

*На правах рукописи*

**Латыпова Зарина Камильевна**

**Особенности эпилепсии, развившейся на фоне хронической ишемии  
головного мозга**

**14.01.11 – нервные болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Пермь  
2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

**Научный руководитель:** Хасанова Дина Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России  
Антипенко Елена Альбертовна;

доктор медицинских наук,  
профессор,  
зав. кафедрой неврологии ИДПО ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России  
Бельская Галина Николаевна.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «20» апреля 2017 г. в 10 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и с авторефератом на сайтах: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru), [www.psma.ru](http://www.psma.ru).

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мудрова Ольга Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Проблема эпилепсии является одной из наиболее актуальных в современной неврологии (Гусев Е.И., Бурд Г.С., 1994; Карлов В.А., 1990, 1998, 2010; Hauser W.A., 1987, 1995, 2012). По данным Европейской комиссии по эпилепсии, около 50 млн человек в мире страдает эпилепсией (Brodi M., 1997).

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. Результаты многих международных исследований по изучению эпилепсии у взрослых показывают, что наиболее частыми причинами эпилепсии у пожилых являются цереброваскулярные заболевания (Дамулин И.В., 1989; Гехт А.Б. и др., 2001; Генералов В.О. и др., 2009; Bryniarska, D. et al., 2001; Sander J.W., 2003; Jayakumar P.N. et al., 2004; Knake S. et al., 2006; Serre I., 2009).

Сведения о встречаемости эпилептических припадков при цереброваскулярных заболеваниях неоднозначны. По данным разных авторов частота развивающейся эпилепсии при сосудистой патологии головного мозга колеблется от 5 до 35% (Карлов В.А., 2004; Камило О. и др., 2005; Гехт А.Б. и др., 2011; Андреева О.В., 2011; Jallon P.M., 1994; Hauser W.A. et al., 1998; Sung C. et al., 1990; Silverman I.E. et al., 2002), в некоторых работах отмечалось, что эпилепсия при сосудистой патологии головного мозга наблюдается в 52,3% случаев (Loiseau L. et al., 1990), по данным международной противоэпилептической лиги частота симптоматической локально обусловленной эпилепсии сосудистого генеза составляет 6-8% (Roger J et al., 1992).

Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в генезе которого, помимо индивидуального предрасположения, важную роль играют провоцирующие факторы (Яхин Ф.А., 1990; Липатова Л.В., 2009; Neligan A. et al., 2011; Shorvon S.D., 2011). Многие исследователи подчеркивают, что при впервые диагностированной эпилепсии во взрослом возрасте необходимо определить факторы риска ее развития (Исмагилов М.Ф. и др., 2005).

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 (Добрынина Л.А. и др., 2001; Исмагилов М.Ф., Данилова Т.В., 2005; Дмитриенко Д.В. и др., 2007; Berges S. et al., 2000; Guekht A. et al., 2010).

Значение сосудистого фактора в развитии эпилепсии следует рассматривать с точки зрения взаимоотношения между структурным и функциональным состоянием мозга и его кровоснабжением.

### **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 исследования**

У больных с хронической ишемией головного мозга с развившейся эпилепсией наряду с превалированием корковой и субкортикальной локализации 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 с эпилепсией, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга, относительно больных без эпилептических припадков.

Установлена высокая частота выявления сниженной цереброваскулярной реактивности в вертебробазиллярном 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, экстра- 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 вертебробазиллярном бассейне, высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта) необходимо учитывать при возникновении любых пароксизмальных состояний для своевременной диагностики эпилепсии и подбора лекарственной терапии.

### **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 вертебробазиллярном 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.

**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.

### **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 используются в преподавании на кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при постдипломном обучении врачей неврологов, интернов, ординаторов.

### **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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2016).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных в работе 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 ХИГМ без эпилептических приступов. Обследование проводилось в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ) в период с 2003 по 2012 г.

В исследование включены 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) (Левин О.С., 2006).

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) (Шмидт Е.В., 1976; Яхно Н.Н., 2007; Левин О.С., 2006) 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 человек (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 противэпилептической лиги (Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al., 2014), 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).

У всех пациентов проводилось тщательное изучение клинической картины, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Обследование проводилось в межприступный период.

