приступом. Для подтверждения вновь диагностируемой эпилепсии необходим следующий спектр исследований: скрининг на болезни обмена, ЭЭГ во время сна и бодрствования, МРТ или КТ. В зарубежной литературе отмечается, что применение нейровизуализационных методов исследования у пациентов с эпилепсией зависит от ряда факторов; их использование широко варьируется в разных странах [143].

По мнению многих исследователей, очень большое значение для определения локализации патологического процесса имеет обнаружение фокальных аномалий на МРТ, расположение которых соответствует фокусу эпилептической активности на ЭЭГ [57, 58, 160].

Известно, что у больных с фокальной эпилепсией в зоне очага патологических разрядов после очередного припадка с помощью КТ выявлялись локальные изменения плотности вещества мозга, которые напоминали картину отека или ишемии мозга. Эти описания согласуются с развитием в момент критического разряда нарушений церебральной гемодинамики и метаболизма, максимально выраженных в зоне инициации пароксизма [210].

Т.В. Данилова и соавт. (2011), используя метод МРТ, выявили органические изменения головного мозга у 79,3% больных [44]. Наиболее частыми нейровизуализируемыми феноменами были различного характера патологические изменения, нередко сочетавшиеся у одного и того же больного. Очаговые поражения ишемического (27,6%) характера наблюдались у 33,5% больных [44].

При изучении дисциркуляторных нарушений у больных с эпилептическими припадками на основе анализа томограмм выявлены атрофические явления при прогрессировании эпилепсии на фоне дисциркуляторной энцефалопатии. Участки изменения плотности в мозге расценены как обусловленные обменно-сосудистыми нарушениями в зоне эпилептического очага [8].

Опираясь на результаты МРТ, А.В. Горбунов и соавт. (2010) пришли к выводу, что при различных церебральных пароксизмах, очевидно, целесообразно исследование артериального круга большого мозга, так как варианты строения и топографии артериального круга большого мозга могут рассматриваться в качестве предикторов эпилептиформных феноменов структур головного мозга [28].

В последнее время появились новые методы нейровизуализации для оценки функциональной активности мозга – функциональная магнитно-резонансная визуализация и магнитно-резонансная спектроскопия [192, 197, 218]. Используя протонную магнитно-резонансную спектроскопию у больных с сосудистой эпилепсией даже при экстратемпоральных формах локализации одно- и двустороннего эпилептогенного и эпилептического очагов в медиобазальных отделах височных долей, в большинстве случаев исследователи выявили функциональные изменения. Это может говорить о частой вторичной темпорализации заболевания либо обязательном участии гиппокампа в формировании эпилептических систем [7].

По данным других наблюдений, при МРТ во всех случаях обнаруживались уменьшение объема гиппокампа, очаговая атрофия гиппокампа, проявляющаяся расширением арахноидальных пространств, расширение нижнего рога ипсилатерального бокового желудочка, фокальное повышение T2-сигнала.

Перфузионные показатели определяют используя различные методы, в том числе и перфузионную МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ. Однако и РКТ головного мозга в перфузионном режиме – доступный и простой метод, позволяющий характеризовать выраженность перфузионных нарушений у пациентов с ишемией головного мозга и со стенозами или окклюзией внутренних сонных артерий [97].

При рассмотрении перфузионной характеристики головного мозга пациентов со стенозирующими поражениями различной степени и с окклюзией внутренних сонных артерий, оцениваемыми методом рентгеновской компьютерной томографии в перфузионном режиме, авторами выявлена асимметрия перфузионных показателей, наиболее выраженная в группе пациентов с односторонней окклюзией внутренних сонных артерий [98].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – неинвазивный метод функциональной нейровизуализации, применяемый для оценки уровня

метаболизма в головном мозге. Для эпилептического очага при локально-обусловленных формах эпилепсии характерны зоны гипометаболизма глюкозы. Данный метод демонстрирует гипометаболизм в межприступный период и гиперметаболизм во время приступа. На сегодняшний день зоны гипометаболизма связывают с потерей нейронов в определенной области или с функциональными нарушениями, ассоциированными со снижением активности нейронов. ПЭТ считается ценным дополнительным диагностическим методом при обследовании взрослых, страдающих эпилепсией [100].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет оценить общий и региональный мозговой кровоток, состояние микроциркуляции (локальную перфузию в мозговой ткани), функциональный резерв цереброваскулярного русла. Опираясь на результаты проведенного ими исследования, М.М. Одинак и соавт. (2015) установили, что в межприступный период у больных с дисциркуляторной энцефалопатией обнаруживаются очаги гипоперфузии, характерные для эпилептического очага, затрагивающие корковые структуры. Достоверным считается снижение перфузии более чем на 15%. К сожалению, чувствительность данного метода в межприступный период не достигает 50% [100]. С.Н. Базилевич и соавт. (2008) отметили, что данный метод имеет практически 100% возможность выявления эпилептического очага при введении радиофармпрепарата в момент приступа. При этом момент самого сканирования может быть отсрочен по времени, а на томограммах обнаруживается зона гиперперфузии. Показано, что уровень перфузии головного мозга прямо пропорционален уровню его метаболизма, что также повышает диагностическую значимость метода [7].

Существует мнение, что применение электроэнцефалографии у пожилых людей менее информативно, и все же она играет определенную роль в оценке первого припадка и может изредка показывать такие характерные паттерны, как постишемические периодические

латерализованные эпилептиформные разряды. С внедрением в практику интракраниальных электродов появилась возможность получения более подробной и точной информации о локализации очага эпилептической активности при помощи метода ЭЭГ [198, 204, 212]. По мнению M.D. Holmes и соавт. (2010), метод магнитоэнцефалографии (МЭГ) обеспечивает достаточную точность при изучении локализации изменений активности головного мозга, особенно при сочетании с ЭЭГ. Чувствительность МЭГ в отношении специфической эпилептической активности составляет примерно 70% [160]. К.В. Шулакова и соавт. (2013) отмечают необходимость проведения ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов с различными типами эпилептических припадков в межприступный период со спектральным анализом электроэнцефалограммы для выявления фокального компонента эпилептиформной активности [133]. Достоверно верифицирующим эпилепсию признаком остается иктальная ЭЭГ, выполненная во время приступа в процессе ЭЭГ-видеомониторинга [22, 25, 108].

Есть данные, что при визуальном анализе ЭЭГ у больных с различными типами эпилептических припадков общемозговые нарушения биоэлектрической активности регистрировались в 96% случаев [43]. По сведениям К. Radhakrishnan, приблизительно в 40% случаев у пациентов с дебютом приступов в пожилом возрасте на ЭЭГ регистрируется пароксизмальная активность [195].

По данным Э.Г. Меликян (2012), изменения биоэлектрической активности у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии, как правило, имеют диффузный характер. В 73,6% случаев на электроэнцефалограммах регистрируется пароксизмальная активность с тенденцией к генерализации. Пароксизмальные элементы локализуются чаще всего в височных отведениях от одной гемисферы с последующей генерализацией либо возникают билатерально синхронно. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии в 80% случаев зарегистрировано наличие генерализованной пароксизмальной активности.

В 35% случаев на электроэнцефалограммах больных с атеросклеротическим слабоумием выявляются дезорганизация и десинхронизация биопотенциалов [91].

Совершенно отчетливую элективность в отношении к определенным возрастным периодам проявляют и электроэнцефалографические корреляты эпилептического процесса [159]. По наблюдениям многих исследователей, отмечается редкость судорожных комплексов на ЭЭГ в межпароксизмальный период [204], доминирование признаков поражения левого полушария, наличие выраженной неврологической симптоматики, большая частота среди височных форм припадков психосенсорных элементов и очаговых изменений биопотенциалов в пределах передневисочной области [22], развитие постиктального дефицита [176, 211]. В пожилом возрасте возрастает процент приступов, исходящих из лобной и теменной областей [175].

Таким образом, в развитии эпилепсии существенную роль играет формирование дисциркуляторных церебральных нарушений. У больных эпилепсией отмечается нарушение центральной гемодинамики, проявляющееся снижением объема циркулирующей крови и минутного объема, отмечается также ухудшение микроциркуляции в периферических сосудах. Клинико-диагностические исследования позволили заключить, что при поздней эпилепсии прогрессивность эпилептического процесса в большей мере следует параллельно циркуляторным церебральным нарушениям, нежели зависит от нервных процессов вторичного эпилептогенеза. При стабилизации мозгового циркуляторного режима в рамках компенсации в течении поздней эпилепсии наблюдается чрезвычайно малая прогрессивность и отсутствие развития эпилептической деменции или трансформации пароксизмов в более сложные по структуре, что согласуется с инволюционным снижением церебрального метаболизма, влекущим за собой угасание интенсивности вторичного эпилептогенеза и ограничение пластических возможностей нейрональной функции.

Важным фактором, поддерживающим гомеостаз клетки, в том числе нейрона, является генетически детерминированное структурное и функциональное состояние клеточной мембраны. Одним из маркеров состояния клеточной мембраны является показатель скорости пассивного трансмембранного транспорта ионов натрия, не зависящий от пола, возраста, приема лекарственных препаратов, других внешних воздействий [106]. Данные многочисленных исследований показали связь скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта с различными заболеваниями – гипертонической болезнью [103, 106, 124], инфарктом миокарда [4], проявлениями синдрома вегетативной дисфункции [128], инсулинорезистентностью [103], сахарным диабетом [103], дислиппротеинемиями [14], особенностями течения ишемического инсульта [96], атопическими дерматитами у детей [19] и эффектом лекарственных препаратов [124]. При этом крайние значения скорости трансмембранного ионотранспорта признаны наиболее дезадаптивными [96, 106, 128].

Так, при высокой скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта при состоянии напряженности функциональной системы реализуется недостаточность активных транспортных механизмов, что приводит к снижению мембранного потенциала и облегчению развития патологических процессов, связанных с явлениями деполяризации клеточных мембран, в частности эпилептических припадков. Однако в доступной литературе нет данных об исследовании скорости пассивного трансмембранного транспорта ионов натрия у пациентов с эпилепсией, развившейся в условиях церебральной ишемии.

В качестве доступной модели исследования скорости пассивного трансмембранного транспорта ионов натрия служит метод определения скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцитов, предложенный М. Canessa в 1980 г. [145]. В этой связи представляет интерес изучение скорости трансмембранного ионотранспорта с помощью метода определения натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцитов

у пациентов с хронической ишемией головного мозга с целью формирования групп риска развития эпилептических приступов.

Таким образом, в развитии поздней эпилепсии существенную роль играет формирование дисциркуляторных церебральных нарушений. Анализ литературы свидетельствует о высокой частоте развития эпилептических припадков на фоне цереброваскулярной патологии. Увеличение в структуре населения доли лиц старших возрастных групп, а также рост частоты цереброваскулярной патологии определяет актуальность проблемы сосудистой эпилепсии. В то же время исследований, посвященных изучению предикторов эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга, мало и результаты этих работ неоднозначны. Возможности современной инструментальной и лабораторной диагностики позволяют расширить наши знания о наиболее значимых факторах риска развития эпилептических припадков у больных с цереброваскулярной патологией, что способствует созданию основ прогнозирования сосудистой эпилепсии и ее лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

Для решения поставленных в исследовании задач было обследовано 304 человека в возрасте от 39 до 83 лет. Основную группу составили 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; в группу сравнения вошли 130 пациентов в возрасте от 39 до 82 лет (мужчин – 44, женщин – 86) с ишемической болезнью головного мозга без эпилептических приступов. Обследование проводилось в условиях неврологического отделения Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ) в период с 2003 по 2012 г.

В исследование вошли пациенты с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях хронической ишемии головного мозга.

При установлении диагноза ХИГМ использовались следующие критерии: наличие признаков поражения головного мозга (объективно выявляемые неврологические, нейропсихологические симптомы), признаки цереброваскулярного заболевания, причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием (выявляемые при нейровизуализации изменения вещества головного мозга), исключение других заболеваний (отсутствие клинических и инструментальных признаков, более характерных для других заболеваний, которые объяснили бы клиническую картину) [81].

Критериями исключения явились органические изменения головного мозга, отличные от ишемии; эпилептические припадки, возникшие до развития хронической ишемии головного мозга; клинически манифестный инсульт.

При разделении пациентов обеих групп согласно классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) [81, 136] было выявлено,

что в основной группе I стадии соответствуют характеристики 16 человек (9,2%), в группе сравнения – 19 человек (14,6%); II стадии в основной группе – 147 человек (84,5%), в группе сравнения – 103 человека (79,2%); III стадии в основной группе – 11 человек (6,3%), в группе сравнения – 8 человек (6,2%). Таким образом, большую часть обеих групп составили пациенты с хронической ишемией головного мозга, имеющие ДЭП II стадии.

Эпилепсия и эпилептические припадки диагностировались согласно определению Международной противоэпилептической лиги [150], классификация приступов осуществлялась на основании Международной классификации эпилептических припадков 1981 г.

У всех обследованных пациентов эпилептические припадки возникали на фоне хронической ишемии головного мозга. У 18 человек наблюдались простые парциальные эпилептические припадки (ППП), у 45 – сложные парциальные (СПП), у 20 – генерализованные эпилептические приступы (ГП), у 53 – вторично-генерализованные приступы (ВГП), у 38 – полиморфные парциальные приступы (ПМП) (рисунок 1).

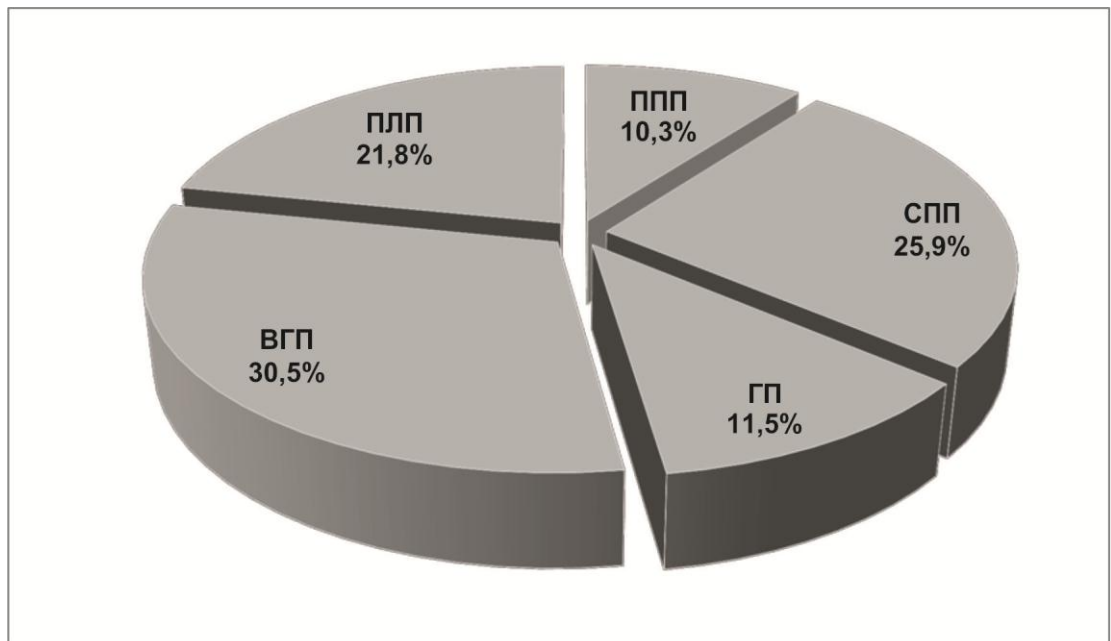


Рисунок 1 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от типов эпилептических приступов

Диагностика базировалась на анализе клинической картины и результатах комплексного инструментального обследования. Обследование проводилось в межприступный период.

2.2 Объективный осмотр

Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Для рутинной оценки нейропсихологических функций использовалась шкала MMSE (Mini-mental State Examination) [151]. Отсутствие когнитивных нарушений констатировалось при суммарной оценке по шкале 28–30 баллов; об умеренных когнитивных нарушениях свидетельствовала оценка 24–27 баллов; когнитивные нарушения, достигающие уровня деменции, диагностировались при получении суммарного балла менее 23.

2.3 Электроэнцефалография

Функциональное состояние головного мозга оценивалось по электроэнцефалограммам, которые выполнялись посредством комплексной системы Nicolet (США) на электроэнцефалографе Voyageur (США) по общепринятой методике, с использованием классических отведений и параметров фильтров. Аппаратное обеспечение позволяло регистрировать ЭЭГ по 16 каналам. Осуществлялась фоновая ЭЭГ и регистрация биоэлектрической активности головного мозга при предъявлении различных функциональных нагрузок (открывание-закрывание глаз, гипервентиляция, фотостимуляция ритмическим светом в диапазоне 3–21 Гц).

2.4 Нейровизуализация

Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии на аппаратах Signa Horizon с напряженностью 1 Тл и Signa DNXt с напряженностью 1,5 Тл. В процессе МР-исследования использованы стандартные фирменные программы указанных томографов (T1, T2, FLAIR, DWI, MPA).

Сосудистые очаги были определены зонами изменения интенсивности сигнала вещества головного мозга (сниженной в T1-режиме и повышенной – в T2- и FLAIR-режимах), размерами более 5 мм. Субкортикальными сосудистыми очагами были определены очаги, расположенные на расстоянии 10 мм от коры головного мозга.

Для оценки степени поражения белого вещества головного мозга использовались визуальные шкалы Fazekas и ARWMC (Age-related white matter changes) [148, 170, 213] (таблица 1, 2).

Таблица 1 – Шкала Fazekas (баллы*)

Повреждение перивентрикулярной области		Глубокое белое вещество	
0	Нет повреждений	0	Нет повреждений
1	Чаши, черточки	1	Точечные очаги
2	Облачко	2	Очаги, имеющие тенденцию к слиянию
3	Распространение повреждения в глубокое белое вещество	3	Большие сливающиеся очаги

*Максимальное количество баллов – 6

При использовании визуальной шкалы Fazekas белое вещество головного мозга было разделено на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков головного мозга) и глубокое белое вещество.

Таблица 2 – Шкала ARWMC (баллы*)

Повреждение белого вещества		Повреждение базальных ганглиев	
0	Нет повреждений	0	Нет повреждений
1	Точечное повреждение	1	1 точечный очаг (≥ 5 mm)
2	Очаги, имеющие тенденцию к слиянию	2	>1 точечного очага
3	Диффузное поражение области	3	Сливающиеся очаги

*Максимальное количество баллов – 30

При использовании визуальной шкалы ARWMC оценивались пять различных регионов головного мозга, каждое полушарие по отдельности: лобная область; теменно-затылочная область; височная область; мозжечок и ствол мозга; базальные ганглии.

2.5 Дуплексное сканирование магистральных артерий головы

Для исследования состояния магистральных сосудов головы и шеи использовалось двухмерное ультразвуковое сканирование.

Одним из факторов риска развития эпилепсии предполагается развитие истощения цереброваскулярных резервов и срыва механизмов ауторегуляции. Для исследования церебрального резерва проводилось определение цереброваскулярной реактивности (определения способности сосудов мозга менять свой диаметр в ответ на нагрузочные стимулы) с использованием метода транскраниального дуплексного сканирования, с функциональными нагрузочными пробами (проба на гиперкапнию и фотостимуляцию).

Для оценки цереброваскулярной реактивности в каротидных бассейнах использовалась проба с гиперкапнией. Пациента просили задержать дыхание на 20 с, затем регистрировалась скорость кровотока по средней мозговой артерии до и после нагрузочного стимула. В норме кровотоки ускоряются на 25–50% по сравнению с исходным уровнем.

Для исследования цереброваскулярной реактивности в ВББ применяли пробу с фотостимуляцией. В качестве нагрузочного стимула использовалась фотостимуляция стробоскопической лампой с частотой блика 3–5 в секунду с расстояния 0,5 м в течение 5–8 с. В норме кровотоки увеличиваются на 25–50% от исходного.

При оценке реактивности на гиперкапнию и фотостимуляцию были выделены четыре группы пациентов: пациенты 1-й группы с нормальной реактивностью, 2-й – со снижением реактивности в пределах 20–24%, 3-й – со снижением реактивности в пределах 10–19%, 4-й – менее 10%.

Исследование проводилось на аппаратах General Electric (GE, США) – Vivid 7, Vivid I, Vivid S5, Voluson Expert, Phillips HDI.

2.6 Исследование скорости натрий-литиевого противотранспорта

У 147 пациентов (77 пациентов основной группы и 70 пациентов группы сравнения) была определена скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта. Для этого использовался метод определения максимальной скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛП) в эритроцитах (по методу M. Canessa (1980) [145]).

Лабораторный анализ проводился на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета.

Ход определения: 3 мл венозной крови забирали в пластиковые пробирки, смоченные гепарином, и хранили не более 60 мин при температуре тающего льда. Эритроциты осаждали путем центрифугирования при 3 000 g в течение 5 мин при температуре 0–2°C. Плазму и лейкоциты удаляли путем отсасывания. Эритроциты дважды промывали при температуре тающего льда средой А (среда промывки) следующего состава (мМ): 75 – MgCl₂, 85 – сахароза, 10 – HEPES–трис (pH 7,4), при тех же условиях осаждения. Нагрузку эритроцитов Li⁺ производили путем 3-часовой прединкубации в 0,25 мл среды Г следующего состава (мМ): 150 – LiCl, 10 – глюкоза, 10 – HEPES–трис (pH 7,4), при температуре 37°C с периодическим встряхиванием (автоматически каждые 15 мин по 15 с). Затем суспензию осаждали и эритроциты промывали (для удаления наружного лития) 4 раза 4-кратным объемом среды А при температуре 0–20°C. Далее отмытые и упакованные по 0,1 мл эритроциты переносили в среду Б (1 мл) и в среду В (1 мл) на 60 мин при температуре 37°C с периодическим встряхиванием.