Неврологический осмотр осуществлялся по общепринятой методике. Для рутинной оценки нейропсихологических функций использовалась шкала MMSE (Mini-mental State Examination).

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) проводилось с использованием 16-канального электроэнцефалографа Voyageur (США).

Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии на аппаратах SignaHorison с напряженностью 1 Тл и SignaDHXt с напряженностью 1,5 Тл. В процессе МР-исследования использованы стандартные фирменные программы указанных томографов (T1, T2, FLAIR, DWI, МРА). Сосудистые очаги определялись 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).

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.

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.

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

В целях оценки состояния церебральных перфузионных резервов проводилось изучение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) в системе передней циркуляции с помощью пробы на гиперкапнию (пациента просили задержать дыхание на 20 с, затем регистрировалась скорость кровотока по средней мозговой артерии до и после нагрузочного стимула) и в системе задней циркуляции путем фотостимуляции (стробоскопической лампой с частотой блика 3–5 в секунду с расстояния 0,5 м в течение 5–8 с). Исследование проводилось на аппаратах General Electric (США) – Vivid 7, Vivid I, Vivid S5, Voluson Expert, Phillips HDI.

В качестве доступной модели исследования скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта применялся метод определения максимальной скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцитов, предложенный М. Canessa в 1980 г. Оценка скорости НЛП была проведена у 147 пациентов (77 пациентов основной группы и 70 пациентов группы сравнения).

Проведенные ранее исследования русско-татарской популяции (Ослопов В.Н., 1995; Хасанова Д.Р., 1999) показали, что для изучения ассоциативности данных генетически заданных ионотранспортных характеристик наиболее оптимальным является использование метода



квантильного анализа с выделением квартилей, соответствующих диапазонам скорости НЛП (I квартиль – диапазон скорости НЛП до 203 мкмольLi/л кл. в час, II – от 204 до 271 мкмольLi/л кл. в час, III – 276–345 мкмольLi/л кл. в час, IV – более 346 мкмольLi/л кл. в час). Эти значения были взяты за основу и нашего анализа.

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  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных пациентов составлял от 39 до 83 лет (средний возраст 63,1 года). 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).

Было выявлено, что ведущими факторами риска ишемической болезни головного мозга являлись атеросклероз и гипертоническая болезнь. Так, стенозирующий процесс магистральных артерий головы выявлен у 121 пациента (69,5%) в основной группе и у 74 (56,9%) – в группе сравнения ( $\chi^2=5,404$ ;  $p=0,027$ ); гипертоническая болезнь диагностирована у 129 человек (74,1%) в основной группе и у 113 (86,9%) – в группе сравнения ( $\chi^2=4,743$ ;  $p=0,028$ ). При сравнении групп по наличию сахарного диабета (СД) было определено, что в основной группе СД имелся у 19 (10,9%) больных, а в группе сравнения – у 26 (20%) ( $\chi^2=4,865$ ;  $p=0,027$ ). При анализе других факторов риска достоверных различий в сравниваемых группах обнаружено не было (таблица 1).

Таблица 1 – Факторы риска развития хронической ишемии головного мозга

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
Хроническая ревматическая болезнь сердца	4,6	0	0,427

При изучении жалоб и анамнеза было установлено, что эпилептические припадки чаще дебютировали на фоне клинически актуальной ХИГМ в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет (32,4%).

У 15 человек (8,6%) из 174 обследованных больных развивались однократные припадки, у 63 (36,2%) припадки возникали с частотой от одного до нескольких раз в год, у 68 (39,1%) – с частотой до нескольких раз в месяц, у 28 (16,1%) – с частотой несколько раз в неделю.

**Особенности неврологического статуса.** У всех обследованных пациентов были обнаружены органические неврологические симптомы, объединенные в синдромы (таблица 2).

Таблица 2 – Неврологическая симптоматика у пациентов обеих групп

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

При оценке когнитивного статуса по шкале MMSE 28—30 баллов 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 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. Таким образом, существенных различий степени когнитивных нарушений между обследованными пациентами обеих групп определено не было.

**Результаты электроэнцефалографического исследования в межприступный период.** Для оценки биоэлектрической активности головного мозга всем пациентам (174 человека) с эпилептическими припадками, развившимися на фоне хронической ишемии головного мозга, проведена ЭЭГ в межприступный период.

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%).

Наиболее часто (91,5% наблюдений) регистрировалась височная локализация очагов патологической активности. Из 47 случаев с зарегистрированным очагом патологической активности левосторонняя локализация отмечалась в 28 наблюдениях (59,6%), правосторонняя – в 11 (23,4%), а двусторонняя – в 8 (17%) (рисунок 1).

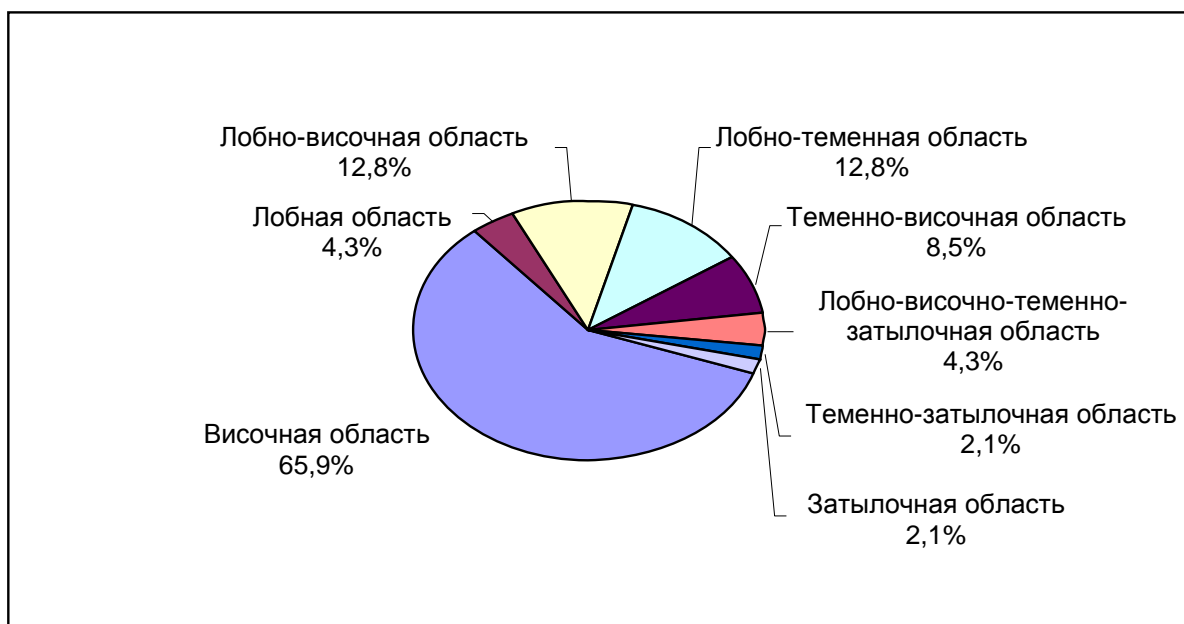


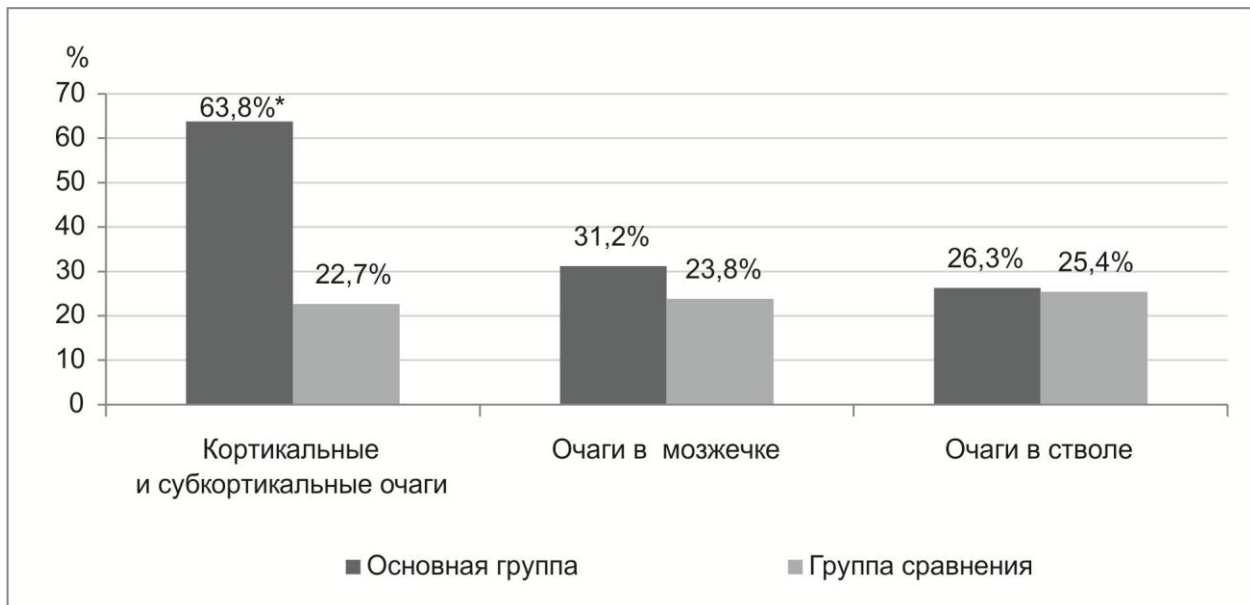
Рисунок 1 – Локализация очагов патологической активности на ЭЭГ