П р и м е ч а н и е. Среда Б – это среда А, содержащая изотоническую смесь MgCl₂ и сахарозы с добавлением 0,1 мМ убаина. Среда В богата Na⁺ и содержит (мМ): 150 – NaCl; 10 – глюкозы; 10 – HEPES–трис (pH 7,4), 0,1 – убаина.

На 60-й минуте инкубации отбирали 0,45 мл суспензии эритроцитов из обеих сред, центрифугировали при 3 000 г в течение 2 мин, затем надосадочную жидкость (супернатант) в объеме 0,3 мл осторожно отбирали и разбавляли в 3 раза тридистиллированной водой. Измерение содержания Li^+ в средах Б и В проводили методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии в режиме эмиссии на спектрофотометре СА-445 (ПО КОМЗ, г. Казань) в лаборатории спектrophотометрии на кафедре медицинской и биологической физики Казанского государственного медицинского университета

Программа измерения концентрации Li^+ в исследуемом растворе состояла в сравнении интенсивности светового потока эталонного раствора известной концентрации с интенсивностью потока исследуемого раствора.

Максимальная скорость НЛП (V) $\mu\text{кмольLi}^+$ на 1 л клеток в час определялась разностью между концентрациями лития в среде, богатой натрием (A_{Na}), и в среде, свободной от натрия (A_{Mg}), через 60 мин инкубации по формуле

$$V = (A_{\text{Na}} - A_{\text{Mg}}) \times k, \text{ где } k \text{ (коэффициент)} = 33.$$

Все растворы готовили на тридистиллированной воде; калибровочные растворы готовили на средах инкубации с учетом разведения пробы. Были использованы рефрижераторная центрифуга и лабораторный комплекс «Labsystems» (Финляндия), реактивы фирм «Serva», «Sigma», «BDH».

На основании проведенного ранее исследования русско-татарской популяции (1995) В.Н. Ослоповым для изучения ассоциативности генетически заданных ионотранспортных характеристик, отражающих структурно-функциональное состояние клеточных мембран всех типов клеток (возбудимого и невозбудимого типов), с различными формами патологии, методом квантильного анализа были выделены квартили скорости НЛП (I квартиль – диапазон скорости НЛП до 203 $\mu\text{кмольLi}^+$ /л кл. в час, II – 204–271 $\mu\text{кмольLi}^+$ /л кл. в час, III – 276–345 $\mu\text{кмольLi}^+$ /л кл. в час, IV – более

346 мкмольLi/л кл. в час). Эти значения были взяты за основу и нашего анализа.

2.7 Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel, SPSS Statistics (V24). Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Значение p вычислялось по таблицам сопряженности с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

При сравнении двух и более групп по качественному признаку задача решалась в два этапа:

I – построение таблиц сопряженности;

II – анализ таблиц сопряженности на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот в таблице.

После построения таблиц сопряженности следовал поиск ответа на вопрос о том, существует ли статистическая взаимосвязь двух анализируемых признаков, т.е. влияет ли один признак на распределение объектов исследования по другому признаку и является ли это влияние статистически значимым (ассоциированы ли эти два признака).

Для решения этой задачи формулировали и проверяли нулевые статистические гипотезы (H_0):

– гипотеза об однородности – группы (детерминируемые значениями одного из двух анализируемых признаков) происходят из одной и той же популяции, т.е. идентичны в отношении другого признака;

– гипотеза о независимости признаков – распределение по одному признаку не влияет на распределение по другому признаку.

Для проверки любой из статистических гипотез по таблицам сопряженности использовался метод Пирсона – χ^2 .

Рассчитанные значения p свидетельствовали:

– при $p > 0,05$ нулевая гипотеза об однородности (т.е. об отсутствии различий между группами) либо нулевая гипотеза о независимости признаков не отклоняется;

– при $p < 0,05$ нулевая гипотеза отклоняется, принимается альтернативная гипотеза о различии групп или об ассоциированности признаков.

Метод проверки статистических гипотез заключался в сравнении полученного значения p с принятым уровнем значимости:

– если рассчитанное в статистическом тесте значение p оказывалось больше принятого уровня значимости ($0,05$), то нулевую гипотезу H_0 не отклоняли; различия групп называли статистически незначимыми;

– если же значение p оказывалось меньше уровня значимости, то гипотезу H_0 отклоняли, при этом принимали альтернативную гипотезу H_1 и различия групп называли статистически значимыми (при $p < 0,05$) или статистически высокосignificantными (при $p < 0,001$).

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1 Факторы риска хронической ишемии головного мозга у пациентов исследуемых групп

Возраст пациентов на момент обследования составлял от 39 до 83 лет. Факторами риска хронической ишемии головного мозга у пациентов обеих групп являлись гипертоническая болезнь, атеросклероз магистральных артерий головы (МАГ), сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС).

Гипертоническая болезнь была выявлена у 129 человек в основной группе (74,1%) и у 113 (86,9%) – в группе сравнения ($\chi^2=4,743$; $p=0,028$).

Одним из основных факторов риска ишемической болезни головного мозга являлся атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА). При исследовании толщины комплекса интима-медиа нормальные (менее 0,09 см) показатели чаще обнаруживались у пациентов группы сравнения (20%) ($p<0,01$), чем у пациентов основной группы (11,9%). Напротив, величина ТИМ более 0,09 см чаще наблюдалась у пациентов основной группы (88,1%), чем у пациентов группы сравнения (80%) ($\chi^2=19,187$; $p<0,001$).

Стенозирующий процесс магистральных артерии головы был выявлен у 121 пациента (69,5%) в основной группе и у 74 (56,9%) – в группе сравнения ($\chi^2=5,404$; $p=0,027$).

При сравнении групп по сахарному диабету было обнаружено, что в основной группе СД встречался у 19 (10,9%) пациентов, а в группе сравнения – у 26 ($\chi^2=4,865$; $p=0,027$).

При анализе характеристик пациентов с нарушением ритма сердца статистически достоверных различий между группами не выявлено: 28 (16,1%) пациентов было в группе с эпилептическими припадками, возникшими в условиях хронической ишемии головного мозга, и 13 (10%) – в группе пациентов с хронической ишемией головного мозга без эпилептических припадков.

Ишемическая болезнь сердца отмечена у 26 человек в основной группе (14,9%) и у 21 (16,2%) – в группе сравнения; статистически достоверных различий обнаружено не было.

При сравнении обеих групп по фактору риска «дислипидемия» были получены следующие результаты: среди пациентов основной группы дислипидемия встречалась чаще, чем среди пациентов группы сравнения (соответственно 42,5 и 36,9%).

Пациентов, страдающих хронической ревматической болезнью сердца, в основной группе было 8 (4,6%), в группе сравнения пациентов с ревматизмом не было (таблица 3).

Таблица 3 – Факторы риска хронической ишемии головного мозга у пациентов с эпилептическими приступами и без приступов

Фактор риска	Основная группа, %	Группа сравнения, %	p
Артериальная гипертензия	74,1	86,9	0,028
Стенозирующий процесс МАГ	69,5	56,9	0,027
Сахарный диабет	10,9	20	0,027
Нарушение ритма сердца	16,1	10	0,124
Ишемическая болезнь сердца	14,9	16,2	0,773
Дислипидемия	42,5	36,9	0,327
ХРБС	4,6	0	0,427

3.2 Особенности неврологического статуса

У 100% пациентов были обнаружены органические неврологические симптомы. Пирамидный синдром наблюдался у 90,8% пациентов основной группы и у 70,8% пациентов группы сравнения ($\chi^2=20,447$; $p<0,001$), проявлялся повышением сухожильных рефлексов, наличием патологических знаков по геми- и тетрапиту. Чувствительные нарушения были

зафиксированы у 2,9% пациентов основной группы и у 4,6% пациентов группы сравнения. Мозжечковый синдром в виде дисметрии и атаксии при проведении координаторных проб был выявлен у 35,1% пациентов основной группы и 35,4% пациентов группы сравнения. Экстрапирамидный синдром, преимущественно в виде изменения мышечного тонуса, достоверно чаще наблюдался у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 89,7 и 64,6%; $\chi^2=25,535$; $p<0,001$). Сочетание пирамидного, мозжечкового, легкого бульбарного синдромов, глазодвигательных нарушений отмечалось у 58,9% пациентов основной группы и 42,9% пациентов группы сравнения ($p<0,01$) (таблица 4).

Таблица 4 – Неврологическая симптоматика у пациентов обеих групп

Неврологическая симптоматика	Основная группа, %	Группа сравнения, %	p
Пирамидный синдром	90,8	70,8	<0,001
Чувствительные расстройства	2,9	4,6	0,398
Мозжечковый синдром	35,1	35,4	0,332
Экстрапирамидный синдром	89,7	64,6	<0,001

Таким образом, у пациентов с эпилептическими припадками достоверно чаще наблюдалась клиника сочетанного страдания в системе передней и задней циркуляции (58,9%) в сопоставлении с пациентами группы сравнения (42,9%) ($p<0,01$).

При оценке когнитивного статуса было выявлено, что 28–30 баллов по MMSE выявлялось у 17,3% пациентов в основной группе и у 19,2% – в группе сравнения, умеренные когнитивные нарушения (24–27 баллов по MMSE) определялись у 76,4% пациентов в основной группе и у 74,6% – в группе сравнения. Когнитивные нарушения, достигающие деменции легкой степени выраженности (20–23 балла) были выявлены у пациентов обеих групп (у 4,6% больных и в основной группе, и в группе сравнения). У 1,7%

пациентов основной группы и 1,5% пациентов группы сравнения когнитивные нарушения достигали деменции умеренной степени выраженности (11–19 баллов по MMSE). Пациентов с когнитивными нарушениями, соответствующими тяжелой деменции (менее 10 баллов по MMSE) не было (таблица 5).

Таблица 5 – Степень когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилептическими припадками и без них

MMSE, баллы	Основная группа, %	Группа сравнения, %
28–30	19,3	19,2
24–27	76,4	74,6
20–23	4,6	4,6
11–19	1,7	1,5

Таким образом, у пациентов обеих групп существенных различий при обследовании когнитивной сферы определено не было.

3.3 Особенности эпилептических припадков у больных с хронической ишемией головного мозга

При изучении жалоб и анамнеза было установлено, что эпилептические приступы дебютировали на фоне актуального цереброваскулярного заболевания в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет (32,4%) (рисунок 2).

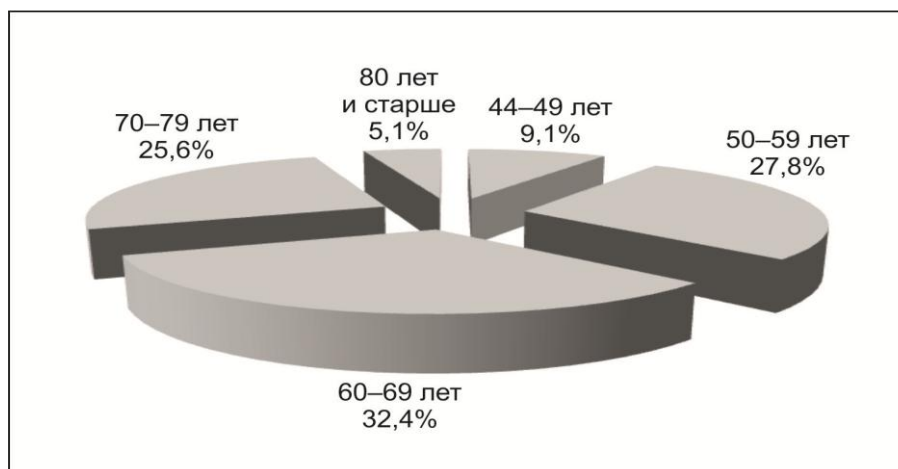


Рисунок 2 – Возраст дебюта эпилептических припадков на фоне хронической ишемии головного мозга

Среди пациентов в возрасте от 44 до 49 лет простые парциальные припадки встречались у 3 человек (16,6%), сложные парциальные приступы – также у 3 (6,7%), генерализованные – у 1 (5%), вторично-генерализованные – у 5 (9,4%), полиморфные припадки – у 4 (10,5%). Среди пациентов в возрасте от 50 до 59 лет страдали простыми парциальными припадками 5 человек (27,7%), сложными парциальными припадками – 14 (31,1%), генерализованными и вторично-генерализованными – соответственно 4 (20%) и 16 (30,2%), полиморфными фокальными приступами – 10 (26,3%).

В возрастной группе от 60 до 69 лет развитие ППП отмечалось у 5 (27,7%) пациентов, СПП – у 15 (33,3%), ГП – у 4 (20%), ВГП – у 16 (30,2%), ПМП – у 15 (39,5%). В возрастном диапазоне 70–79 лет ППП возникали у 4 (22,2%) пациентов, СПП – у 12 (26,7%), ГП – у 9 (45%), ВГП – у 12 (22,6%), ПМП – у 8 (21,1%). Среди пациентов в возрасте 80 лет и старше ППП отмечены у 1 человека (5,6%), СПП – также у 1 (2,2%), ГП – у 2 (10%), ВГП – у 4 (7,5%), ПМП – у 1 (2,6%) (таблица 6).

Таблица 6 — Соотношение различных типов эпилептических припадков у больных разных возрастных категорий на момент обследования.

Воз- раст, лет	Типы эпилептических припадков											
	Всего		ППП		СПП		ГП		ВГП		ПМП	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%
44–49	16	9,1	3	16,6	3	6,7	1	5	5	9,4	4	10,5
50–59	49	27,8	5	27,7	14	31,1	4	20	16	30,2	10	26,3
60–69	57	32,4	5	27,7	15	33,3	4	20	16	30,2	15	39,5
70–79	45	25,6	4	22,2	12	26,7	9	45	12	22,6	8	21,1
80 и стар- ше	9	5,1	1	5,6	1	2,2	2	10	4	7,5	1	2,6
Всего	174	–	18	–	45	–	20	–	53	–	38	–

У 75,2% пациентов из общего числа обследованных больных (174) частота припадков варьировала от нескольких раз в год до нескольких раз в месяц.

Однократные припадки развивались у 15 человек, из них СПП и ГП возникали у 12 (80%), ВГП – у 3 (20%), ППП и ПМП не было. Таким образом, однократными чаще были СПП и ГП ($p < 0,05$).

У 63 пациентов припадки возникали от 1 до нескольких раз в год, из них ППП – у 4 (6,3%), СПП – у 10 (15,9%), ГП – у 7 (11,1%), ВГП – у 33 (52,4%), ПМП – у 9 (14,3%). Таким образом, ВГП чаще всего возникали от 1 до нескольких раз в год ($p < 0,001$).

Припадки от 1 до нескольких раз в месяц возникали у 68 человек: ППП – у 6 (8,8%), СПП – у 22 (32,4%), ГП – у 5 (7,4%), ВГП – у 16 (23,5%), ПМП – у 19 (27,9%). Таким образом, СПП, ВГП, ПМП чаще возникали с частотой от 1 до нескольких раз в месяц.

Частота припадков от 1 до нескольких раз в неделю была у 28 пациентов, из них у 8 встречались ППП (28,6%), $p < 0,05$, у 7 – СПП (25%), у 2 – ГП (7,1%), у 1 (3,6%) – ВГП, у 10 (35,7%) – ПМП.

Таким образом, от одного до нескольких раз в неделю достоверно чаще возникали ППП и ПМП ($p < 0,05$). ВГП чаще развивались от одного до нескольких раз в год, однократными чаще всего были СПП и ГП и еженедельными – ППП и ПМП.

В условиях хронической ишемии головного мозга, соответствующей I стадии дисциркуляторной энцефалопатии, у 3 человек (18,7%) возникали ВГП, у 2 (12,5%) – ГП, у 4 (25%) – ПМП, у 2 (12,5%) – ППП, у 5 (3,3%) – СПП. В условиях хронической ишемии головного мозга, соответствующей II стадии дисциркуляторной энцефалопатии, у 47 человек (32%) возникали ВГП, у 15 (10,2%) – ГП, у 32 (21,8%) – ПМП, у 16 (10,9%) – ППП, у 37 (25,1%) – СПП. В условиях хронической ишемии головного мозга, соответствующей III стадии дисциркуляторной энцефалопатии, у 3 человек

(27,3%) возникали ВГП, у 3 (27,3%) – ГП, у 2 (18,1%) – ПМП, у 3 (27,3%) – СПП, пациентов с ППП не выявлено (таблица 7).

Таблица 7 – Структура (%) эпилептических припадков у пациентов с хронической ишемией головного мозга, соответствующей различным стадиям дисциркуляторной энцефалопатии

Тип припадка	I стадия	II стадия	III стадия
ВГП	18,7	32	27
ГП	12,5	10,2	27
ПМП	25,0	21,8	18
ППП	12,5	10,9	0
СПП	31,3	25,1	27

У пациентов с хронической ишемией головного мозга, соответствующей I стадии ДЭП, преобладали СПП (31,3%); при ХИГМ, ДЭП II стадии, чаще возникали ВГП; при ХИГМ, ДЭП III стадии, чаще встречались ВГП, ГП, СПП (27%), хотя достоверных различий выявлено не было.

3.4 Результаты электроэнцефалографического исследования в межприступный период

Всем пациентам (174 человека) с эпилептическими припадками, развившимися на фоне хронической ишемии головного мозга, проведена ЭЭГ в межприступный период. Части пациентов (20 человек) группы сравнения также проведено электроэнцефалографическое исследование.

В основной группе очаг эпилептиформной активности был зафиксирован у 36 (20,7%) больных; очаговая медленноволновая активность наблюдалась у 7 (4%), сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности зарегистрировано у 4 (2,3%). Очаг патологической активности на ЭЭГ отсутствовал у 127 (73%) пациентов,

асимметрия биоэлектрической активности отмечалась у 9 (5,2%). Очаги патологической активности регистрировались в различных зонах головного мозга, у части пациентов фиксировались мультифокальные очаги. Височная локализация очагов выявлена у 31 больного (65,9%), лобная локализация – у 2 (4,3%), лобно-височная и лобно-теменная – у 6 (12%), теменно-височная локализация – у 4 (8,5%), лобно-височно-теменно-затылочная – у 2 (4,3%), теменно-затылочная и затылочная отмечена соответственно по 1 случаю (по 2,1%) (рисунок 3).

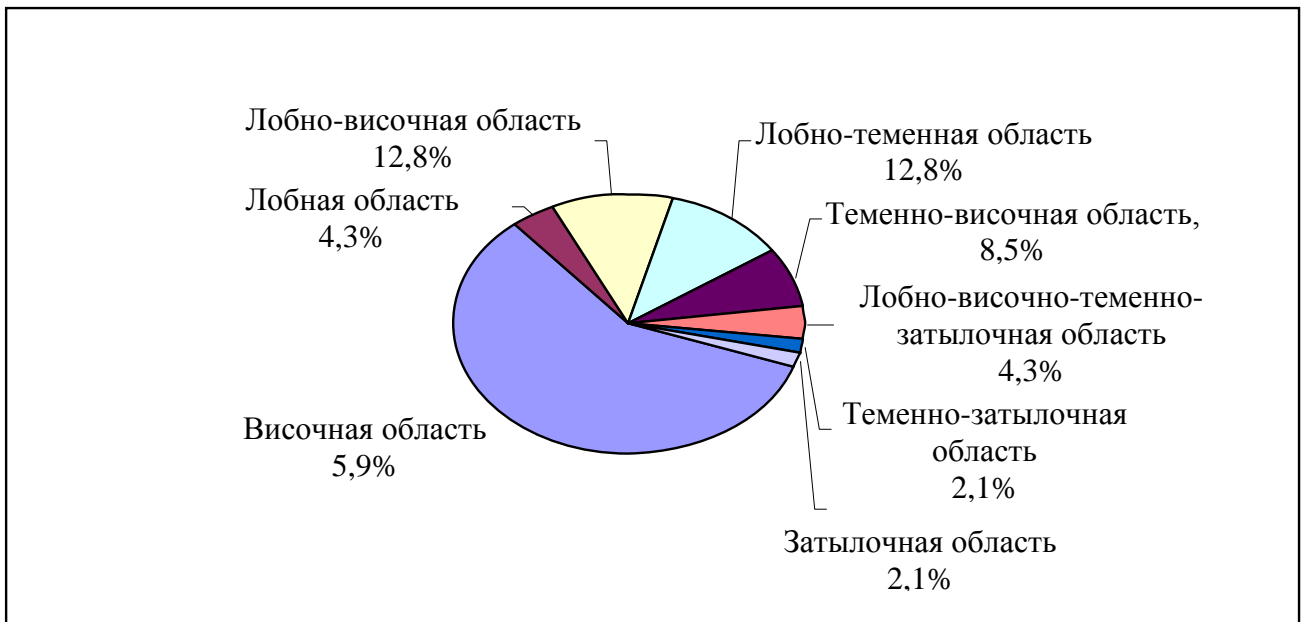


Рисунок 3 – Локализация очагов патологической активности по ЭЭГ

Таким образом, наиболее часто регистрировалась височная локализация очагов патологической активности – в 43 (91,5%) наблюдениях. Из 47 случаев зарегистрированных очагов патологической активности левосторонняя локализация отмечалась в 28 (59,6%), правосторонняя – в 12 (23,4%) и двусторонняя – в 8 (17%). Таким образом, локализация очага патологической активности чаще отмечалась слева (рисунок 4).