**Результаты нейровизуализации.** Всем пациентам было проведено нейровизуализационное исследование. 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 дисциркуляторные очаги были зафиксированы у 21,3% пациентов основной группы и у 63,7% пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Множественные очаги визуализированы значительно чаще у пациентов основной группы (78,7%), чем у пациентов группы сравнения (36,3%) ( $\chi^2 = 58,975$ ;  $p < 0,001$ ).

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

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

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

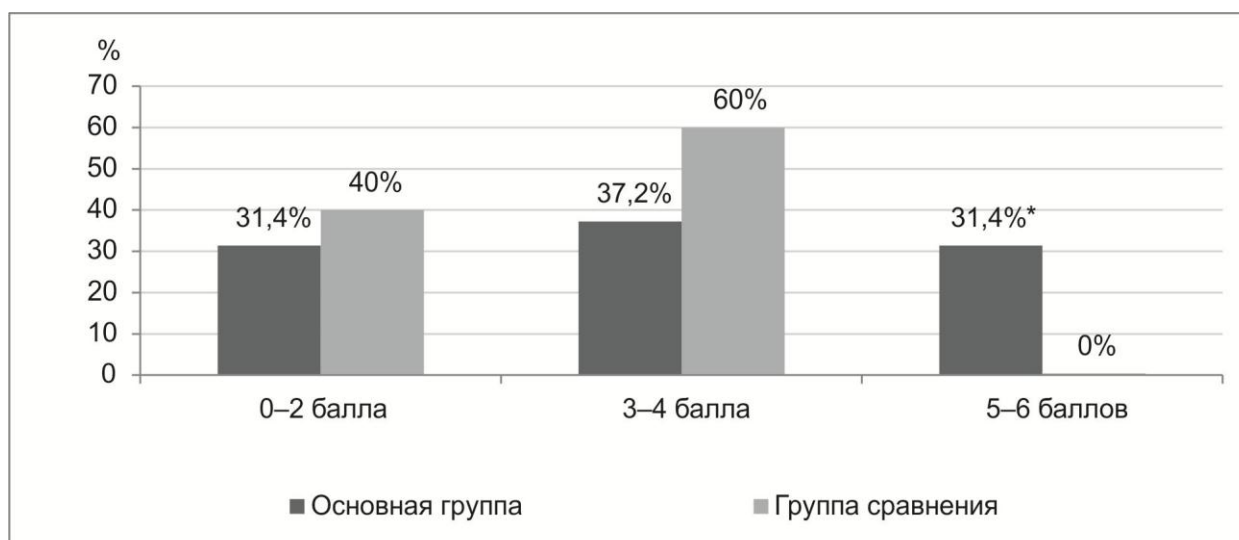


\* Достоверность различий на уровне  $p < 0,001$ .

Рисунок 2 – Локализация сосудистых очагов в веществе головного мозга по данным нейровизуализации

У 70 пациентов (из основной и группы сравнения) с хронической ишемией головного мозга был проведен детальный анализ магнитно-резонансных томограмм головного мозга по принципу «случай – контроль». В число обследованных 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 с развитием эпилептических припадков (из основной группы) 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 (из группы сравнения). Пациенты, помимо пола и возраста, были сопоставимы по стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов из каждой группы имели дисциркуляторную энцефалопатию I стадии и по 25 пациентов – дисциркуляторную энцефалопатию II стадии).

Изменения головного мозга по данным МРТ, соответствующие 0–2 баллам по шкале Fazekas, выявлены 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, были у 31,4% пациентов в основной группе, в группе сравнения пациентов с аналогичным показателем не было ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

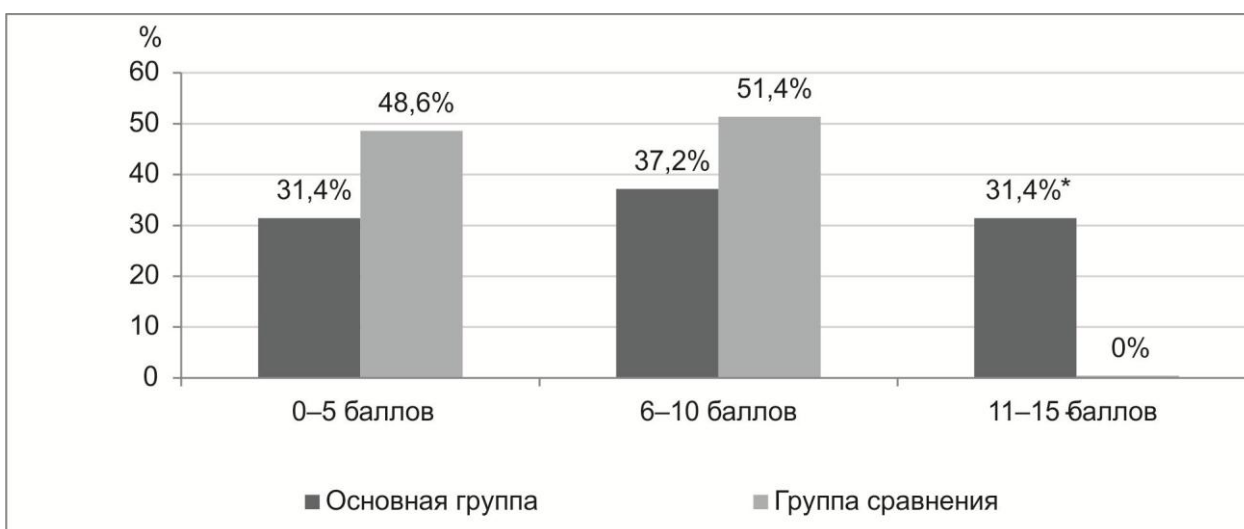


\* Достоверность различий на уровне  $p < 0,001$ .

Рисунок 3 – Степень ишемического поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas

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

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 в основной группе и у 48,6% – в группе сравнения; 6–10 баллов по шкале ARWMC отмечалось у 37,2% пациентов в основной группе и у 51,4% – в группе сравнения; 11–15 баллов – у 31,4% пациентов в основной группе, в группе сравнения пациентов с такой степенью поражения не было ( $p < 0,001$ ). Пациентов с поражением головного мозга более 16 баллов не было (рисунок 4).



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

Рисунок 4 – Степень ишемического поражения белого вещества головного мозга по шкале ARWMC

По локализации сосудистых очагов (по шкале ARWMC) 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 – у 53% пациентов основной группы и у 50% – группы сравнения. Поражение базальных ядер было выявлено у 21% пациентов основной группы, в группе сравнения поражения базальных ганглиев не отмечалось. Локализация очагов в стволе и мозжечке была выявлена у 5,2% пациентов основной группы и 10% пациентов группы сравнения.

Таким образом, у пациентов основной группы определялось 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.

**Результаты экстракраниального дуплексного сканирования.** При исследовании состояния магистральных артерий головы методом дуплексного сканирования определено, что стенозирующий процесс в каротидном бассейне справа имелся у 43,8% пациентов основной группы и у 41,5% – группы сравнения; стенозы от 41 до 99% были обнаружены у 8,7% пациентов основной группы и у 3,9% – группы сравнения. В левом каротидном бассейне стенозирующие изменения были выявлены у 43,1% пациентов основной группы и у 43,1% – группы сравнения; стенозы от 41 до 99% выявлялись у 9,8% пациентов основной группы и у 7,7% – группы сравнения.