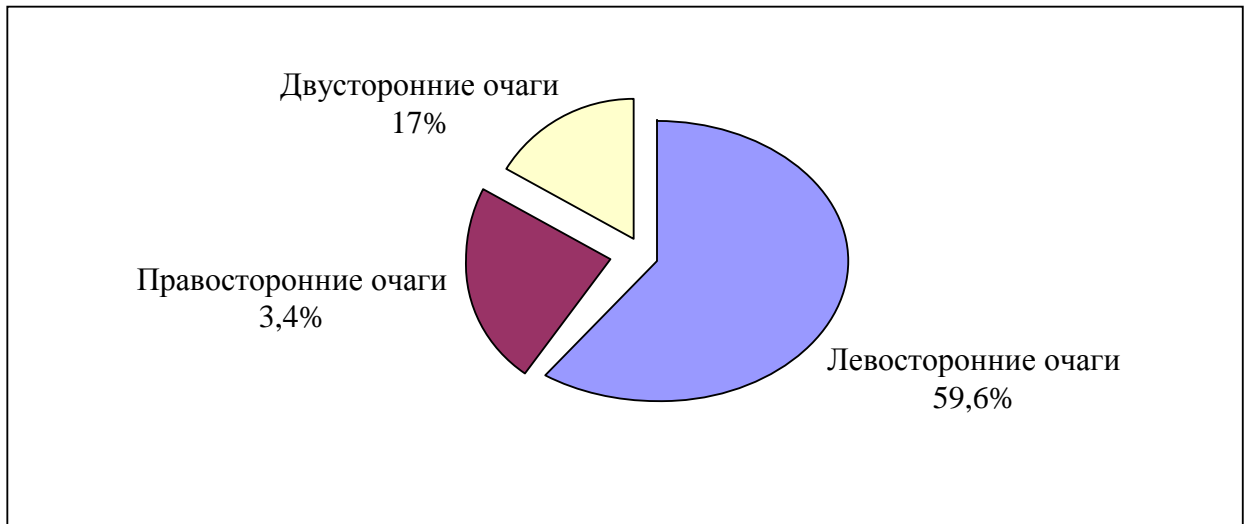


Рисунок 4 – Локализация очагов патологической активности по ЭЭГ в зависимости от стороны

Патологическая активность на ЭЭГ была зарегистрирована при следующих типах припадков: ППП – 5,6%, СПП – 24,4%, ГП – 24,4%, ВГП – 34%, ПМП – 36,8%,. Таким образом, чаще всего патологическая активность была зарегистрирована при ВГП и ПМП ($p < 0,01$), чем при ППП.

При ППП очаг эпилептиформной активности отмечен у 5,6% пациентов, очагов медленноволновой активности не было, не наблюдалось и сочетания эпилептиформной и медленноволновой активности, асимметрия биоэлектрической активности регистрировалась у 5,6% исследуемых. При СПП очаг эпилептиформной активности фиксировался у 15,6% пациентов, очаг медленноволновой активности – у 4,4%, сочетание эпилептиформной и медленноволновой активности – у 4,4%, асимметрия биоэлектрической активности регистрировалась у 6,7%.

При ГП эпилептиформная активность зарегистрирована у 15% пациентов, медленноволновой активности не выявлено, так же как и сочетания эпилептиформной и медленноволновой активности, асимметрия биоэлектрической активности регистрировалась у 5% исследуемых. При ВГП очаг эпилептиформной активности выявлен у 24,5% пациентов, очаг медленноволновой активности – у 7,5%, сочетание эпилептиформной и

медленноволновой активности наблюдалось у 1,9% исследуемых, асимметрия биоэлектрической активности регистрировалась у 3,8%. При ПМП очаг эпилептиформной активности был у 34,2% пациентов, очаг медленноволновой активности – у 2,6%, сочетания эпилептиформной и медленноволновой активности не наблюдалось, асимметрия биоэлектрической активности регистрировалась у 5,3% исследуемых.

При сопоставлении типа припадка и наиболее часто выявляемой височной локализации по данным ЭЭГ было выявлено следующее: при ППП височная локализация очага фиксировалась в 11,1% случаев, при СПП – в 26,7%, при ВГП – в 30,2%, при ПМП – в 34,2%.

При ППП очаг патологической активности зафиксирован слева у 5,6% пациентов. При СПП очаг патологической активности локализовался справа у 2,2% пациентов, слева – у 17,8%, с обеих сторон – у 4,4%. При ВГП очаг патологической активности выявлен справа у 9,4% пациентов, слева – у 17%, с обеих сторон – у 7,5%. При ПМП очаг патологической активности локализовался справа у 13,2% пациентов, слева – у 18,4%, с обеих сторон – у 5,3%.

Генерализация (первичная и вторичная) патологической активности была зафиксирована у 23 (13,2%) пациентов.

Общемозговые нарушения (ОН) зарегистрированы у 147 пациентов основной группы (85,4%): незначительные – у 65 (44,2%), умеренные – у 74 (50%), грубые – у 8 (5,4%).

По типу общемозговых нарушений пациенты основной группы разделились следующим образом: ирритативного характера – у 111 человек (75,5%), дезорганизация корковой ритмики – у 36 (24,5%). При ППП незначительные ОН зафиксированы у 50% больных, умеренные – у 33,3%, грубых нарушений не отмечено. При СПП незначительные ОН фиксировались у 44,4% пациентов, умеренные – у 42,2%, грубые – у 4,4%. При ГП незначительные ОН обнаружены в 40% наблюдений, умеренные – в 40%, грубых общемозговых нарушений не обнаружено. При ВГП

незначительные ОН выявлены у 30,2% больных, умеренные – у 43,4%, грубые – у 5,7%. При ПМП незначительные ОН зарегистрированы в 31,6% случаев, умеренные – в 47,4%, грубые – в 7,9%.

Таким образом, общемозговые нарушения в большей части наблюдений при различных видах припадков были незначительными или умеренными.

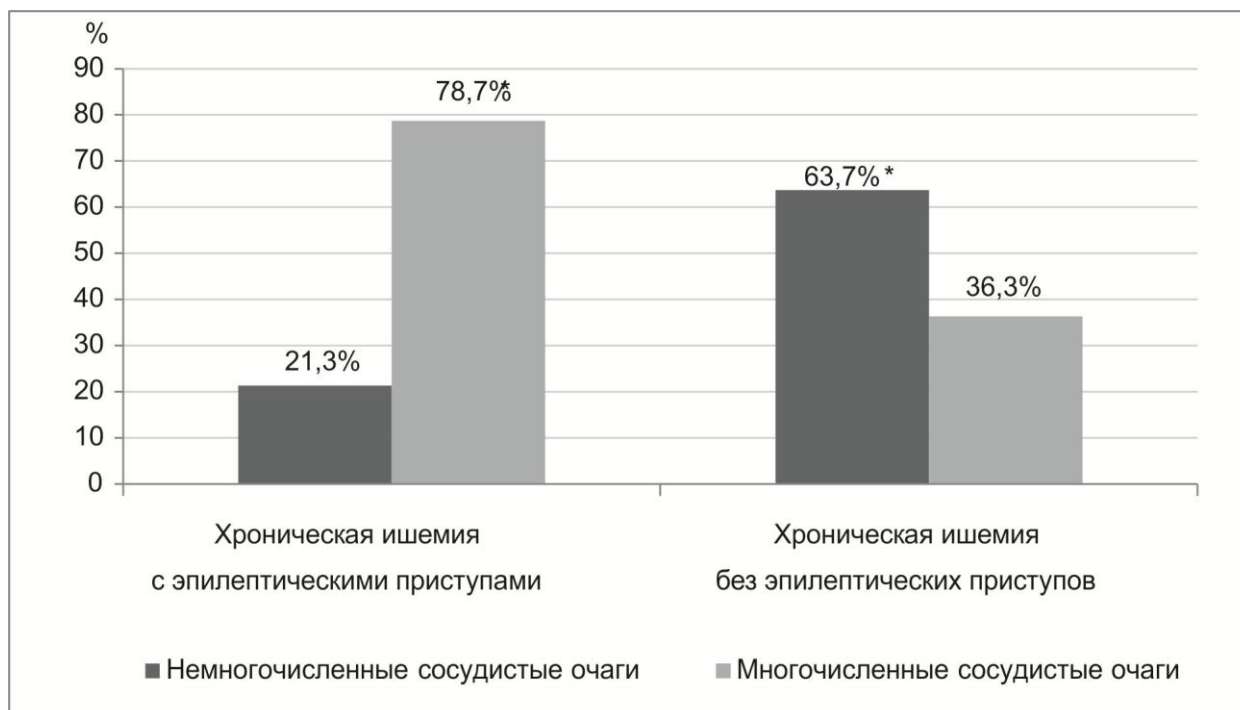
У пациентов группы сравнения очаговой патологической активности на ЭЭГ зафиксировано не было. Наблюдались общемозговые нарушения различной степени выраженности у 14 человек (70%).

Достоверных различий при сопоставлении степени общемозговых нарушений биоэлектрической активности в обеих группах не выявлено.

Несмотря на преобладание ирритативного характера общемозговых нарушений в обеих группах, последние достоверно реже встречались у пациентов основной группы (65,7% в основной группе против 88,2% в группе сравнения; $p < 0,05$), в то время как нарушения по типу дезорганизации корковой ритмики наблюдались чаще у больных основной группы (у 21% пациентов в основной группе, у 11,8% – в группе сравнения; $p < 0,05$).

3.5 Результаты нейровизуализации

Всем пациентам была проведена нейровизуализация. Дисциркуляторные очаги (снижение интенсивности сигнала в T1-режиме и повышение в T2- и FLAIR-режимах; размерами более 5 мм) в веществе головного мозга у лиц обеих групп наблюдались в 100% случаев. Немногочисленные (менее 5) дисциркуляторные очаги были зафиксированы у 21,3% пациентов основной группы и у 63,7% пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Множественные очаги (более 5) визуализированы значительно чаще у пациентов основной группы (78,7%), чем у пациентов группы сравнения (36,3%) ($\chi^2 = 58,975$, $p < 0,001$) (рисунок 5).



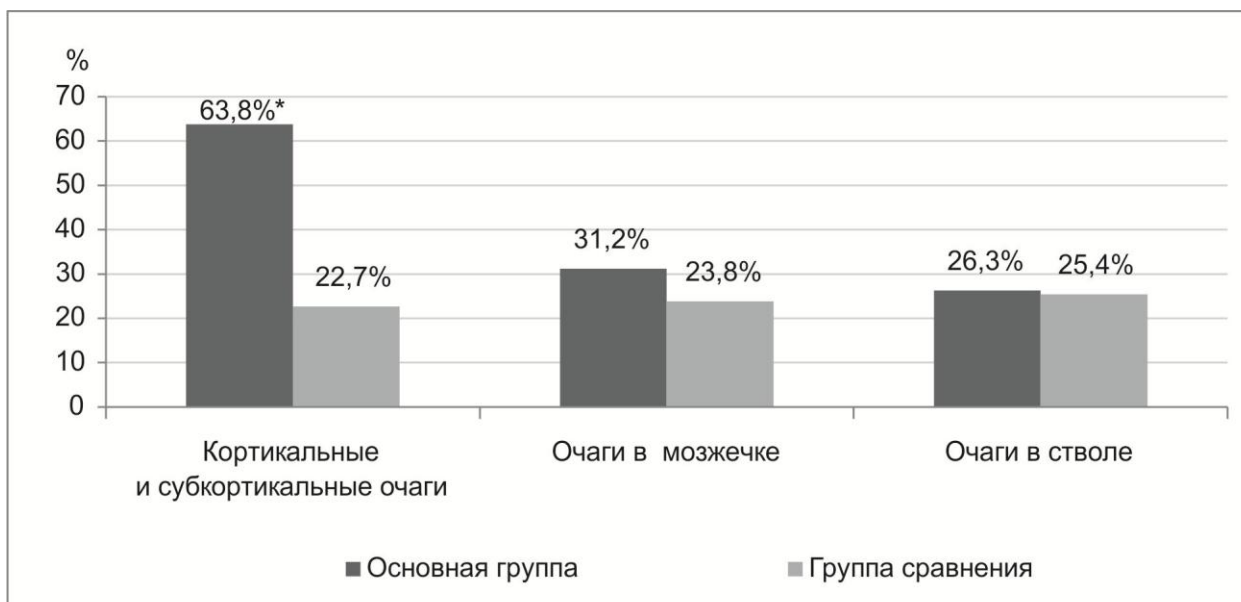
*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 5 – Выраженность очагового сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации

Очаги в мозжечке были у 31,2% пациентов основной группы и 23,8% пациентов группы сравнения. Очаги в стволе головного мозга обнаружены у 26,3% пациентов основной группы и у 25,4% – группы сравнения.

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

При оценке локализации дисциркуляторных очагов в веществе головного мозга кортикальное и субкортикальное расположение последних было выявлено у 63,8% пациентов основной группы и 22,7% пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 45,263$; $p < 0,001$) (рисунок 6).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 6 – Локализация сосудистых очагов в веществе головного мозга по данным нейровизуализации

Таким образом, у пациентов основной группы выявлены более выраженные очаговые ишемические изменения, чем у пациентов группы сравнения. У пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией чаще встречалась корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов, чем у пациентов без эпилепсии. Кроме того, расширение ликворных пространств головного мозга фиксировалось достоверно чаще у пациентов основной группы.

Для более детальной оценки выявленных различий в группах было проведено изучение нейровизуализационных особенностей у пациентов с хронической ишемией головного мозга, отобранных по принципу «случай – контроль».

В обследованную группу вошли 35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 51 года до 83 лет (средний возраст 65 лет) с хронической ишемией головного мозга, сопровождавшейся развитием эпилептических припадков, и 35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 52 до 82 лет (средний возраст 65,1 года) с хронической ишемией

головного мозга без развития приступов. Пациенты обследованных групп наряду с полом и возрастом были сопоставимы по стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов в каждой группе имели дисциркуляторную энцефалопатию I стадии и по 25 пациентов страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

Ишемическое поражение головного мозга, выявленное на основе данных магнитно-резонансных томограмм, оценивалось по визуальным шкалам Fazekas и ARWMC.

Изменения головного мозга на 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 группы и у 60% – группы сравнения ($p < 0,05$); изменения, соответствующие 5–6 баллам, в основной группе были у 31,4% пациентов, в группе сравнения пациентов с аналогичными показателями не было ($p < 0,001$) (рисунки 7, 8, 9).

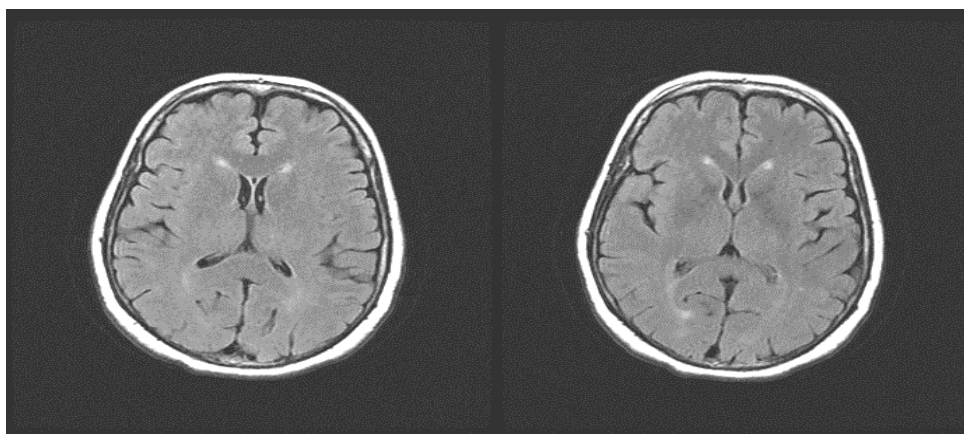


Рисунок 7 – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга без эпилептических припадков (по шкале Fazekas – 1 балл)

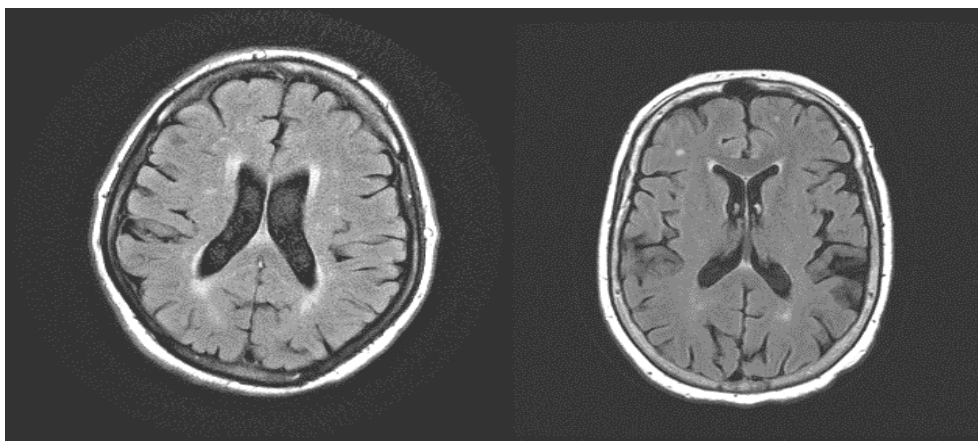


Рисунок 8 – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (по шкале Fazekas – 3 балла)

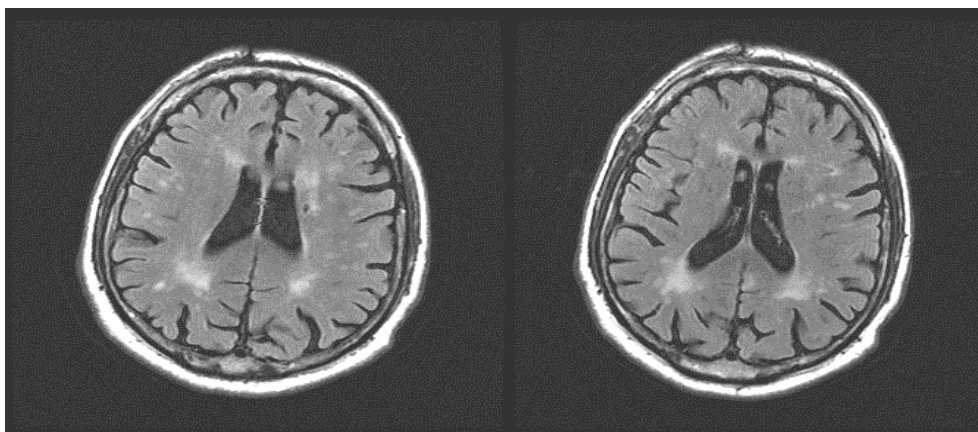
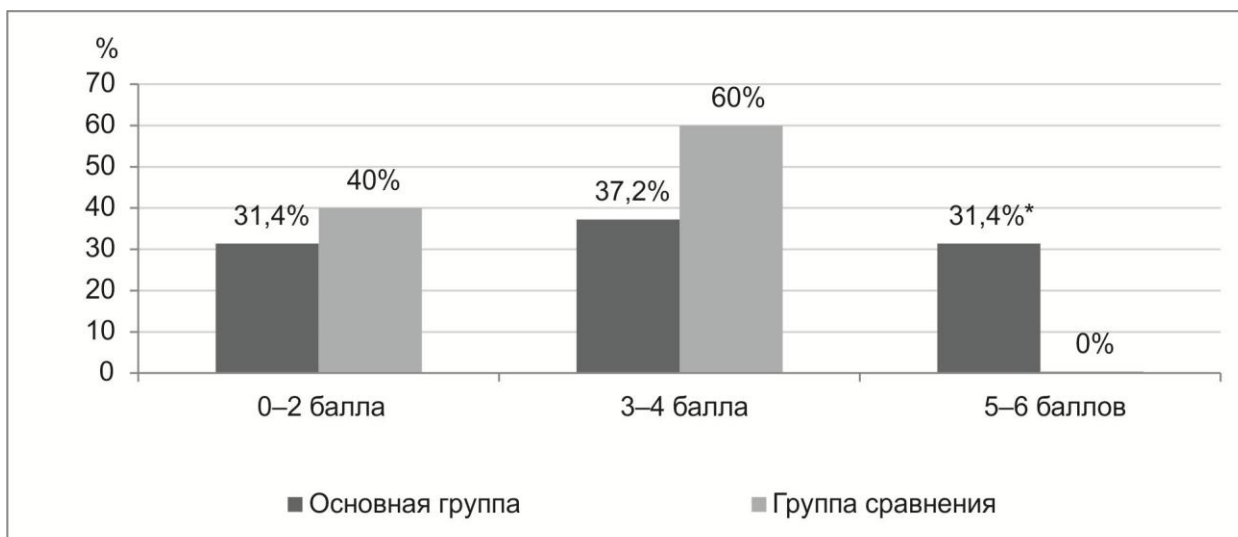


Рисунок 9 – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (по шкале Fazekas – 5 баллов)

Таким образом, у пациентов основной группы степень ишемического поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas была выше (рисунок 10).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 10 – Степень ишемического поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas

При оценке степени поражения белого вещества головного мозга по шкале ARWMC были получены следующие результаты: поражение головного мозга, соответствующее 0–5 баллам, встречалось у 31,4% пациентов основной группы и у 48,6% – группы сравнения; изменения, соответствующие 6–10 баллам по шкале ARWMC, отмечались у 37,2% пациентов основной группы и у 51,4% – группы сравнения; изменения, соответствующие 11–15 баллам, отмечались у 31,4% пациентов основной группы ($p < 0,001$); в группе сравнения пациентов с аналогичными показателями не было. Пациентов с поражением головного мозга, соответствовавшим более чем 16 баллам, не было (рисунки 11, 12, 13 14).

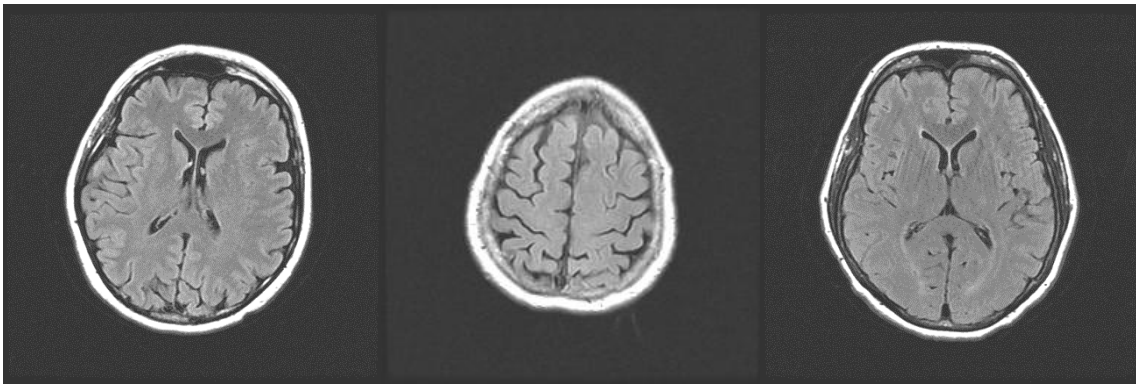


Рисунок 11 – МРТ головного мозга пациента с хронической ишемией головного мозга без эпилептических припадков (по шкале ARWMC – 5 баллов)

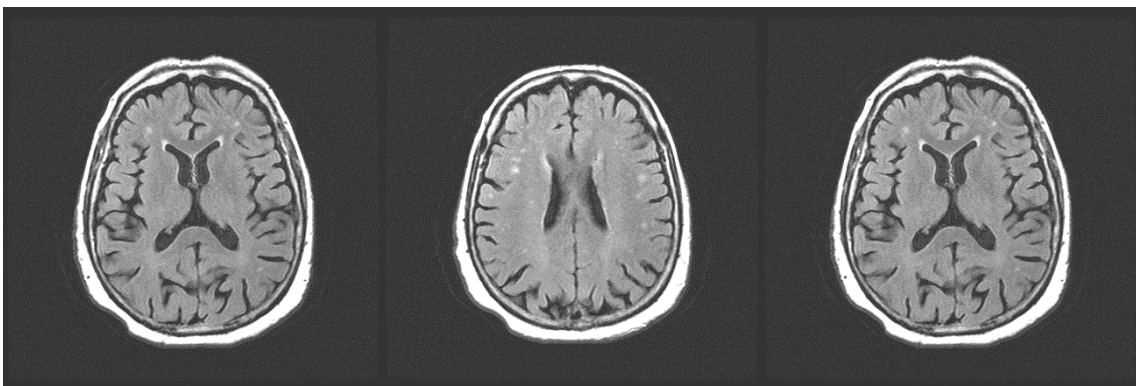


Рисунок 12 – МРТ головного мозга с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (по шкале ARWMC – 10 баллов)

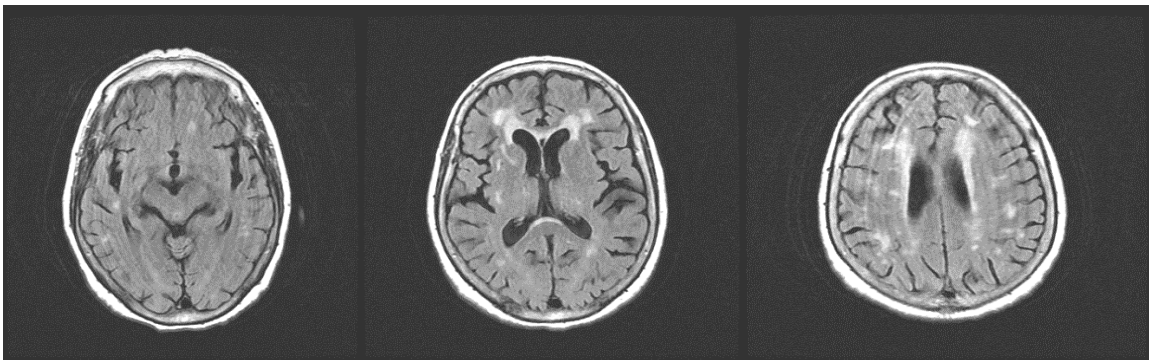
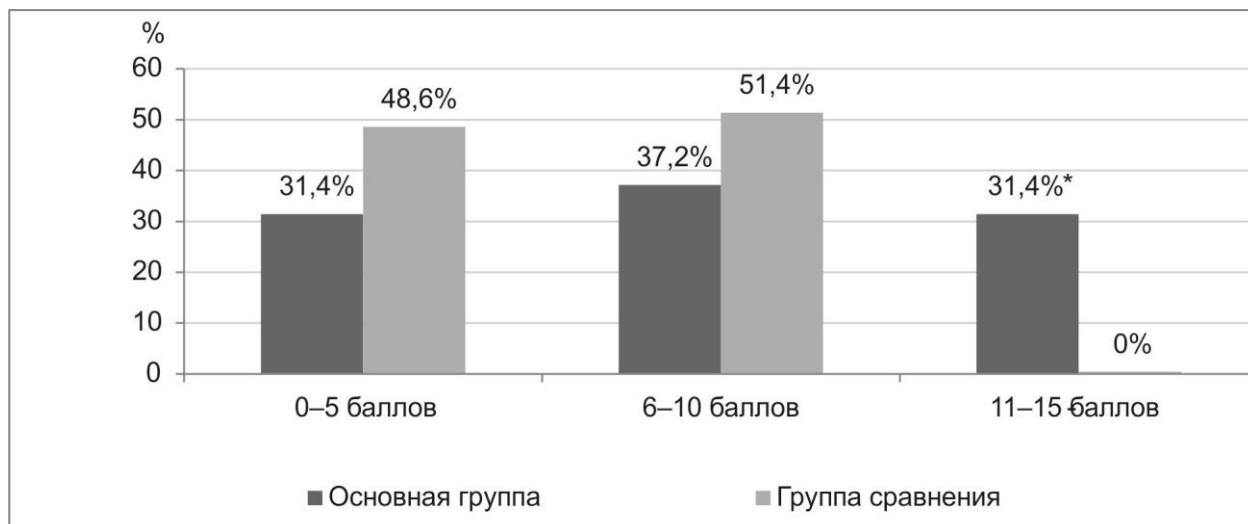


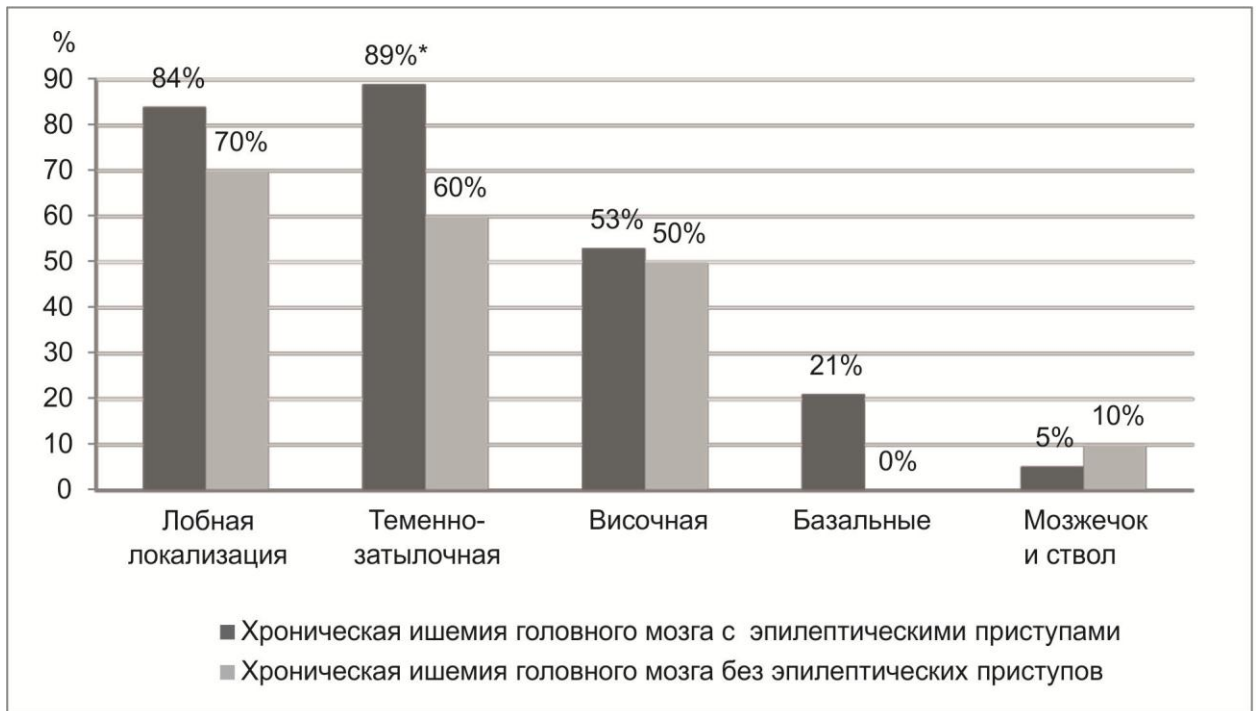
Рисунок 13 – МРТ головного мозга с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками (по шкале ARWMC – 15 баллов)



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 14 – Степень ишемического поражения белого вещества головного мозга по шкале ARWMC

При определении локализации поражения белого вещества головного мозга получены следующие результаты: лобная локализация отмечалась у 84% пациентов основной группы и у 70% – группы сравнения, теменно-затылочная локализация – у 89% пациентов основной группы и у 60% – группы сравнения ($p < 0,001$); височная локализация отмечалась у 53% пациентов основной группы и у 50% – группы сравнения. Поражение базальных ганглий было выявлено у 21% пациентов основной группы, в группе сравнения поражения базальных ганглиев не отмечалось. Локализация ишемии в стволе и мозжечке была выявлена у 5,2% пациентов основной группы и у 10% – группы сравнения (рисунок 15).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

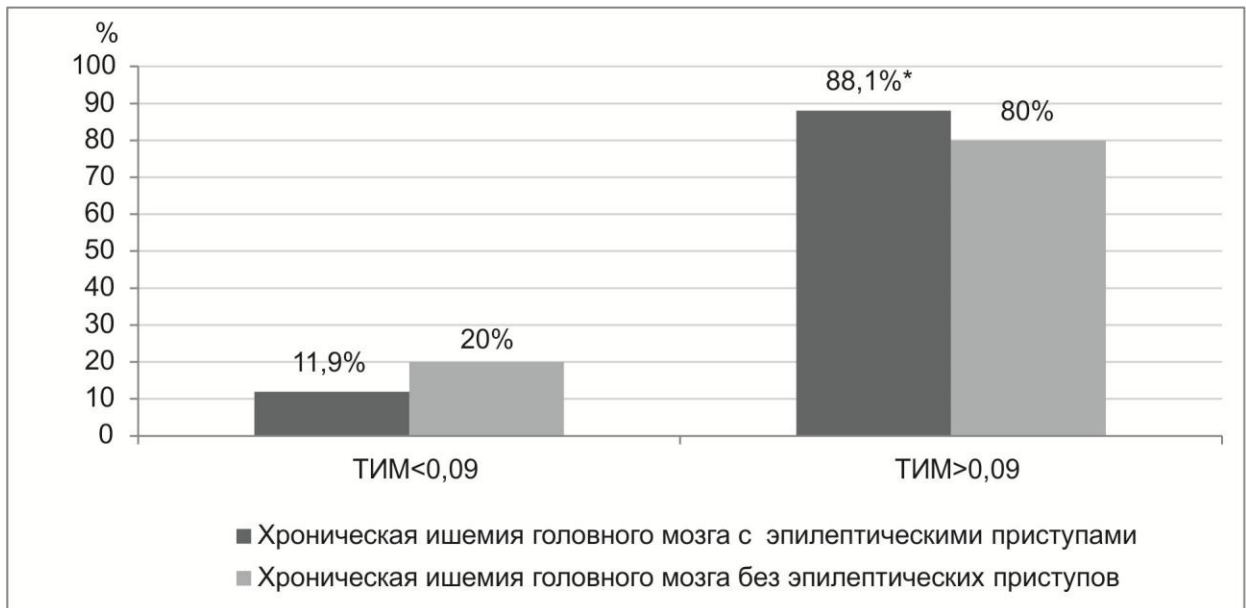
Рисунок 15 – Локализация очагов разрежения белого вещества у пациентов с хронической ишемией головного мозга (по данным визуальной шкалы ARWMC)

Таким образом, у пациентов основной группы определялась более выраженное ишемическое поражение вещества головного мозга с преимущественно кортикальной и субкортикальной локализацией дисциркуляторных очагов, а также более выраженное поражение белого вещества головного мозга и расширение ликворных пространств.

3.6 Результаты экстракраниального дуплексного сканирования

Среди пациентов с хронической ишемией головного мозга стенозирующий процесс магистральных артерий головы был обнаружен у 121 (69,5%) пациента с эпилептическими припадками и у 74 (56,9%) – без эпилептических припадков ($\chi^2=5,404$; $p=0,027$).

Величина ТИМ более 0,09 см чаще наблюдалась у пациентов основной группы (88,1%), чем у пациентов группы сравнения (80%) ($\chi^2=19,187$; $p < 0,001$) (рисунок 16).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 16 – Толщина комплекса интима-медиа в сравниваемых группах

При сравнении обеих групп по степени стеноза в каротидных бассейнах были получены следующие результаты: в правом каротидном бассейне стенозы до 40% выявлены у 35,1% пациентов основной группы и у 37,6% пациентов группы сравнения; стенозы в пределах 40–69% отмечались у 6,3% пациентов основной группы и у 3,1% – группы сравнения; стенозы в пределах 70–99% были у 1,2% пациентов основной группы и у 0,8% – группы сравнения. Оклюзия сосудов правого каротидного бассейна выявлена у 1,2% пациентов основной группы; в группе сравнения пациентов с окклюзиями не было.

В левом каротидном бассейне стенозы до 40% обнаружены у пациентов основной группы в 33,3% наблюдений и у пациентов группы сравнения – в 35,4%; стенозы 41–69% – у 8,1% пациентов основной группы и у 6,2% – группы сравнения; стенозы 70–99% – у 1,7% пациентов основной группы и у 1,5% – группы сравнения. Окклюзии сосудов левого каротидного бассейна не выявлено в обеих обследованных группах (таблица 8).

Таблица 8 — Степень стенозирующего процесса в магистральных сосудах головы у пациентов обеих групп

Группа	Степень стенозирующего процесса МАГ, %									
	0		0–40		41–69		70–99		100	
	Каротидный бассейн									
	правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
Основная группа	56,2	56,9	35,1	33,3	6,3	8,1	1,2	1,7	1,2	0
Группа сравнения	58,5	56,9	37,6	35,4	3,1	6,2	0,8	1,5	0	0

Среди пациентов с правосторонним стенозирующим процессом в каротидном бассейне (49 человек) очаг патологической активности на ЭЭГ был зарегистрирован у 19 них (38,7%): у 7 (36,8%) очаг патологической активности локализовался в правом полушарии, у 11 (57,9%) – в левом и у 1 (5,3%) – в обоих полушариях.

Из числа пациентов (42) с левосторонними стенозами в КБ очаг патологической активности выявлялся у 10 (23,8%): у 3 (30%) – справа, у 6 (60%) – слева, двусторонние очаги зафиксированы у 1 пациента (10%).

При двустороннем стенозирующем процессе (30 человек) патологическая активность фиксировалась у 7 человек (23,3%): у 4 локализовалась слева (57,1%), у 1 – справа (14,3%), у 2 (28,6%) – с обеих сторон.

Таким образом, совпадение очага патологической активности по данным ЭЭГ со стороной стеноза в каротидных бассейнах выявлялось у пациентов с правосторонним стенозирующим процессом в 7 случаях (36,8%), с левосторонним стенозирующим процессом – в 6 (60%).

3.7 Результаты исследования цереброваскулярной реактивности

Цереброваскулярная реактивность служит количественной характеристикой системы ауторегуляции мозгового кровообращения и отражает перфузионный резерв.

При исследовании ЦВР в каротидном бассейне справа ее снижение наблюдалось у 38,5% пациентов основной группы и у 47,1% пациентов группы сравнения. Показатели ЦВР в пределах нормативных значений отмечались у 61,5% пациентов основной группы и у 52,9% – группы сравнения ($p < 0,05$). Снижение ЦВР в каротидном бассейне справа до 20% наблюдалось у пациентов основной группы в 17,7% случаев и у пациентов группы сравнения – в 8,2% случаев ($p < 0,05$). Снижение ЦВР в каротидном бассейне от 19 до 10% справа отмечалось у 15,6% пациентов основной группы и у 28,2% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Грубое снижение ЦВР (менее 10%) справа выявлено у 5,2% пациентов основной группы и у 10,6% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

При исследовании ЦВР в каротидном бассейне слева ее снижение наблюдалось у 35,9% пациентов основной группы и у 49,4% – группы сравнения ($p < 0,05$). Нормальные показатели реактивности фиксировались у 64,1% пациентов основной группы и у 50,6% – группы сравнения. При этом незначительное снижение ЦВР в каротидном бассейне слева (до 20%) обнаружено у 10,9% пациентов основной группы и у 17,2% – группы сравнения. Снижение ЦВР в каротидном бассейне слева от 19 до 10% у пациентов основной группы встречалось в 18,5% наблюдений, а у пациентов группы сравнения – в 23%. Грубое снижение ЦВР в каротидном бассейне (менее 10%) слева выявлялось у 6,5% пациентов основной группы и 9,2% пациентов группы сравнения.

В целом при сопоставлении показателей ЦВР в каротидных бассейнах обеих групп (без учета сторонности) выявлено, что снижение ЦВР регистрировалось у 45,4% пациентов основной группы и у 38,9% – группы сравнения, в то время как нормальная ЦВР наблюдалась у 54,6% пациентов основной группы и у 61,1% – группы сравнения (рисунок 17).

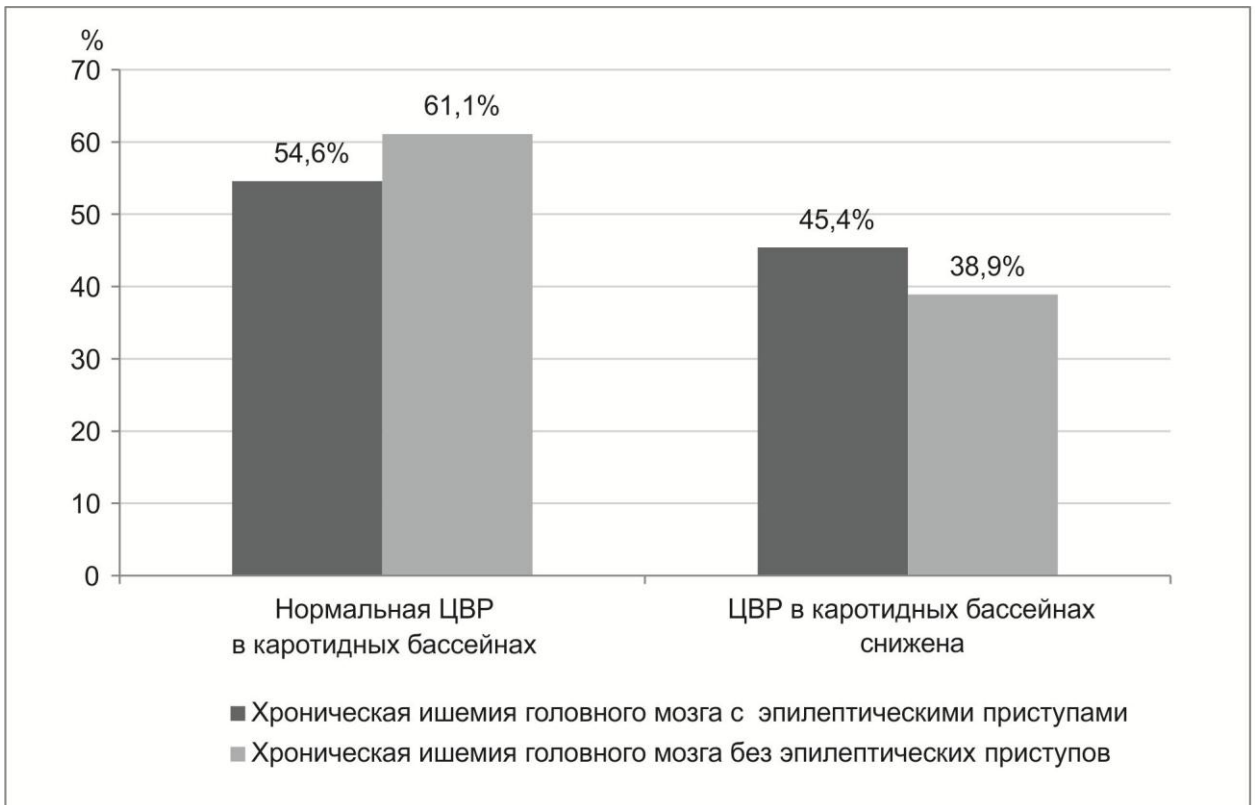


Рисунок 17 – Цереброваскулярная реактивность в каротидных бассейнах у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилепсией и без эпилептических приступов

При сопоставлении ЦВР в каротидных бассейнах с учетом выраженности ее снижения были получены следующие результаты: незначительное снижение ЦВР в ответ на гиперкапнию (до 20%) отмечалось у 20,6% пациентов основной группы и у 13,3% – группы сравнения. Снижение ЦВР в пределах от 19 до 10% наблюдалось у 20,6% пациентов основной группы и у 16,7% – группы сравнения. Грубое снижение реактивности в каротидных бассейнах (менее 10%) отмечалось у 4,1% пациентов основной группы, в группе сравнения такое снижение выявлено у 8,9% пациентов.

Также было выявлено, что у пациентов со сниженной реактивностью в ответ на гиперкапнию эпилептиформная активность (25%) встречалась чаще, чем очаговая медленноволновая активность (4,5%) и сочетание эпилептиформной с медленноволновой активностью (2,3%).

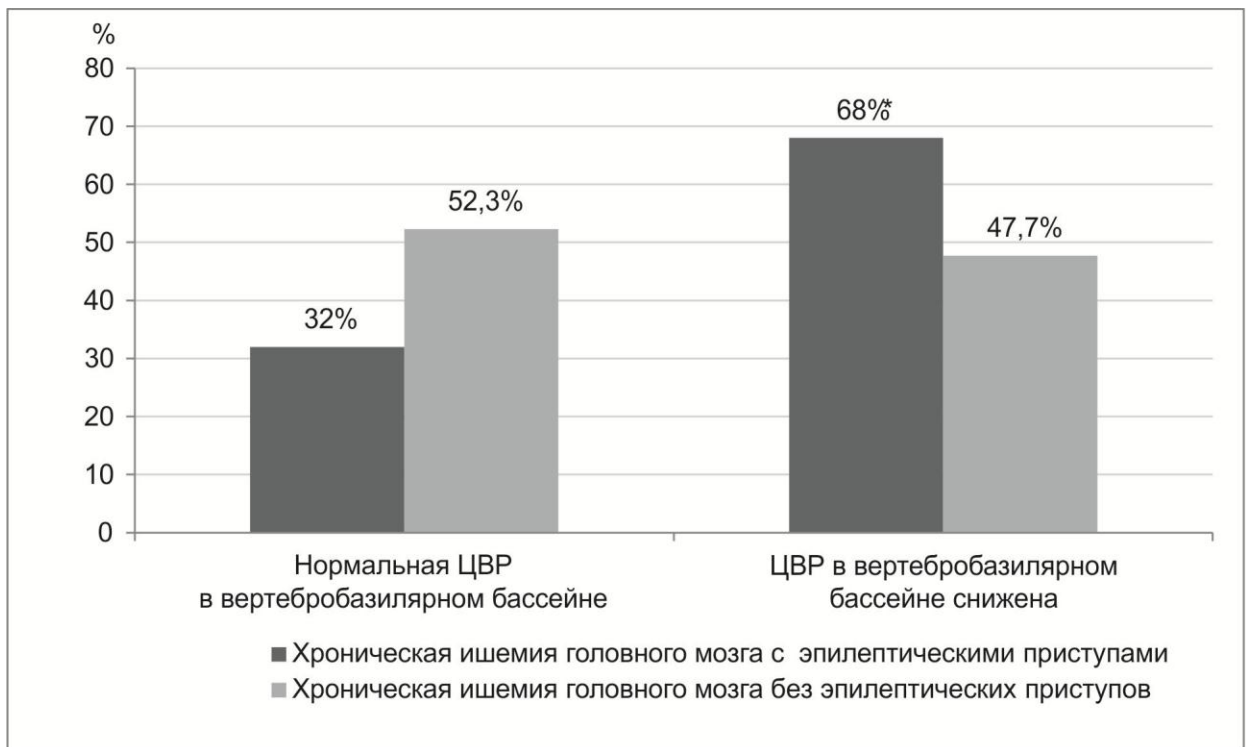
При исследовании ЦВР в вертебробазиллярном бассейне ее снижение справа чаще отмечалось у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 57 и 47%). Нормальные показатели ЦВР в ВББ при исследовании справа регистрировались у 43% пациентов основной группы и 53% пациентов группы сравнения.

При сопоставлении степени изменения ЦВР в ВББ справа в обеих группах выявлено, что незначительные изменения (до 20%) отмечались у 12,9% пациентов основной группы и у 9,6% – группы сравнения. Снижение ЦВР в ВББ справа от 19 до 10% наблюдалось у 32,3% пациентов основной группы и у 22,9% – группы сравнения. Грубое снижение ЦВР в ВББ справа (менее 10%) обнаружено у 11,8% пациентов основной группы и у 14,5% – группы сравнения.

При исследовании ЦВР в ВББ слева ее снижение чаще наблюдалось у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 56,3 и 47,7%; $p < 0,05$). Нормальные показатели ЦВР в ВББ регистрировались у 43,7% пациентов основной группы и у 52,3% – группы сравнения ($p < 0,05$).

При сопоставлении степени изменения ЦВР в ВББ слева в обеих группах обнаружено, что незначительные изменения (до 20%) отмечались у 12,6% пациентов основной группы и у 8,1% – группы сравнения ($p < 0,05$). Снижение ЦВР в ВББ слева от 19 до 10% установлено у 35,4% пациентов основной группы и у 23,2% – группы сравнения ($p < 0,05$). Грубое снижение ЦВР в ВББ слева (менее 10%) было у 8,3% пациентов в основной группе и у 16,4% – в группе сравнения ($p < 0,05$).

При сравнении ЦВР в ВББ (без учета сторонности) у пациентов обеих групп снижение наблюдалось чаще у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 68 и 47,7%; $\chi^2 = 9,342$; $p < 0,001$). Нормальная ЦВР в ВББ реже фиксировалась у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения, – соответственно 32 и 52,3% ($p < 0,01$) (рисунок 18).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 18 – Цереброваскулярная реактивность в вертебробазилярном бассейне у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилепсией и без эпилептических приступов

При сопоставлении степени изменения ЦВР в ВББ с обеих сторон незначительное снижение (до 20%) отмечалось у 14,4% пациентов основной группы и у 12,5% – группы сравнения ($p < 0,01$). Снижение ЦВР в ВББ от 19 до 10% чаще наблюдалось у пациентов основной группы (36,1%), чем у пациентов группы сравнения (31,8%), $p < 0,01$. Значительное снижение ЦВР в ВББ (менее 10%) чаще отмечалось у пациентов основной группы (17,5%), чем у пациентов группы сравнения (4,6%), $p < 0,01$.

Имеется тенденция к более частому выявлению очагов патологической активности в левом полушарии по данным ЭЭГ у пациентов со сниженной цереброваскулярной реактивностью как в ВББ (16,7% по сравнению с 7,6% с локализацией очага справа и 7,6% – с обеих сторон), так и в каротидных бассейнах (18,2% слева и по 9,1% справа и с обеих сторон). Выявлена достоверно частая регистрация очага патологической активности в левом

полушарии у больных со сниженной реактивностью в ответ на гиперкапнию слева (27,2%; $p < 0,05$).

Отмечено, что как у пациентов со сниженной фотореактивностью, так и у пациентов со снижением реактивности в ответ на гиперкапнию на ЭЭГ достоверно чаще отмечалась височная локализация очагов патологической активности (соответственно 90,4 и 87,5%; $p < 0,001$).

При снижении фотореактивности общемозговые нарушения встречались чаще (86,3%), чем при ее нормальных показателях (13,6%), $p < 0,001$.

Таким образом, у пациентов, страдающих эпилептическими припадками на фоне хронической ишемии головного мозга, чаще наблюдалось снижение цереброваскулярной реактивности в ВББ ($p < 0,01$).

Для подтверждения обнаруженных различий в группах сравнения было проведено детальное исследование по принципу «случай – контроль». В исследование было включено 88 пациентов (39 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 44 до 82 лет (средний возраст 62,9 года) с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками и 88 пациентов (34 мужчины и 54 женщины) в возрасте от 39 до 82 лет (средний возраст 62,3 года) с хронической ишемией головного мозга без развития приступов.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов в каждой группе имели дисциркуляторную энцефалопатию I стадии и по 78 пациентов в каждой группе страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

Снижение цереброваскулярной реактивности в ВББ преобладало у пациентов основной группы – 66 (75%), по сравнению с пациентами группы сравнения – 42 (47,7%), $p < 0,001$. Достоверно значимых различий в снижении цереброваскулярной реактивности в каротидных бассейнах в основной группе [38 (50,7%) пациентов] и в группе сравнения [30 (36,6%) пациентов] не зафиксировано (рисунки 19, 20).

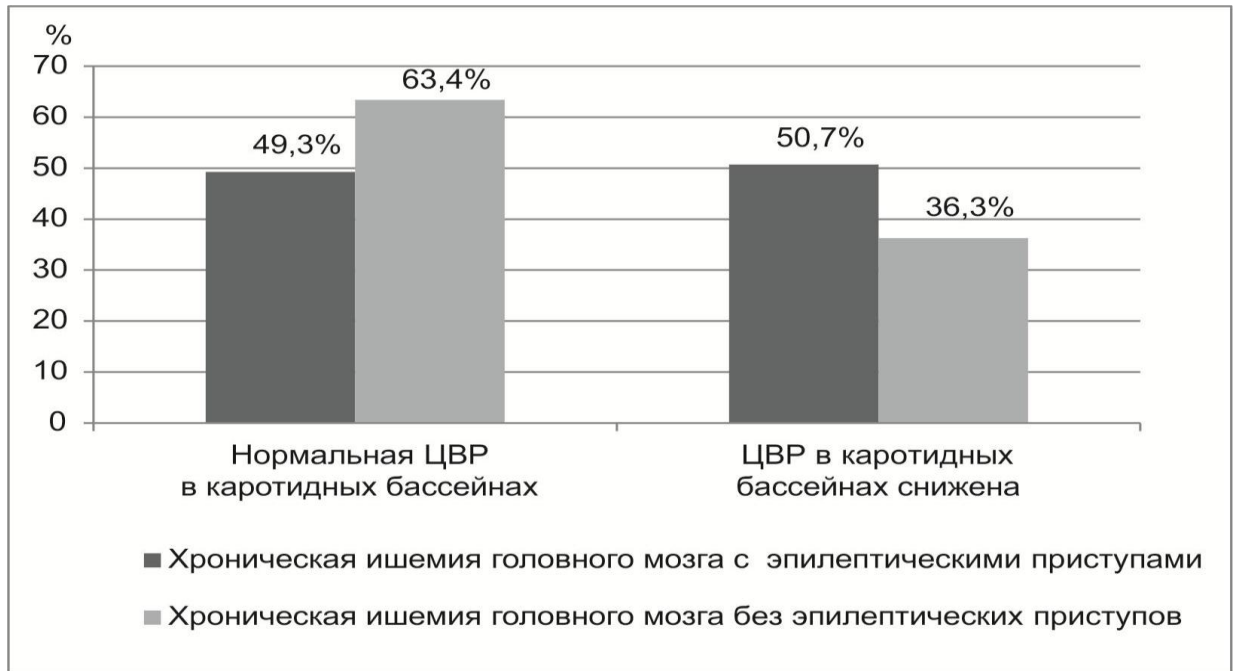
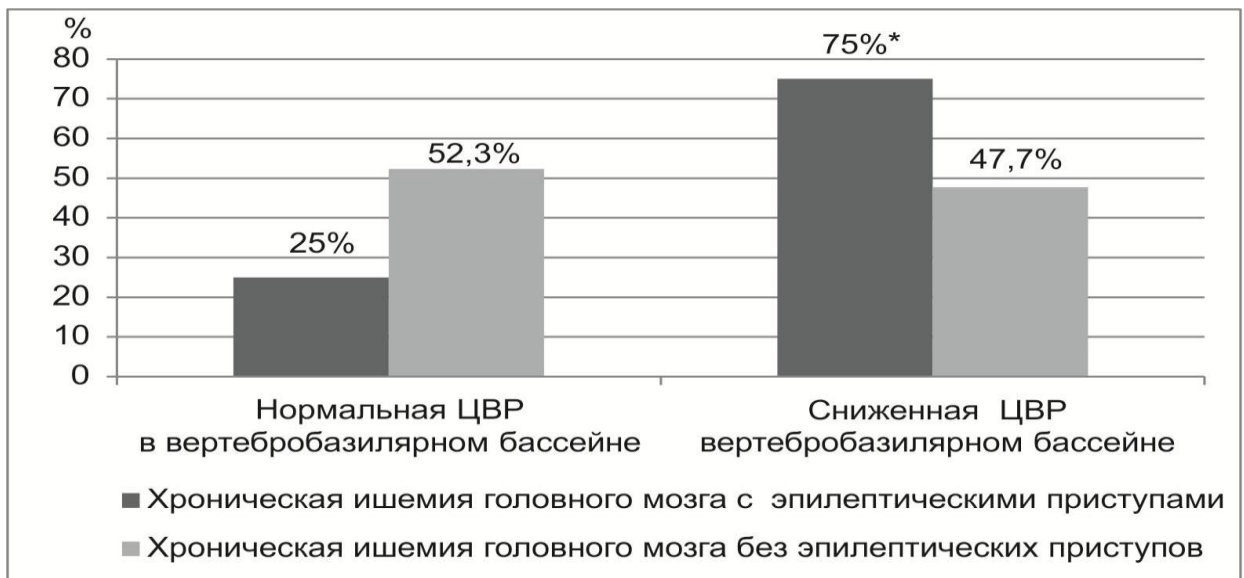


Рисунок 19 – Цереброваскулярная реактивность в каротидных бассейнах при исследовании по принципу «случай – контроль»



*Достоверность различий на уровне $p < 0,001$.

Рисунок 20 – Цереброваскулярная реактивность в вертебробазилярном бассейне при исследовании по принципу «случай – контроль»

3.8 Результаты исследования скорости трансмембранного ионотранспорта у больных с хронической ишемией головного мозга

По значению скорости НЛП к I квантилю отнесены 10 (12,9%) пациентов из основной группы и 8 (11,4%) – из группы сравнения,

ко II квартилю – 22 (28,6%) пациента с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками и 26 (37,1%) – без эпилептических припадков; к III квартилю – 16 пациентов (20,8%) из основной группы и 21 (30%) – из группы сравнения, к IV квартилю – 29 (37,7%) пациентов из основной группы и 15 – из группы сравнения (21,5%) (рисунок 21).



*Достоверность различий на уровне $p < 0,05$.

Рисунок 21 – Распределение больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от квартилей скорости NaLi-противотранспорта

Таким образом, пациенты с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками в большем количестве отнесены к группе имеющих высокую скорость НЛП относительно пациентов без приступов ($p < 0,05$).

Анализ встречаемости различных типов эпилептических припадков в зависимости от квартилей скорости НЛП позволил установить, что среди пациентов основной группы, по значению скорости НЛП отнесенных к I квартилю, ППП развивались у 1 (10%), СПП – у 3 (30%), ГП – у 1 (10%), ВГП – у 3 (30%), ПМП – у 2 (20%). У пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками со значениями скорости НЛП II квартиля преобладали ВГП [у 10 (45,5%) пациентов] и ПМП [у 5

пациентов (22,8%)], соответственно реже развивались ГП и ППП [по 3 (13,6%) человека], СПП возникали в одном наблюдении (4,5%). При значениях скорости НЛП III квантиля у пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими приступами чаще развивались ППП, ВГП и СПП [соответственно у 5 (31,3%) пациентов, 4 (25%), 4 (25%)], реже возникали ПМП [у 2 (12,6%) пациентов] и ГП [у 1 (6,3%) пациента]. При значениях скорости НЛП IV квантиля развития генерализованных припадков не было, с наибольшей частотой встречались ППП [у 10 (34,5%) пациентов], СПП [у 9 (31%)], ВГП [у 6 (20,7%)], с наименьшей частотой возникали ПМП [у 4 (13,8%)].

Таким образом, у пациентов с низкой скоростью НЛП в I квантиле преобладали ВГП и СПП (соответственно по 30%), во II – ВГП (45,5%), в III – также ВГП (31,3%), для высокой скорости НЛП в IV квантиле наиболее характерны СПП и ПМП (соответственно 34,5 и 31%).

При оценке частоты приступов у пациентов, отнесенных по значениям НЛП к разным квантилям, было выявлено, что большая частота эпилептических приступов (до нескольких раз в неделю) отмечалась у пациентов с более высокими скоростями пассивного трансмембранного ионотранспорта (рисунок 22).

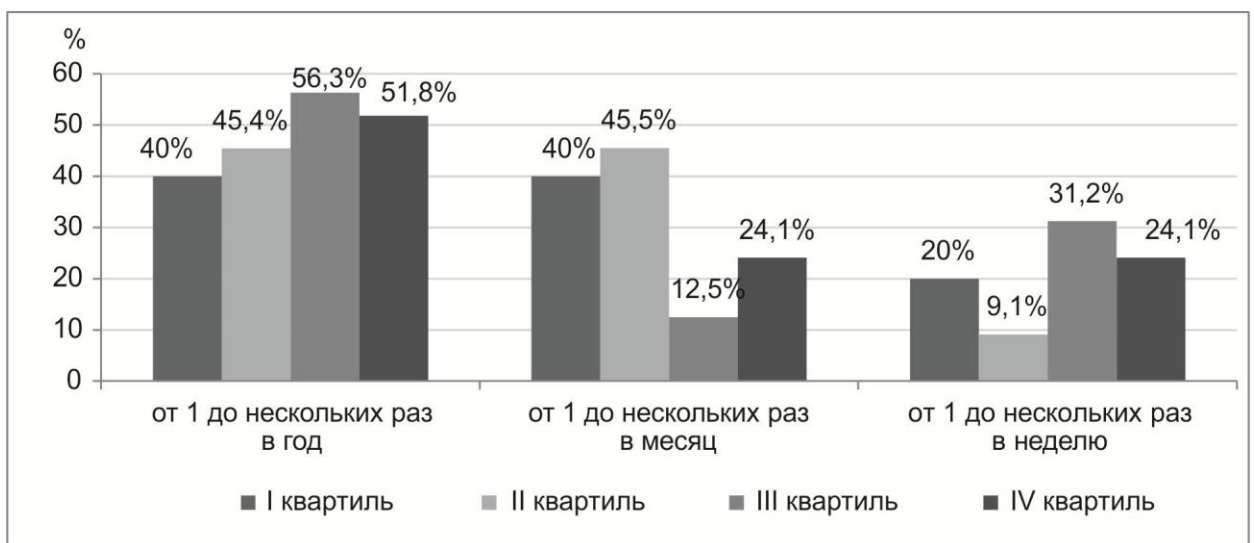


Рисунок 22 – Частота эпилептических приступов в зависимости от скорости НЛП

При анализе биоэлектрической активности головного мозга с помощью ЭЭГ у пациентов со значениями I квантиля очаг патологической активности зафиксирован у 4 (40%) человек, у 1 (25%) пациента зарегистрирована генерализация патологической активности.

Среди пациентов со значениями II квантиля очаг патологической активности был зарегистрирован у 12 (54,5%) человек, генерализация патологической активности выявлялась у 4 (33,3%).

При анализе ЭЭГ пациентов со значениями III квантиля было обнаружено, что очаговая патологическая активность фиксировалась у 6 (37,5%) из них генерализация очага патологической активности – у 2 (33,3%).

При значениях IV квантиля очаг патологической активности был зарегистрирован у 12 (41,4%) пациентов, с генерализацией – у 2 (16,7%). Очаг патологической активности преимущественно локализовался в левом полушарии.

Таким образом, у пациентов с хронической ишемией головного мозга с высокой скоростью НЛП в мембране эритроцита эпилептические припадки возникали гораздо чаще, чем у пациентов с более низкими показателями скорости НЛП (37,7%; $p < 0,05$).

3.9 Клинические наблюдения

Наблюдение 1

Пациент *Б.*, 1931 года рождения, был госпитализирован в неврологическое отделение МКДЦ в декабре 2009 г. с жалобами на головокружение в виде чувства неустойчивости, снижение памяти, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает гипертонической болезнью, но адекватной антигипертензивной терапии не получал. Вышеперечисленные жалобы беспокоят несколько лет.

В 2007 г. дважды развивались приступы «отключения» сознания, длительностью несколько секунд, во время которых не реагировал на

окружающих, о самих приступах пациент не помнил. В 2009 г. ночью развился приступ – потеря сознания с судорогами в конечностях, прикусом щеки, непроизвольным мочеиспусканием, длительностью несколько минут, с последующим периодом сонливости.

Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям.

При объективном осмотре выявлена двусторонняя пирамидная и экстрапирамидная симптоматика. MMSE 26 баллов.

По данным нейровизуализации (МРТ, МРА головного мозга) очагов острой ишемии не выявлено. Визуализированы множественные дистрофические очаговые изменения в веществе головного мозга, с преимущественной локализацией в субкортикальных и кортикальных отделах, лейкоареоз. Оценка степени поражения белого вещества головного мозга по визуальным шкалам: Fazekas – 5 баллов, ARWMC – 12 баллов.

При оценке состояния магистральных артерий головы (ЭКДС, ТКДС с проведением функциональных проб) выявлен атеросклероз БЦА со стенозированием правой каротидной бифуркации до 30% и правой подключичной артерии до 25%, при проведении функциональных проб выявлено снижение цереброваскулярной реактивности в системе задней циркуляции (13% справа и 8% слева), в каротидных бассейнах ЦВР в норме (26% справа, 25% слева).

Исследование биоэлектрической активности головного мозга выявило общемозговые нарушения по типу дезорганизации корковой ритмики.

Исследована скорость пассивного трансмембранного противотранспорта (скорость НЛП) – 484 мкмольLi/л кл. в час.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, данных инструментальных и лабораторных методов исследований был установлен диагноз: Хроническая ишемия головного мозга в форме рассеянной микроорганической симптоматики, синдрома умеренных когнитивных

нарушений. Симптоматическая фокальная эпилепсия со сложными парциальными и вторично-генерализованными приступами.

Наблюдение 2

Пациент Ф., 1947 года рождения, был госпитализирован в неврологическое отделение МКДЦ в марте 2006 г. с жалобами на периодические (4–6 раз в месяц) приступы кратковременного «отключения» сознания длительностью до 10 мин, во время которых фиксировал взгляд в одну точку, не реагировал на окружающих, иногда совершал движения руками; после приступа дезориентирован. Также беспокоили диффузные головные боли, снижение памяти.

Из анамнеза известно, что пациент наблюдался терапевтом с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии, ИБС, ПИКС (1988 г.), фибрилляция предсердий, сахарный диабет II типа, инсулинозависимый. Назначенные препараты принимал.

Вышеописанные приступы беспокоили около 2 лет.

Объективный осмотр выявил слабость конвергенции с обеих сторон, снижение дистальных проприорефлексов, двусторонние кивательные знаки, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. По шкале MMSE – 27 баллов.

При проведении нейровизуализационного обследования выявлены лейкоареоз, множественные очаги дисциркуляторного генеза, с преимущественной локализацией в субкортикальных отделах. По шкале Fazekas – 6 баллов, ARWMC – 14 баллов.

Исследование магистральных артерий головы обнаружило атеросклероз со стенозированием правой ПКА на 20–30%, правой ВСА – на 30–40%, левой ВСА – на 30%, при проведении функциональных проб выявилось снижение цереброваскулярной реактивности в системе передней и задней циркуляции.

По данным рутинной ЭЭГ выявлены общемозговые нарушения биоэлектрической активности.

Исследована скорость пассивного трансмембранного противотранспорта (скорость НЛП) – 541 мкмоль/л кл. в час.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, данных инструментальных и лабораторных методов исследований установлен диагноз: Хроническая ишемия головного мозга в форме рассеянной микроорганической симптоматики, синдрома умеренных когнитивных нарушений. Симптоматическая фокальная эпилепсия со сложными парциальными приступами.

В описанных клинических наблюдениях пациентов выявлены корковая и субкортикальная локализация очагов ишемии, разрежение белого вещества головного мозга (по данным МРТ), атеросклероз БЦА, снижение цереброваскулярной реактивности в системе задней циркуляции, а также высокие цифры скорости натрий-литиевого противотранспорта.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках настоящей работы была дана общая характеристика эпилептических припадков у больных с хронической ишемией головного мозга; выявлены особенности клинического эпилептического синдрома; нейровизуализационные характеристики; зависимость признаков эпилептизации головного мозга от состояния цереброваскулярной реактивности и высокой скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Было обследовано 304 пациента, из них 174 человека составили группу пациентов с различными типами эпилептических припадков на фоне хронической ишемии головного мозга, а 130 человек составили группу сравнения – пациенты с хронической ишемией головного мозга без эпилептических припадков. Обследование проводилось в условиях неврологического отделения МКДЦ в межприступный период.

Выявлено, что различные типы эпилептических припадков встречались как у мужчин, так и у женщин. Возраст пациентов основной группы на момент обследования составлял от 39 до 83 лет. Чаще всего эпилептические припадки возникали у пациентов в возрасте от 60 до 79 лет, что соответствует литературным данным [9, 54, 143, 154, 199].

По мнению Г.Р. Меликян (2004), в структуре эпилепсии больных пожилого возраста парциальные симптоматические формы составили 90%, в нашем исследовании их доля составила 88,5% [92]. В работе А.С. Котова (2009) чаще отмечались СП без вторичной генерализации (55%) [76].

В проведенном нами исследовании наиболее часто наблюдались ВГП (30,5%), несколько реже – СП (25,9%), на третьем месте по частоте были ПМП (21,8%). В исследовании, проведенном В.О. Генераловым (2010), частота возникновения ВГП и СП оказалась выше: так, ВГП отмечались у 75% больных, СП – у 25% [21]. Частота ППП в исследовании данного автора [21] была ниже (2,8%), чем в нашем (10,3%). В исследовании

С.Р. Нурмухаметовой, Р.В. Магжанова (2013) ВГП отмечена у 88,4% пациентов с эпилепсией, возникшей во взрослом состоянии, ППП – у 9,3%, СП – у 2,3%, ГП – у 2,3% [98].

Данные исследований, основанных на клинико-диагностических наблюдениях, показывают, что припадки в пожилом возрасте имеют малую степень прогрессивности [42, 72], что подтверждается и в нашем исследовании. Доля пациентов со стабильной частотой припадков была выше.

У всех пациентов обеих групп были выявлены факторы риска развития хронической ишемии головного мозга. Ведущее место занимает гипертоническая болезнь. В нашем исследовании гипертоническая болезнь была выявлена в 79,1% случаев; по данным В.О. Генералова (2010) число пациентов с гипертонической болезнью среди пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилепсией несколько выше – 87,5% [21]. Обращает внимание, что гипертоническая болезнь у пациентов группы сравнения в нашем исследовании встречается достоверно чаще (86,9%) ($p < 0,05$).

Существуют свидетельства того, что сама по себе артериальная гипертензия уже является риском развития эпилептических припадков [187]. В то же время, по данным исследований Ф.А. Яхина, очаги ишемии, обнаруживаясь в 72% случаев среди больных атеросклерозом или при его сочетании с гипертонией, в основном не сопровождалась эпилептическими припадками, для развития которых необходимо наличие судорожной готовности мозга [135]. Эти результаты свидетельствуют о том, что сама по себе гипертоническая болезнь не является фактором риска эпилепсии у взрослых.

У всех пациентов были обнаружены органические неврологические проявления (поражения черепных нервов в виде слабости конвергенции, повышение проприорефлексов, наличие патологических знаков, изменение мышечного тонуса и т.д.), которые носили незначительный характер, что

не противоречит данным В.А. Карлова [68, 71], В.О. Генералова [20]. Обращает внимание, что у пациентов основной группы поражения черепных нервов, пирамидная и экстрапирамидная симптоматика встречались достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения, что, по-видимому, связано с большей степенью поражения головного мозга (по данным МРТ) у этих пациентов, что, в свою очередь, может быть обусловлено влиянием самих эпилептических припадков на усугубление ишемии мозга.

Всем пациентам проводилось рутинное электроэнцефалографическое исследование в межприступный период. При этом ЭЭГ выполнялась согласно требованиям современных стандартов ведения больных эпилепсией, разработанных Противозэпилептической лигой. В полном соответствии с правилами проводились функциональные пробы.

Нормальная ЭЭГ констатировалась у 73% больных, в то время как в исследовании А.С. Котова и др. (2009) – только у 46,2% больных [76].

Интериктальная эпилептиформная активность в нашем исследовании была обнаружена у 37 человек (21,26%), в исследовании R.E. Ramsay, F. Pryor (2000) эпилептиформная активность в межприступный период регистрировалась у приблизительно 30% пациентов [195].

Очаг патологической активности был зарегистрирован в 27% случаев, что совпадает с данными D.W. Klass и соавт. (2005), согласно которым у пациентов с дебютом приступов в пожилом возрасте на ЭЭГ регистрировалась пароксизмальная активность в 40% случаев [171]. В исследовании В.О. Генералова (2010) рутинной ЭЭГ ни у одного пациента не выявлялась эпилептиформная активность, лишь применение видео-ЭЭГ-мониторинга позволяло зарегистрировать эпилептиформную активность у 93,1% пациентов [21].

По данным Э.Г. Меликян (2004), пароксизмальные элементы чаще локализуются в височных отведениях, что совпадает и с результатами нашего исследования [92]. О наибольшей частоте височной эпилепсии у пациентов

с дебютом приступов во взрослом состоянии свидетельствуют и работы А. Такака и соавт. (2013) – 71,4% [209], В.О. Генералова (2010) – 88,8% [21].

Нами при анализе локализации очагов патологической активности в зависимости от стороны было выявлено, что чаще они находились в левом полушарии. Сходные данные получили В.М. Габашвили и др. (1986). О преобладании очагов эпилептиформной активности в левом полушарии свидетельствуют и работы В.А. Карлова и соавт. (2012) [69].

По наблюдениям Е.Л. Со и соавт. (2010), отмечается редкость судорожных элементов на ЭЭГ в межпароксизмальный период [205]. Подобные результаты отмечены и в нашем исследовании – очаг эпилептиформной активности был зарегистрирован всего у 21% пациентов, эти данные совпадают с данными А.С. Котова и соавт. (2010), согласно которым эпилептиформная активность регистрировалась у 25% пациентов [78].

Л.Р. Зенков (2010) утверждал, что сама по себе судорожная готовность не является патологией, а представляет собой нормальную характеристику любого мозга, что совпадает с большинством исследований, свидетельствующих о том, что в механизме возникновения эпилептических припадков принимают участие три основных фактора: повышенная судорожная готовность; эпилептический очаг (повышенная нейронная активность); внешний эпилептогенный раздражитель [55].

В обследование всех пациентов была включена нейровизуализация. Выявлено, что степень поражения головного мозга у пациентов основной группы (78,7%) была достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения (36,3%), $p < 0,001$.

Корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов в головном мозге у пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией в нашем исследовании встречалась у 63,5% пациентов, а у пациентов группы сравнения – в 22,7%, $p < 0,001$. Полученные данные совпадают с данными Э.Г. Меликян (2004), согласно которым очаги

кортикальной локализации у пациентов с эпилепсией встречались чаще, чем субкортикальной (соответственно 67,9 и 20,8%) [92]. Преобладание корково-подкорковых изменений на МРТ у больных с эпилепсией, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга, выявил в своей работе и В.О. Генералов (2010) [21].

Многими исследователями отмечается важность изучения состояния прецеребральных и церебральных артерий у пожилых больных с пароксизмальными нарушениями [17]. В нашем исследовании для оценки диаметра, конфигурации сосуда, толщины комплекса интима-медиа, цереброваскулярной реактивности было проведено экстра- и транскраниальное дуплексное сканирование.

При исследовании ТИМ нормальные показатели чаще обнаруживались у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$), в то время как толщина комплекса интима-медиа более 0,09 см достоверно чаще отмечалась у пациентов основной группы ($\chi^2 = 19,127$; $p < 0,001$).

В нашем исследовании при сопоставлении обеих групп по степени стенозирующего процесса была определена достоверная разница по наличию стенозирующего процесса магистральных артерий головы (69,5%; $\chi^2 = 5,404$; $p = 0,027$), также имеется тенденция к более частому выявлению у пациентов основной группы субкритических и критических стенозов, что соответствует выводам Е.И. Гусева (2013), – окклюзирующие поражения магистральных сосудов являются одной из основных причин ишемической болезни головного мозга и ведущим патогенетическим фактором развития эпилептических припадков [34].

По мнению В.А. Карлова (2009), дуплексное сканирование МАГ у пациентов с эпилепсией, возникшей в пожилом возрасте, не выявляет существенных различий относительно пациентов без приступов [71].

По данным А. Хие и соавт. (2009), важнейшим механизмом саногенеза при ишемических поражениях головного мозга является система ауторегуляции мозгового кровообращения, одной из количественных

характеристик которой служит цереброваскулярная реактивность [216]. Нами была исследована ЦВР при проведении функциональных проб (фотореактивность, реактивность в ответ на гиперкапнию) при транскраниальном дуплексном сканировании.

Изменение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне отмечалось у 68% пациентов основной группы и 47,7% пациентов группы сравнения. Снижение ЦВР в вертебробазилярном бассейне достоверно чаще наблюдалось у пациентов основной группы ($p < 0,001$), что, по-видимому, свидетельствует об истощении цереброваскулярных резервов, что, в свою очередь, увеличивает чувствительность головного мозга к ишемии [149].

При исследовании ЦВР в каротидных бассейнах нами выявлено, что у пациентов с эпилепсией в условиях хронической ишемии головного мозга чаще наблюдается ее снижение, чем у пациентов группы сравнения. Но в исследовании ЦВР у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, проведенном S. Век и соавт. (2010), отмечается ее повышение, что авторы связывают с адаптационным механизмом, который защищает мозг от гипоксических повреждений во время приступа [142]. В исследовании А.Е. Дубенко и соавт. (2011), как и в нашем, отмечается снижение ЦВР в ответ на гиперкапнию у взрослых больных с эпилепсией, но более молодого (по сравнению с обследованными нами пациентами) возраста [52].

Выявленные нарушения цереброваскулярной реактивности, преимущественно в сосудах вертебробазилярного бассейна, у пациентов с эпилептическими припадками, развившимися в условиях хронической ишемии головного мозга, по-видимому, связаны с ухудшением кровоснабжения антиэпилептической системы головного мозга (мозжечок, ретикулярное ядро моста, хвостатое ядро и т. д). Таким образом, снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне можно

считать одним из факторов риска развития эпилепсии в условиях хронической ишемии головного мозга.

Нами установлено, что у пациентов с хронической ишемией головного мозга при высокой скорости НЛП в мембране эритроцита эпилептические припадки возникают гораздо чаще, чем у пациентов с более низкими показателями скоростей НЛП (37,7%; $p < 0,05$), и имеют тенденцию к более тяжелому течению.

Вероятно, тот факт, что при высокой скорости трансмембранного транспорта ионов натрия происходит снижение мембранного потенциала клетки, изменение порога ее возбудимости, кальциевая перегрузка клетки, нарушение во взаимодействии тормозных и возбуждающих медиаторов в головном мозге [104, 107, 124, 126], способствует реализации эпилептической активности у больных с хронической ишемией головного мозга.

Вышесказанное свидетельствует о том, что высокая скорость трансмембранного ионотранспорта у пациентов с хронической ишемией головного мозга, особенно в совокупности с другими факторами риска (такими как возраст в диапазоне 60–69 лет, поражение белого вещества головного мозга, наличие корковых и субкортикальных сосудистых очагов, снижение цереброваскулярной реактивности в ВББ), может быть фактором риска эпилептических припадков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом работы стало выявление клинико-функциональных, нейровизуализационных, гемодинамических особенностей и специфических данных лабораторных исследований у пациентов с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях хронической ишемии головного мозга.

Факторами риска хронической ишемии головного мозга являлись атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, хроническая ревматическая болезнь сердца.

У пациентов с эпилепсией, возникшей на фоне хронической ишемии головного мозга, чаще возникали фокальные приступы. Чаще всего приступы дебютировали в возрасте от 60 до 69 лет.

В неврологическом статусе у пациентов с эпилептическими припадками, возникшими на фоне хронической ишемии головного мозга достоверно чаще наблюдалась клиника сочетанного нарушения мозгового кровообращения в системе передней и задней циркуляции (58,9%) по сравнению с пациентами группы сравнения (42,9%), $p < 0,01$.

У пациентов с хронической ишемией головного мозга, соответствующей I стадии ДЭП, преобладали СПП (31,3%), при хронической ишемии головного мозга, ДЭП II стадии, чаще возникали ВГП (32%); при ХИГМ, ДЭП III стадии, чаще встречались ВГП, ГП, СПП (27%), т.е. имеется тенденция к генерализации приступов при более выраженном сосудистом страдании головного мозга.

При изучении энцефалографической картины было выявлено, что у пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками очаги патологической активности регистрировались в различных областях головного мозга, однако преобладала левосторонняя локализация (59,5%), преимущественно в височной области (91,5%). При этом особенно часто очаг эпилептиформной активности локализовался слева у пациентов с СП (17,8%), ВГП (17%), ПМП (18,4%), $p < 0,001$.

При оценке типа общемозговых нарушений биоэлектрической активности в целом чаще выявлялись нарушения ирритативного характера в обеих сравниваемых группах, но при этом среди пациентов с эпилептическими припадками чаще отмечалась дезорганизация корковой ритмики, чем у пациентов с хронической ишемией головного мозга без эпилептических приступов.

Всем пациентам проведено нейровизуализационное исследование, на основании которого в основной группе выявлены более выраженные очаговые ишемические изменения, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Также у пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией чаще встречалась корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов (63,6%), чем у пациентов без эпилепсии (36,2%), $p < 0,001$. Кроме того, расширение ликворных пространств головного мозга фиксировалось достоверно чаще у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

Детальный анализ магнитно-резонансных томограмм у части пациентов (70 человек) с использованием визуальных шкал Fazekas и ARWMC показал, что у больных основной группы степень ишемического поражения белого вещества головного мозга была выше (31,4%; $p < 0,001$).

Для оценки степени стенозирующего процесса магистральных артерий головы всем пациентам проведено дуплексное сканирование. При исследовании толщины комплекса интима-медиа нормальные (менее 0,09 см) показатели чаще обнаруживались у пациентов группы сравнения (20%; $p < 0,01$), чем у пациентов основной группы (11,9%), в то время как толщина комплекса интима-медиа более 0,09 см чаще наблюдалось среди пациентов основной группы (88,1%), чем среди пациентов группы сравнения (80%; $\chi^2 = 19,187$; $p < 0,001$). Имелась тенденция к преобладанию у пациентов основной группы стенозов более 50% в левом каротидном бассейне.

Для оценки перфузионного резерва исследовалась цереброваскулярная реактивность в вертебробазилярном и каротидных бассейнах. Было выявлено, что у пациентов основной группы чаще, чем у пациентов группы

сравнения, фиксировалось снижение показателей цереброваскулярной реактивности (соответственно 68 и 47,7%; $p < 0,01$), также ЦВР в каротидных бассейнах чаще была снижена у пациентов основной группы, однако эти различия не достигали статистической достоверности.

Отмечено, что у пациентов как со сниженной фотореактивностью, так и со сниженной реактивностью в ответ на гиперкапнию на ЭЭГ достоверно чаще отмечалась височная локализация очагов патологической активности (соответственно 90,4 и 87,5%; $p < 0,001$).

При исследовании скорости натрий-литиевого противотранспорта было выявлено, что пациенты с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками в большем числе случаев имели показатель высокой скорости НЛП, нежели пациенты без приступов.

В результате исследования выявлено, что факторами риска эпилептических припадков у пациентов с хронической ишемией головного мозга являются возраст от 60 до 69 лет, корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов, значимое поражение белого вещества головного мозга, снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне, высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта.

В процессе работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Обнаружение в работе факторов риска эпилепсии у больных с хронической ишемией головного мозга требует дальнейшего детального изучения с разработкой методов диагностики, с созданием математической формулы для расчета риска эпилепсии у больных данной категории.

Выявление нарушений цереброваскулярной реактивности диктует необходимость создания и исследования лекарственных препаратов с целью нормализации цереброваскулярной реактивности.

Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта и эпилепсии, а также исследование особенностей действия антиэпилептических препаратов в лечении больных эпилепсией, имеющих различное структурно-функциональное состояние клеточных мембран.

Важным научным направлением остается дальнейшее изучение факторов риска и предикторов эпилепсии у больных, страдающих хронической ишемией головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с хронической ишемией головного мозга развивается симптоматическая (структурная) фокальная эпилепсия, при этом развитие простых парциальных припадков отмечено у 10,3% пациентов, сложных парциальных – у 25,9%, вторично-генерализованных – у 30,5%, полиморфных приступов – у 21,8%.

2. По данным нейровизуализации головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией выявлены более выраженные очаговые ишемические изменения (78,7% пациентов основной группы и 36,3% пациентов группы сравнения; $p < 0,001$), с характерной корковой и субкортикальной локализацией сосудистых очагов (63,8% пациентов основной группы и 22,7% пациентов группы сравнения; $p < 0,001$) с большим поражением белого вещества головного мозга по шкалам Fazekas (5-6 баллов) и ARWMC (11-15 баллов) (31,4% пациентов основной группы, 0% пациентов группы сравнения; $p < 0,001$) с преимущественной теменно-затылочной локализацией (89% по сравнению с 60% пациентов группы сравнения; $p < 0,001$).

3. Установлена большая частота стенозирующего процесса магистральных артерий головы у пациентов с эпилепсией (69,5% относительно 56,9% пациентов группы сравнения; $p = 0,027$) и определено снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне (68%) относительно пациентов без эпилептических припадков (47,7%, $p < 0,001$).

4. Определена связь развития эпилепсии и высокой скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта (37,7% пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией с диапазоном скорости натрий-литиевого противотранспорта более 346 мкмольLi/л кл. в час относительно 21,5% пациентов в группе сравнения; $p < 0,05$).

5. Определено, что факторами риска эпилепсии у пациентов с хронической ишемией головного мозга являются: корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов, большая степень поражения белого вещества головного мозга, снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазиллярном бассейне, высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления факторов риска эпилепсии у пациентов с хронической ишемией головного мозга наряду с клинической оценкой необходимо проведение нейровизуализации с оценкой состояния белого вещества головного мозга и определением преимущественной локализации очагов дисциркуляции, дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи с выполнением функциональных проб для оценки цереброваскулярной реактивности.

2. При выявлении факторов риска эпилепсии у пациентов с хронической ишемией головного мозга следует избегать использования препаратов, имеющих в перечне противопоказаний эпилепсию.

3. Пациентам с выявленными факторами риска (возраст от 60 до 69 лет, корковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов, большая степень поражения белого вещества головного мозга, снижение цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне, высокая скорость пассивного транспорта ионов натрия в мембране эритроцитов) при возникновении любых пароксизмальных состояний необходимо проводить электроэнцефалографическое исследование.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЦА	брахиоцефальные артерии
ВББ	вертебробазилярный бассейн
ВГП	вторично-генерализованные припадки
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГП	генерализованные припадки
ДЭП	дисциркуляторная энцефалопатия
КБ	каротидный бассейн
МАГ	магистральные артерии головы
МКДЦ	Межрегиональный клинико-диагностический центр
МРА	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЛП	натрий-литиевый противотранспорт
ОН	общемозговые нарушения
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	подключичная артерия
ПМП	полиморфные припадки
ППП	простые парциальные припадки
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
СПП	сложные парциальные припадки
ТИМ	толщина комплекса интима-медиа
ТКДС	транскраниальное дуплексное сканирование
ХИГМ	хроническая ишемия головного мозга
ХРБС	хроническая ревматическая болезнь сердца
ЦВР	цереброваскулярная реактивность
ЦНС	центральная нервная система
ЧН	черепные нервы
ЭКДС	экстракраниальное дуплексное сканирование

ЭЭГ	электроэнцефалография
ARWMC	Age-related white matter changes (возрастные изменения белого вещества)
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery (режим инверсии-восстановления)
MMSE	Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев, М.М. Роль МР-томографии в диагностике причин эпилептического синдрома / М.М. Алиев, О.Д. Алиева, Т.З. Биктимиров, О.П. Модников // Медицинские аспекты охраны и укрепления здоровья: материалы 39-й науч.-практ. межрегион. конф. врачей.—Ульяновск, 2004.—С.481—482.
2. Андреева, О.В. О факторах риска эпилепсии у пациентов зрелого и пожилого возраста / О.В. Андреева // Инновации в эпилептологии: материалы II Рос. конф. с междунар. участием.—М., 2011.—С.54—55.
3. Ахадов, Т.А. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии / Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова, А.В. Комфорт [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии.—2013.—№ 2.—С.34—40.
4. Ахметзянов, В.Ф. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии / В.Ф. Ахметзянов, И.А. Латфуллин, Р.Р. Нигматуллина // Казанский медицинский журнал.—2006.—Т. 87, № 2.—С.110—121.
5. Бабкина, Ю.А. Лечение больных эпилепсией с коморбидной сосудистой патологией / Ю.А. Бабкина // Український вісник психоневрології.—2014.—Т. 22, № 3.—С.13—16.
6. Базилевич, С.Н. Криптогенная эпилепсия у взрослых: «скрытые проблемы структурного благополучия» / С.Н. Базилевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2013.—Т. 113, № 4.—С.10—19.
7. Базилевич, С.Н. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях / С.Н. Базилевич, М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2008.—Т. 108, № S2.—С.33—39.

8. Бейн, Б.Н. Дисциркуляторные нарушения в патогенезе эпилепсии / Б.Н. Бейн // Здравоохранение Башкортостана.—2004.—№ 5.—С.29—31.
9. Белова, Ю.А. Парциальная эпилепсия у больных пожилого возраста, Ю.А. Белова, С.В. Котов, И.Г. Рудакова // Клиническая геронтология.—2010.—№ 9/10.—С.11—12.
10. Белявский, Н.Н. Изменения цереброваскулярной реактивности у больных с транзиторными ишемическими атаками в каротидном бассейне / Н.Н. Белявский, С.А. Лихачев // Неврологический журнал.—2008.—№ 3.—С.21—26.
11. Блинов, Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера / Д.В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2014.—№ 1.—С.70.
12. Бондарева, И.В. Алгоритм нейрофизиологической и нейровизуальной диагностики пациентов с фокальной формой эпилепсии / И.В. Бондарева, С.В. Савинов, Я.Е. Акчурина [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана.—2014.—№ 3.—С.16—21.
13. Бурд, Г.С. Современные принципы противоэпилептической терапии взрослых / Г.С. Бурд, О.Л. Бадалян, А.С. Чуканова [и др.] // Лечащий врач.—2008.—№ 8.—С.40—44.
14. Бутусова, В.Н. Структурно-функциональные свойства клеточных мембран при дислипидемиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Н. Бутусова.—Новосибирск, 2007.—24 с.
15. Вагина, М.А. Влияние психологического статуса на приверженность к терапии у пациентов с симптоматической эпилепсией / М.А. Вагина, Л.И. Волкова // Уральский медицинский журнал.—2015.—№ 10.—С.42—44.

16. Верещагин, Н.В. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, М.Ю. Максимова // Кардиология.—2004.—№ 3.—С.4—8.
17. Визило, Т.В. Клиническое значение оценки церебрального кровотока при дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии / Т.Л. Визило, В.П. Михайлов, И.В. Власова [и др.] // Бюллетень академии медицинских наук РАН.—2002.—Вып. 11.—С.16—20.
18. Власов, П.Н. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия / П.Н. Власов, З.С. Шахабасова, Н.В. Филатова // Фарматека.—2010.—№ 7.—С.40—47.
19. Газиев, А.Р. Способ диагностики атопического дерматита у детей / А.Р. Газиев, В.Н. Ослопов, Б.А. Шамов [и др.] // Практическая медицина.—2013.—№ 73.—С.48—50.
20. Генералов, В.О. Варианты генерализации эпилептических приступов при мезиальной височной эпилепсии у взрослых / В.О. Генералов, Т.Р. Садыков, Ю.В. Казакова, Е.В. Амчславская // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2011.—Т. 3, № 3.—С.6—14.
21. Генералов, В.О. Эпилепсия и структурные повреждения мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.О. Генералов.—М., 2010.—41 с.
22. Генералов, В.О. Опыт применения диффузионной тензорной МРТ в морфологической диагностике эпилепсии / В.О. Генералов, В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.—2012.—№ 4.—С.97.
23. Генералов, В.О. Патогенетические подходы к терапии сосудистой эпилепсии / В.О. Генералов, Т.Р. Садыков, Ю.В. Казакова [и др.] // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.—2013.—№ 1.—С.16—20.
24. Гехт, А.Б. Вальпроат (депакинхроно) при парциальной эпилепсии у взрослых: результаты проспективного несравнительного

- многоцентрового исследования / А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2012.—Т. 112, № 4.—С.27—31.
25. Гехт, А.Б. Особенности церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими припадками после ишемического инсульта / А.Б. Гехт, О.Я. Кураш, Л.П. Беликова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2003.—№ 9.—С.28—32.
26. Гехт, А.Б. Эпидемиология эпилепсии в России / А.Б. Гехт, Л.Е. Мильчакова, Ю.Ю. Чурилин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2006.—№ 1.—С.3—5.
27. Гехт, А.Б. Эпилепсия у пожилых / А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2005.—№ 11.—С.66—67.
28. Горбунов, А.В. Варианты развития артерий головного мозга и эпилепсия / А.В. Горбунов, О.О. Федоров, Н.Е. Феклистова, А.А. Калаев // Естественные науки.—2010.—№ 1.—С.67—72.
29. Гранов, А.М. Семнадцатилетний опыт использования позитронной эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников [и др.] // Медицинская визуализация.—2013.—№ 2.—С.41—52.
30. Гримайло, В.Н. Особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией на фоне кардиоваскулярной патологии / В.Н. Гримайло // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.—2015.—Т. 30, № 10.—С.81—85.
31. Громов, С.А. Пароксизмальный мозг: периоды эпилептизации, контроля припадков и компенсации болезненного процесса / С.А. Громов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2012.—Т. 4, № 1.—С.18—22.
32. Гуляев, С.А. Особенности регистрации пароксизмальной активности при электроэнцефалографическом исследовании у пациентов старшей

- возрастной группы / С.А. Гуляев, И.В. Архипенко, С.Е. Гуляева [и др.] // Русский журнал детской неврологии.—2015.—Т. 10, № 4.—С.61—65.
33. Гуляев, С.А. Эпилепсия: региональные особенности на рубеже XX—XXI веков / С.А. Гуляев, С.Е. Гуляева, А.А. Овчинникова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал.—2013.—№ 1.—С.59—63.
34. Гусев, Е.И. Ишемический инсульт. современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор.Ру.—2013.—№ 5.—С.7—12.
35. Гусев, Е.И. Конференция с международным участием «Современная эпилептология»: Санкт-Петербург, 23—25 мая 2011 г. / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, А.А. Скоромец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Эпилепсия: [Приложение].—2011.—№ 10, вып. 2.—С.9—14.
36. Гусев, Е.И. Эпилепсия и ее лечение.—2-е изд., испр. и доп. / Е.И. Гусев, Г.Н. Авакян, А.С. Никифоров.—М., 2016.
37. Дамулин, И.В. Процессы нейропластичности после инсульта / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.—2014.—№ 3.—С.69—74.
38. 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.—Т. 111, № 7.—С.13—17.
39. Данилова, Т.В. Место нарушений мозгового кровообращения среди факторов риска развития эпилепсии и особенности сосудистой эпилепсии / Т.В. Данилова // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.—2010.—Т. XLII, № 4.—С.37—42.
40. 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. 5, № 2.—С.19—24.

41. 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—87.
42. Данилова, Т.В. Роль сосудистого фактора в развитии эпилепсии / Т.В. Данилова, Д.С. Солодков, З.К. Латыпова // Практическая медицина.—2007.—№ 3.—С.13—16.
43. Данилова, Т.В. Эпилепсия при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения и ее лекарственное лечение / Т.В. Данилова // Практическая медицина.—2012.—№ 9.—С.141—145.
44. 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. Журнал им. В.М. Бехтерева.—2011.—Т. XLIII, № 3.—С.69—75.
45. Дмитриенко, Д.В. Особенности эпилепсии у лиц пожилого возраста / Д.В. Дмитриенко, Н.А. Шнайдер, О.И. Шевченко [и др.] // Вестник Нижегородского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.—2007.—Т.5, вып. 2.—С.94—96.
46. Добрынина, Л.А. Поздняя постинсультная эпилепсия вследствие ишемических инфарктов мозга / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, А.С. Кадыков, В.В. Шведков // VIII Всероссийский съезд неврологов: тез. докл.—Казань, 2001.—С.386.
47. Докукина, Т.В. Исследование заболеваемости и распространенности эпилепсии в Минске / Т.В. Докукина, Т.С. Голубева, И.В. Матвейчук [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2014.—Т. 6, № 2.—С.28—33.
48. Долгова, И.Н. Хроническая цереброваскулярная патология, обусловленная артериальной гипертензией // Клиническая неврология.—2011.—№ 4.—С.15—17.

49. Доронин, Б.М. Развитие эпилептических припадков у лиц с цереброваскулярной патологией / Б.М. Доронин, Х.Д. Монгуш, А.Б. Ондар, Р.Ч. Чылбакоол // Сибирский научный медицинский журнал.—2014.—Т. 34, № 5.—С.48—52.
50. Дружинин, А.К. Эпилепсия пожилого возраста: качество жизни и аффективные нарушения / А.К. Дружинин, В.А. Михайлов, Л.В. Липатова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2014.—Т. 6, № 3.—С.66—68.
51. Дубенко, А.Е. К вопросу взаимоотношений эпилепсии и сосудистой коморбидной патологии / А.Е. Дубенко, Г.Ф. Череватенко, О.А. Васильева, Ю.А. Бабкина // Український вісник психоневрології.—2011.—Т. 19, № 3.—С.110—114.
52. Зарубина, И.В. Метаболическая активность мозга при гипоксии и ишемии и ее регуляция / И.В. Зарубина, О.П. Миронова, Б.И. Криворучко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.—2010.—Т. 8, № 1.—С.45.
53. Захарова, Е.М. Современные представления о цереброваскулярных заболеваниях / Е.М. Захарова // Медицинский альманах.—2010.—№ 2.—С.42—47.
54. Зейналова, С.Р. Эпилепсия в пожилом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Р. Зейналова.—М., 2004.—21 с.
55. Зенков, Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): руководство для врачей.—2-е изд., испр. и доп. / Л.Р. Зенков.—М.: Мед. информ. агентство, 2010.—405 с.
56. Зенков, Л.Р. Эпилепсия: диагноз и лечение: руководство для врачей / Л.Р. Зенков.—М., 2012.
57. Зуев, В.В. Роль нейровизуализации в стратегии лечения эпилепсии / В.В. Зуев, О.В. Колоколов, А.Ю. Карась, А.В. Дробитова // Саратовский научно-медицинский журнал.—2012.—Т. 8, № 2.—С.436—439.

58. Ибатуллин, М.М. Магнитно-резонансная диагностика очаговых заболеваний головного мозга: метод. пособие для интернов, ординаторов и врачей-курсантов / сост.: М.М. Ибатуллин, Д.Р. Хасанова [и др.]; под ред. В.И. Данилова.—Казань: КГМУ, 2006.—22 с.
59. 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.
60. Кадыков, А.С. Сосудистые заболевания головного мозга / А.С. Кадыков, Н.В. Шапаронова.—М.: Миклош, 2010.—192.
61. Казенных, Т.В. Прогноз формирования фармакорезистентности у больных эпилепсией / Т.В. Казенных, О.В. Гребенюк, В.В. Казенных // Сибирский вестник психиатрии и наркологии.—2013.—№ 2.—С.78—84.
62. Калашников, В.И. Состояние цереброваскулярной реактивности у больных с различными формами синкопальных состояний / В.И. Калашников // Эхография.—2000.—№ 1.—С.74—76.
63. Калинин, В.А. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.—2015.—№ 1.—С.26—30.
64. Камило, О. Судорожные припадки и эпилепсия у больных, перенесших ишемический инсульт / О. Камило, Л.В. Голдстейн // Stroke: российское издание.—2005.—№ 7.—С.70—79.
65. Камчатнов, П.Р. Ведение пожилого пациента с хронической ишемией головного мозга: выбор ноотропного препарата / П.Р. Камчатнов, С.В. Кудрявцев // Consilium Medicum.—2012.—Т. 14, № 9.—С.23—27.

66. Камчатнов, П.Р. Хроническая ишемия головного мозга: возможности терапии/ П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова // Справочник поликлинического врача.—2013.—№ 6.—С.24—28.
67. Карлов, В.А. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии / В.А. Карлов, А.Б. Гехт, В.И. Гузева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2016.—Т. 116, № 6.—С.109—114.
68. Карлов, В.А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией / В.А. Карлов, Е.М. Рокотянская, Г.А. Коваленко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2011.—Т. 3, № 2.—С.22—27.
69. Карлов, В.А. Латерализация эпилептических очагов и компонентов спайк-волнового комплекса у пациентов с префронтальной эпилепсией и проблема функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга / В.А. Карлов, В.В. Гнездицкий, Л.Г. Гейбатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2012.—Т. 4, № 4.—С.32—39.
70. Карлов, В.А. Сущность эпилепсии / В.А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2011.—Т. 3, № 4.—С.39.
71. Карлов, В.А. Эпилепсия и современность / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Эпилепсия: [Приложение].—2009.—№ 11.—С.4—5.
72. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей / В.А. Карлов.— М.: Медицина, 2010.—720 с.
73. Кирилловских, О.Н. Нейрофизиологические особенности течения эпилепсии у пациентов пожилого и старческого возраста / О.Н. Кирилловских, В.С. Мякотных, Е.В. Сорокова // Функциональная диагностика.— 2011.—№ 2.—С.46—53.
74. Кистень, О.В. Особенности структурных изменений белого вещества мозга в клинической реализации эпилепсии / О.В. Кистень,

- В.В. Евстигнеев, Р.А. Сакович, И.В. Булаев // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2013.—Т. 5, № 1.—С.15—21.
75. Козловская, И.Б. Качество жизни у больных с ишемическим инсультом на фоне немедикаментозных методов реабилитации / И.Б. Козловская, Н.А. Павлов, Д.В. Галанов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2011.—Т. 111, № 8.—С.63—68.
76. Котов, А.С. Затылочная эпилепсия у взрослых / А.С. Котов, И.Г. Рудакова, Ю.А. Белова, С.В. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2009.—№ 7.—С.4—8.
77. Котов, А.С. Эпилепсия у пожилых / А.С. Котов, И.Г. Рудакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2011.—№ 7.—С.4—7.
78. Котов, А.С. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями / А.С. Котов, Н.В. Толстова // Клиническая неврология.—2010.—№ 1.—С.17—21.
79. Крючкова, М.В. Ретроспективный анализ предикторов эпилептического приступа / М.В. Крючкова, А.А. Порунов, М.Ф. Исмагилов, Р.Г. Гамирова // Казанский медицинский журнал.—2012.—Т. 93, № 6.—С.913—915.
80. Лебедева, А.В. Современные аспекты терапии симптоматических фокальных эпилепсий у пожилых / А.В. Лебедева // Инновации в эпилептологии: материалы II Рос. конф. с междунар. участием.—М., 2011.—С.55—57.
81. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении.—М., 2006.—С.24.
82. Лелюк, В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк.—М.: Реальное время, 2004.

83. Липатова, Л.В. Клинико-нейроиммунные нарушения, их патогенетическая роль и значение для диагностики и лечения эпилепсии, осложненной энцефалопатией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Липатова.—СПб., 2009.—43 с.
84. Липатова, Л.В. Принципы лечения эпилепсии у пожилых пациентов / Л.В. Липатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2013.—Т. 113, № 4.—С.52—57.
85. Литовченко, А.И. Роль мозжечка в антагонистической регуляции эпилептической активности и психоэмоционального состояния / А.И. Литовченко // Украинский нейрохирургический журнал.—2012.—№ 1.—С.12—16.
86. Лихачев, С.А. Диагностика эпилептического припадка и обморока - сложная клиническая задача / С.А. Лихачев, В.Д. Рыбакова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.—2012.—№ 1.—С.98—108.
87. Лихачев, С.А. Исследование головного мозга методом МРТ при эпилепсии / С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Л.Л. Авдей, В.Д. Рыбакова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.—2012.—№ 4.—С.95—96.
88. Малев, А.Л. Сравнительный психометрический анализ додементных когнитивных расстройств сосудистой, травматической и эпилептической этиологии / А.Л. Малев // Таврический журнал психиатрии.—2012.—Т. 16, № 4.—С.31—36.
89. Мамалыга, М.Л. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей абсансной эпилепсии и ее лечении / М.Л. Мамалыга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.—2014.—Т. 100, № 5.—С.581—591.
90. Мандал, В. Вопросы безопасности при проведении МРТ пациентам с нейростимулятором блуждающего нерва / В. Мандал, Т.Н. Трофимова,

- Ж.И. Савинцева // Лучевая диагностика и терапия.—2016.—№ 1.—С.99—102.
91. Меликян, Э.Г. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией / Э.Г. Меликян, Л.Е. Мильчакова, А.В. Лебедева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2012.—Т. 112, № 6.—С.78—82.
92. Меликян, Э.Г. Эпилепсия у больных пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Г. Меликян.—М., 2004.—20 с.
93. Михайлов, В.А. Непсихотические психические расстройства у больных эпилепсией пожилого возраста и их влияние на качество жизни / В.А. Михайлов, А.К. Дружинин, Л.В. Липатова [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.—2015.—№ 2.—С.59—66.
94. Михайлова, Н.В. Функциональная диагностика и нейровизуализация в диагностике гемимегалэнцефалии и специфических эпилептических синдромов / Н.В. Михайлова, С.В. Савинов, Я.Е. Акчурина [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана.—2014.—№ 2.—С.33—37.
95. Москаленко, Ю.Е. Исследование церебрального кровотока и метаболизма при ишемической болезни головного мозга / Ю.Е. Москаленко, В.А. Хилько [и др.] // Медицинский академический журнал.—2007.—№ 1.—С.61—65.
96. Мухутдинова, Э.М. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у больных с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта: автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Казань, 2010.—23 с.
97. Немировская, Т.А. Оценка перфузионных характеристик головного мозга у пациентов с различными типами атеросклеротических поражений внутренних сонных артерий / Т.А. Немировская, А.М. Немировский, М.М. Ибатуллин [и др.] // Неврологический вестник.—2010.—Вып. 4.—С.32—36.

98. Нурмухаметова, С.Р. Опыт применения ламотриджина при лечении эпилепсии у пожилых / С.Р. Нурмухаметова, Р.В. Магжанов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2013.—Т. 5, № 1.—С.48—50.
99. Овчинникова, А.А. Цереброваскулярная патология и эпилепсия пожилого возраста / А.А. Овчинникова, И.В. Архипенко // Тихоокеанский медицинский журнал.—2013.—№ 3.—С.29—32.
100. Одинак, М.М. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2010.—Т. 2, № 3.—С.45—50
101. Одинак, М.М. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе / М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, И.А. Вознюк [и др.] // Скорая медицинская помощь.—2015.—Т. 16, № 1.—С.42—48.
102. Одинак, М.М. Эпилепсия глазами ученых XIX века / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2013.—Т. 5, № 3.—С.76—82.
103. Ослопов, В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Ослопов.—Казань, 1995.—42 с.
104. Ослопов, В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана: (теория и практика мембранной концепции первичной артериальной гипертензии) / В.Н. Ослопов.—Казань: МедДок, 2014.—644 с.
105. Ощепкова, Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: проблема терапевта (кардиолога) или невролога / Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив.—2009.—№ 1.—С.79—84.
106. Постнов, Ю.В. Об энергозависимом звене патогенеза хронической гипертензии / Ю.В. Постнов // Архив патологии.—2009.—Т. 71, № 4.—С.3—10.

107. Пронин, И.Н. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока / И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, А.Е. Подопригора [и др.] // Лучевая диагностика и терапия.—2012.—№ 3.—С.64—78.
108. Прусаков, В.Ф. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в совершенствовании диагностики эпилепсии и пароксизмальных состояний / В.Ф. Прусаков // Общественное здоровье и профилактика заболеваний.—2009.—№ 1.—С.46—48.
109. Рокотянская, Е.М. Факторы провокации рецидивов в течении эпилепсии / Е.М. Рокотянская, В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Эпилепсия: [Приложение].—2011.—№ 10, вып. 2.—С.18—22.
110. Рудакова, И.Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых: стратегия и тактика / И.Г. Рудакова // Русский медицинский журнал.—2014.—Т. 22, № 16.—С.1147—1150.
111. Соловьева, Э.Ю. Хроническая ишемия и окислительный стресс. Клинико-патогенетические и прогностические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Ю. Соловьева.—М., 2009.—42 с.
112. Сорокина, Н.Д. Функциональное состояние полушарий головного мозга при эпилепсии / Н.Д. Сорокина, Г.В. Селицкий // Функциональная диагностика.—2010.—№ 3.—С.80—82.
113. Стаховская, Л.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения / Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова // Consilium medicum.—2009.—№ 2.—С.28—34.
114. Столбова, Е.А. Роль фармако-электроэнцефалографического мониторинга в лечении больных с резистентными формами эпилепсии / Е.А. Столбова, Б.Н. Бейн // Казанский медицинский журнал.—2012.—Т. 93, № 5.—С.834—837.

115. Стороженко, С.Ю. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией / С.Ю. Стороженко, Ю.И. Афанасьев // Российский медицинский журнал.—2009.—№ 3.—С.9—14.
116. Суслина, З.А. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга / З.А. Суслина, С.А. Румянцева, М.М. Танащян [и др.] // Поликлиника.—2012.—№ 1.—С.144—149.
117. Татаренко, С.А. Эпилепсия как фактор возрастных инволюционных механизмов центральной вегетативной регуляции / С.А. Татаренко, Б.Н. Бейн // Медицинский альманах.—2015.—№ 4.—С.162—165.
118. Тотолян, А.А. Комплексная клиничко-электроэнцефалографическая и нейровизуализационная диагностика локально обусловленной эпилепсии / А.А. Тотолян, Л.В. Липатова, А.В. Василенко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.—2013.—Т. 5.—С.298.
119. Тотолян, А.А. Магнитно-резонансная томография в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с локализационно-обусловленной эпилепсией, комплексный подход / А.А. Тотолян // Лучевая диагностика и терапия.—2013.—№ 4.—С.42—50.
120. Трошин, В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения: руководство для врачей.—3-е изд., перераб. и доп. / В.Д. Трошин, А.В. Густов.—М.: Мед. информ. агентство, 2006.—432 с.
121. Хамасуридзе, И.С. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии / И.С. Хамасуридзе, С.Э. Лелюк, М.В. Карпочев, В.Г. Лелюк // Ультразвуковая и функциональная диагностика.—2003.—№ 1.—С.103—110.

122. Хасанов, Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни подходов к антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Р. Хасанов.— Казань, 2011.—56 с.
123. Хасанов, Н.Р. Особенности вегетативного реагирования у больных гипертонической болезнью с различным суточным профилем артериального давления в ассоциации со скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта в эритроцитах / Н.Р. Хасанов, В.Н. Ослопов, Д.Н. Чугунова // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.—2010.—Т. XLII, № 3.—С.28—33.
124. Хасанов, Н.Р. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных гипертонической болезнью с различной скоростью $Na^+ - Li^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита/ Н.Р. Хасанов, М.Б. Хан, В.Н. Ослопов // Казанский медицинский журнал.—2011.—Т. 92, № 2.—С.158—160.
125. Хасанова, Д.Р. Некоторые клиничко-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.—2015.—Т. 7, № 3.—С.28—34.
126. Хасанова, Д.Р. Феноменология сосудистой эпилепсии, клиничко-функционально-нейровизуализационные корреляты / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Эпилепсия: [Приложение].—2010.—Вып. 2.—С.31—34.
127. Хасанова, Д.Р. Эпилепсия при острой и хронической церебральной ишемии / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова // Наука и здравоохранение.—2016.—№ 2.—С.70—83.
128. Хасанова, Д.Р. Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // Казанский медицинский журнал.—2013.—Т. 94, № 2.—С.235—239.

129. Хачатрян, С.Г. Дифференциальная диагностика ночных эпилептических и неэпилептических пароксизмальных феноменов у взрослых / С.Г. Хачатрян, Ю.С. Тунян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2013.—Т. 5, № 3.—С.59—64.
130. Черняк, З.В. Нервно-психические расстройства у взрослых пациентов с эпилепсией / З.В. Черняк, Н.Н. Полонская // Неврологический журнал.—2011.—Т. 16, № 6.—С.10—12.
131. Шершевер, А.С. Динамика КТ-перфузии головного мозга у больных симптоматической эпилепсией при лечении прегабалином / А.С. Шершевер, М.А. Журавлева, С.А. Лаврова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.—2012.—Т. 4, № 3.—С.19—28.
132. Шмырев, В.И. Ведение пациентов с хроническими нарушениями церебрального венозного кровообращения / В.И. Шмырев, А.С. Васильев, Бабенков Н.В. [и др.] // Врач.—2010.—№ 9.—С.6—9.
133. Шулакова, К.В. Нейрофизиологические маркеры генерализованных и фокальных эпилептических припадков в процессе видеомониторинга ЭЭГ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Шулакова.—Пермь, 2013.—23 с.
134. Щукин, И.А. Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд [и др.] // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium medicum.—2015.—№ 1.—С.17—24.
135. Яхин, Ф.А. Цереброваскулярные нарушения и эпилепсия / Ф.А. Яхин, Э.Н. Попова, Ф.Ф. Яхин.—Казань, 1999.
136. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. Н.Н. Яхно.—4-е изд., перераб. и доп.—М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007.—Т.1.—744 с., Т.2.—512 с.
137. Ahn, J.E. Phenytoin half-life and clearance during maintenance therapy in adults and elderly patients with epilepsy / J.E. Ahn, J.C. Cloyd, R.C. Brundage [et al.] // Neurology.—2008.—Vol.71, № 1.—P.38—43.

138. Alexandrov, A.V. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes / A.V. Alexandrov, M.A. Sloan, C.H. Tegeler [et al.] // *J. Neuroimaging*.—2012.—Vol. 22, № 3.—P.215—224.
139. Arcos-Machancoses, J.V. Headache, hypertension and seizures / J.V. Arcos-Machancoses, S. García-Williams, C. Fuentes-Socorro [et al.] // *J. Paediatr Child Health*.—2015.—Vol. 51, № 12.—P.1239—1241.
140. Baheti, N.N. A critical appraisal on the utility of long-term video-EEG monitoring in older adults / N.N. Baheti, A. Radhakrishnan, K. Radhakrishnan // *Epilepsy Res*.—2011.—Vol. 97, № 1/2.—P.12—19.
141. Bek, S. Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients / S. Bek, T. Kaşikçi, G. Koç [et al.] // *J Neurol*.—2010.—Vol. 257, № 5.—P.833—838.
142. Blümcke, I. Neuropathology and etiology of focal epilepsy / I. Blümcke, H.M. Hamer // *Nervenarzt*.—2012.—Vol. 83, № 2.—P.181—186.
143. Burneo, J.G. Disparities in epilepsy: report of a systematic review by the North American Commission of the International League Against Epilepsy / J.G. Burneo, N. Jette, W. Theodore [et al.] // *Epilepsia*.—2009.—№ 10.—P.2285—2295.
144. Callaghan, B. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort / B. Callaghan, H. Choi, M. Schlesinger [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.—2014.—Vol. 85, № 10.—P.1084—1090.
145. Canessa M. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension/ M. Canessa, N. Adragna, H. Solomon [et al.] // *The New England Journal of Medicine*.—1980.—Vol. 302.—P.772—776.
146. Cloyd, J. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly / J. Cloyd, W. Hauser, A. Towne // *Epilepsy Res*.—2006.—№ 68.—P.39—48.

147. Covanis, A. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy / A.Covanis, A. Guekht, S. Li [et al.] // *Epilepsia*.—2015.—Vol. 56, № 11.—P.1651—1657.
148. Crinberg, L.T. Vascular pathology in the aged human brain / L.T. Crinberg, D.R. Thal // *Acta Neuropathol*.—2010.—Vol. 119.—P.277—290.
149. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi [et al.] // *Am. J. Neuroradiol*.—1987.—№ 8.—P.421—426.
150. Fisher, R.S. A practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*.—2014.—Vol. 55, № 4.—P.475—482.
151. Folstein, M.F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psyc. Res*.—1975.—Vol. 12, №3.—P.189—198.
152. Guerrini, R. Epilepsy phenotypes and genotype determinants: Identical twins teach lessons on complexity/ R. Guerrini, J.R. Buchhalter // *Neurology*.—2014.—Vol. 83, № 12.—P.1038—1039.
153. Hamidou, B. Prognostic value of early epileptic seizures on mortality and functional disability in acute stroke: the Dijon Stroke Registry (1985-2010) / B. Hamidou, C. Aboa-Eboulé, J. Durier [et al.] // *J Neurol*.—2013.—Vol. 260, № 4.—P.1043—1051.
154. Hauser, W.A. Epilepsy: Poststroke epilepsy — old definitions fit best / W.A. Hauser // *Nat. Rev. Neurol*.—2013.—Vol. 9, № 6.—P.305—306.
155. Hauser, W.A. Seizures, epilepsy, and vascular malformations / W.A. Hauser, J.P. Mohr // *Neurology*.—2011.—Vol. 76, № 18.—P.1540—1541.
156. Heers, M. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occipital peri-insular epilepsy / M. Heers, S. Rampp, H. Stefan [et al.] // *Seizure*.—2012.—Vol. 21, № 2.—P.128—133.

157. Heinemann, U. Blood-brain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy / U. Heinemann, D. Kaufer, A. Friedman // *Glia*.—2012.—№ 29.—P.22—23.
158. Hesdorffer, D.C. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota / D.C. Hesdorffer, G. Logroscino, E.K. Benn [et al.] // *Neurology*.—2011.—Vol. 76, № 1.—P.23—27.
159. Hess, C.P. Epileptic foci / C/P/ Hess, P. Mukherjee, N.M. Barbaro // *J. Neurosurg.*—2011.—Vol. 114, № 6.—P.1691—1692.
160. Holmes, M.D. Comparing noninvasive dense array and intracranial electroencephalography for localization of seizures / M.D. Holmes, D.M. Tucker, J.M. Quiring [et al.] // *Neurosurgery*.—2010.—Vol.66, № 2.—P.354—362.
161. Holmes, M.D. Dense array EEG: methodology and new hypothesis on epilepsy syndromes / M.D. Holmes // *Epilepsia*.—2008.—Vol.49, suppl. 3.—P.3—14.
162. Huang, A.P. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery / A.P. Huang, J.C. Tsai, L.T. Kuo [et al.] // *J. Neurosurg.*—2014.—Vol. 120, № 2.—P.473—488.
163. Huang, Y.H. Efficacy of phenytoin, valproic acid, carbamazepine and new antiepileptic drugs on control of late-onset post-stroke epilepsy in Taiwan / Y.H. Huang, N.F. Chi, Y.C. Kuan [et al.] // *Eur. J. Neurol.*—2015.—Vol. 22, № 11.—P.1459—1468.
164. Hundozi, Z. Hypertension on admission is associated with a lower risk of early seizures after stroke / Z. Hundozi, A. Shala, D. Boshnjaku [et al.] // *Seizure*.—2016.—Vol. 36.—P.40—43.
165. Huttner, H.B. The age and genomic integrity of neurons after cortical stroke in humans / H.B. Huttner, O. Bergmann, M. Salehpour [et al.] // *Nat. Neurosci.*—2014.—Vol. 17, № 6.—P.801—803.

166. Jones, S.G. Clinical characteristics and outcome in patients with psychogenic nonepileptic seizures / S.G. Jones, T.J. O' Brien, S.J. Adams [et al.] // *Psychosom Med.*—2010.—Vol. 72, № 5.—P.487—497.
167. Jung, K.H. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease / K.H. Jung, K. Chu, S.T. Lee [et al.] // *Ann. Neurol.*—2009.—Vol. 66, № 2.—P.191—199.
168. Jungehulsing, G.J. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy / G.J. Jungehulsing, P.U. Heuschmann, M. Holtkamp [et al.] // *Acta Neurol. Scand.*—2013.—Vol. 127, № 6.—P.427—430.
169. Kanjwal, K. Neurocardiogenic syncope coexisting with postural orthostatic tachycardia syndrome in patients suffering from orthostatic intolerance: a combined form of autonomic dysfunction / K. Kanjwal, M. Sheikh, B. Karabin [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.*—2011.—Vol. 34, № 5.—P.549—554.
170. Kapeller, P. Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging: Scale Comparison, Interrater Agreement, and Correlations With Quantitative Measurements / P. Kapeller, R. Barber, R.J. Vermeulen [et al.] // *Stroke.*—2003.—№ 34.—P.441—445.
171. Klass, D.W. Pattern-sensitive epilepsy: electroclinical characteristics, natural history, and delineation of the epileptic syndrome / D.W. Klass, K. Radhakrishnan, E.K. St Louis [et al.] // *Epilepsia.*—2005.—Vol. 46, № 1.—P.48—58.
172. Kwan, P. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study / P. Kwan, S.H. Lim, Y. Chinvarun [et al.] // *Epilepsy Behav.*—2010.—Vol. 18, № 1/2.—P.100—105.
173. Lee, Y.Y. Long-term video-EEG monitoring for paroxysmal events / Y.Y. Lee, M.Y. Lee, I.A. Chen [et al.] // *Chang. Gung. Med. J.*—2009.—Vol. 32, № 3.—P.305—312.

174. Leppik, I.E. Epilepsy in the elderly / I.E. Leppik, A.K. Birnbaum // *Ann. Acad. Sci.*—2010.—Vol.1184, № 1.—P.208—224.
175. Leppik, I.E. Outcomes research: clinical trials in the elderly / I.E. Leppik, M.J. Brodie, E.R. Saetre [et al.] // *Epilepsy Res.*—2007.—Vol. 74.—P.71—76.
176. Leppik, I.E. Treatment of epilepsy in the elderly / I.E. Leppik // *Curr. Treat. Options Neurol.*—2008.—Vol. 10, № 4.—P.239—245.
177. Lin, J. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis / J. Lin, N. Salamon, A. Lee [et al.] // *Cerber. Cortex.*—2007.—Vol. 17, № 9.—P.2007—2018.
178. Lindvall, O. Neurogenesis following Stroke Affecting the Adult Brain / O. Lindvall, Z. Kokaia // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*—2015.—Vol. 7, № 11.—P.89—92.
179. Lorenz, M.W. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration / M.W. Lorenz, J.F. Price, C. Robertson [et al.] // *Diabetes Care.*—2015.—Vol. 38, № 10.—P.1921—1929.
180. Marasco, R.A. Managing epilepsy: issues in the elderly / R.A. Marasco, R.E. Ramsay // *Consult. Pharm.*—2009.—Vol. 24, suppl A.—P.17—22.
181. Matsuura, K. Usefulness of arterial spin-labeling images in periictal state diagnosis of epilepsy / K. Matsuura, M. Maeda, K. Okamoto[et al.] // *J. Neurol. Sci.*—2015.—Vol. 359, № 1/2.—P.424—429.
182. Menon, B. Ischaemic stroke in adults and epilepsy / B. Menon, S.D. Shorvon // *Epilepsy Res.*—2009.—Vol.87, № 1.—P.1—11.
183. Miyake, S. Hypophosphorylation of ribosomal protein S6 is a molecular mechanism underlying ischemic tolerance induced by either hibernation or preconditioning / S. Miyake, H. Wakita, J.D. Bernstock [et al.] // *J. Neurochem.*—2015.—Vol. 135, № 5.—P.943—957.

184. Moseley, B.D. Increased cerebral oxygenation precedes generalized tonic clonic seizures / B.D. Moseley, J.W. Britton, E. So // *Epilepsy Res.*—2014.—Vol. 108, № 9.—P.1671—1674.
185. Myers, L. Prevalence of alexithymia in patients with psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures and predictors in psychogenic non-epileptic seizures / L. Myers, B. Matzner, M. Lancman [et al.] // *Epilepsy Behav.*—2013.—Vol. 26, № 2.—P.153—157.
186. Myint, P.K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy / P.K. Myint, E.F.A. Staufenberg, K. Sabanathan // *Postgrad Med. J.*—2006.—Vol. 82.—P.568—572.
187. Neligan, A. The epidemiology of the epilepsies / A. Neligan, W.A. Hauser, J.W. Sander // *Handb Clin Neurol.*—2012.—Vol. 107.—P.113—133.
188. Ng, S.K. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures / S.K. Ng, W.A. Hauser, J.C. Brust, M. Susser // *Neurology.*—1993.—Vol. 43, № 2.—P.425—428.
189. Nuotio, K. Life-threatening coronary disease is prevalent in patients with stenosing carotid artery disease / K. Nuotio, L. Soinnie, H. Hänninen [et al.] // *Int. J. Stroke.*—2015.—Vol. 10, № 8.—P.1217—1223.
190. Oguri, M. Distinguishing Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion from Prolonged Febrile Seizures by Acute Phase EEG Spectrum Analysis / M. Oguri, Y. Saito, C. Fukuda [et al.] // *Yonago Acta. Med.*—2016.—Vol. 59, № 1.—P.1—14.
191. Pearl, P.L. Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism / P.L. Pearl, L. Shukla, W.H. Theodore [et al.] // *Brain. Dev.*—2011.—Vol. 33, № 9.—P.796—805.
192. Pimentel-Silva, L.R. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in the investigation of temporal lobe epilepsy: 'reading between the lines' of metabolic abnormalities / L.R. Pimentel-Silva, F. Cendes // *Arq. Neuropsiquiatr.*—2016.—Vol. 74, № 2.—P.89—90.

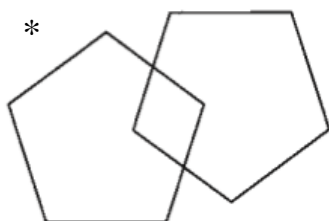
193. Pollak, L. Clinical and electroencephalographic findings in acutely ill adults with non-convulsive vs convulsive status epilepticus / L. Pollak, R. Gandelman-Marton, N. Margolin [et al.] // *Acta. Neurol. Scand.*—2014.—Vol. 129, № 6.—P.405—411.
194. Quilichini, P.P. Hub GABA neurons mediate gamma-frequency oscillations at ictal-like event onset in the immature hippocampus / P.P. Quilichini, M. Van Quyen Le, A. Ivanov [et al.] // *Neuron.*—2012.—Vol. 74, № 1.—P.57—64.
195. Radhakrishnan, K. Compassion, commitment, and dedication: Epilepsy & behavior on its 15th anniversary / K. Radhakrishnan // *Epilepsy Behav.*—2014.—Vol. 40.—P.104.
196. Ramsay, R.E. Epilepsy in the elderly / R.E. Ramsay, F. Pryor // *Neurology.*—2000.—Vol. 55, № 5, suppl. 1.—P.9—14.
197. Ratai, E.M. Clinical magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system / E.M. Ratai, R. Gilberto González // *Handb. Clin. Neurol.*—2016.—Vol. 135.—P.93—116.
198. Rubboli, G. Looking at the muscle to find out what is happening in the brain. / G. Rubboli, G. Krämer // *Clin. Neurophysiol.*—2016.—Vol. 127, № 8.—P.2898—2899.
199. Serrano-Castro, P.J. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study / P.J. Serrano-Castro, J.A. Mauri-Llerda, F.J. Hernández-Ramos [et al.] // *Scientific World Journal.*—2015.—Vol.32.—P.67—70.
200. Shorvon, S.D. Status epilepticus-making progress / S. Shorvon, E. Trinka // *Epilepsia.*—2011.—Vol. 52, suppl. 1, № 8.—P.1—2.
201. Shorvon, S.D. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years / S.D. Shorvon // *Epilepsia.*—2011.—Vol. 52, № 6.—P.1033—1044.
202. Shorvon, S.D. The etiologic classification of epilepsy / S.D. Shorvon // *Epilepsia.*—2011.—Vol. 52, № 6.—P.1052—1057.

203. Sirven, J.I. It's time for an epilepsy Twitter revolution / J.I. Sirven // *Epilepsy Behav.*—2012.—Vol. 23, № 2.—P.97.
204. So, E.L. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies / E.L. So, R.W. Lee // *Curr. Opin. Neurol.*—2014.—Vol. 27, № 2.—P.206—212.
205. So, E.L. Symposium on the prognostic significance of interictal epileptiform discharges / E.L. So // *J. Clin. Neurophysiol.*—2010.—Vol. 27, № 4.—P.227—228.
206. Sohn, H.S. Inflammatory markers associated with seizures / H.S. Sohn, S.K. Kim, S.Y. Lee // *Epileptic Disord.*—2016.—Vol. 18, № 1.—P.51—57.
207. Stanimirovic, D.B. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? / D.B. Stanimirovic, A. Friedman // *J. Cereb. Blood.*—2012.—№ 7.—P.25—27.
208. Tchalla, A.E. Newly diagnosed epileptic seizures: focus on an elderly population on the French island of Réunion in the Southern Indian Ocean / A.E. Tchalla, B. Marin, C. Mignard [et al.] // *Epilepsia.*—2011.—Vol. 52, № 12.—P.2203—2208.
209. Tanaka, A. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly / A. Tanaka, N. Akamatsu, T. Shouzaki [et al.] // *Seizure.*—2013.—Vol. 22, № 9.—P.772—775.
210. Theodore, W. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy / W. Theodore, D.J. Thurman, E. Beghi [et al.] // *Epilepsia Res.*—2011.—Vol. 52, № 7.—P.2—26.
211. Theodore, W.H. The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction / W.H. Theodore // *Epilepsy Behav.*—2010.—Vol. 19, № 2.—P.118—120.
212. Trinka, E. Vascular precursor epilepsy – Old wine in new skins? / E. Trinka, G. Krämer, K. Werhahn // *Epilepsy Behav.*—2015.—Vol. 48.—P.103—104.
213. Von Oertzen, T.J. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy / T.J. von Oertzen,

- F. Mormann, H. Urbach [et al.] // *Epilepsia*.—2011.—Vol. 52, № 12.—P.2239—2248.
214. Wahlund, L.O. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT / L.O. Wahlund, F. Barkhof, F. Fazekas [et al.] // *Stroke*.—2001.—№ 32.—P.1318—1322.
215. Xie, A. Influence of cerebral blood flow on breathing stability / A. Xie, J.B. Skatrud, S.R. Barczi [et al.] // *J Appl Physiol*.—2009.—Vol. 106, № 3.—P.850—856.
216. Yong, A.S. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis / A.S. Yong, M. Ho, M.G. Shah [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*.—2012.—№ 1.—P.103—108.
217. Zangaladze, A. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation / A. Zangaladze, A.A. Asadi-Pooya, A. Ashkenazi, M.R. Sperling // *Epilepsy Behav*.—2010.—Vol. 17, № 2.—P.293—295.
218. Zhang, L. Proton magnetic resonance spectroscopy in juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review and meta-analysis / L. Zhang, H. Li, Hong P, Zou X. // *Epilepsy Res*.—2016.—Vol. 121.—P.33—38.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [151]

Проба	Оценка, баллы
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0–5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0–3
4. Концентрация внимания и счет: серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз либо просьба: «Произнесите слово “земля” наоборот»	0–5
5. Память Припомните три слова (см. пункт 3)	0–3
6. Речь: показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?» Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0–3
Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3
Чтение: «Прочтите и выполните» 1. Закройте глаза. 2. Напишите предложение.	0–2
3. Срисуйте рисунок пятиугольниками*	0–1
Общий балл:	0–30



Инструкция

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла.

Дополнительные вопросы могут быть следующими: если больной называет только число, то спрашивают «Какого месяца?», «Какого года?», «Какой день недели?». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: «Где мы находимся?». Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься максимально разборчиво, со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно смог их повторить. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез», ставится 4 балла; если «ямлзе» – 3 балла и т.д.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в соответствии с п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно дается команда, которая предполагает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

Даются три письменные команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предполагает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов

Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0–10 баллов – тяжелая деменция.