При исследовании толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) нормальные (менее 0,09 см) показатели с большей частотой обнаруживались у пациентов группы сравнения (20%), чем у пациентов основной группы (11,9%),  $p < 0,01$ . Напротив, увеличение ТИМ более 0,09 см чаще наблюдалось у пациентов основной группы (88,1%), чем у пациентов группы сравнения (80%) ( $\chi^2 = 19,187$ ;  $p < 0,001$ ).

Совпадение локализации очага патологической активности по данным ЭЭГ со стороной стеноза в каротидных бассейнах выявлялось у пациентов с правосторонним стенозирующим процессом у 7 человек (36,8%) и с левосторонним стенозирующим процессом – у 6 человек (60%).

**Результаты исследования цереброваскулярной реактивности.** Одним из факторов риска эпилепсии предполагается развитие истощения цереброваскулярных резервов и срыва механизмов ауторегуляции. Для исследования церебрального резерва проводилось определение ЦВР в системе передней и задней циркуляции.

При сопоставлении показателей ЦВР в каротидных бассейнах у пациентов обеих исследуемых групп выявлено, что снижение ЦВР регистрировалось у 45,4% пациентов основной группы и у 38,9% пациентов группы сравнения. Таким образом, нормальная ЦВР

регистрировалась у 54,6% пациентов основной группы и у 61,1% – группы сравнения (рисунок 5).

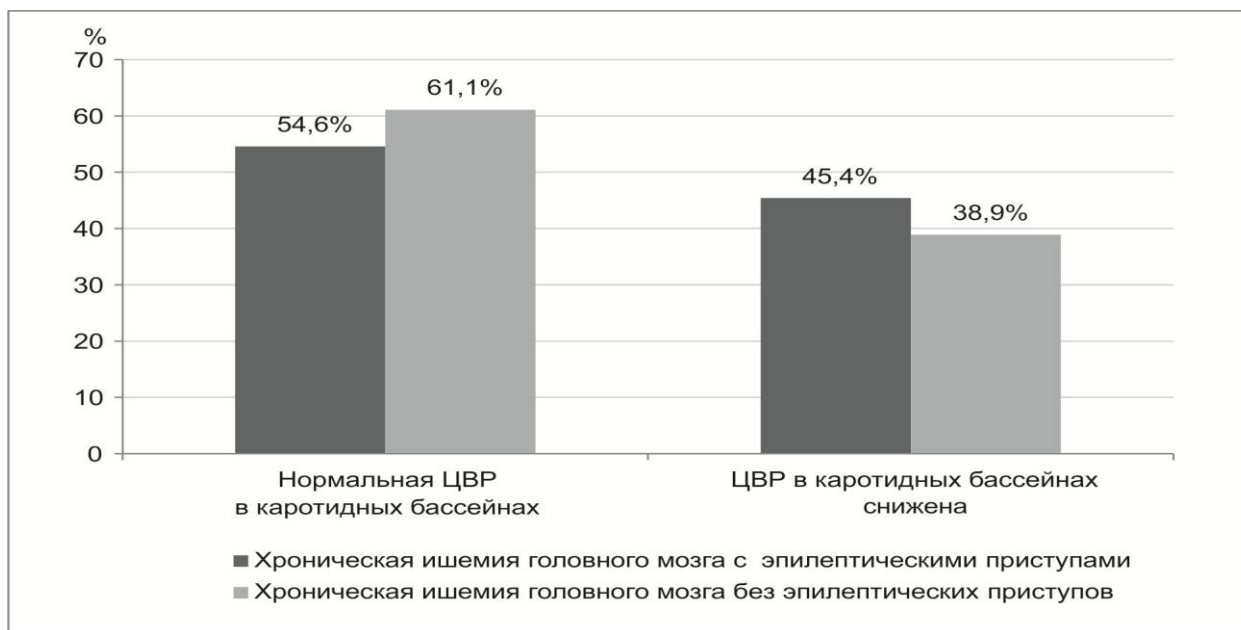
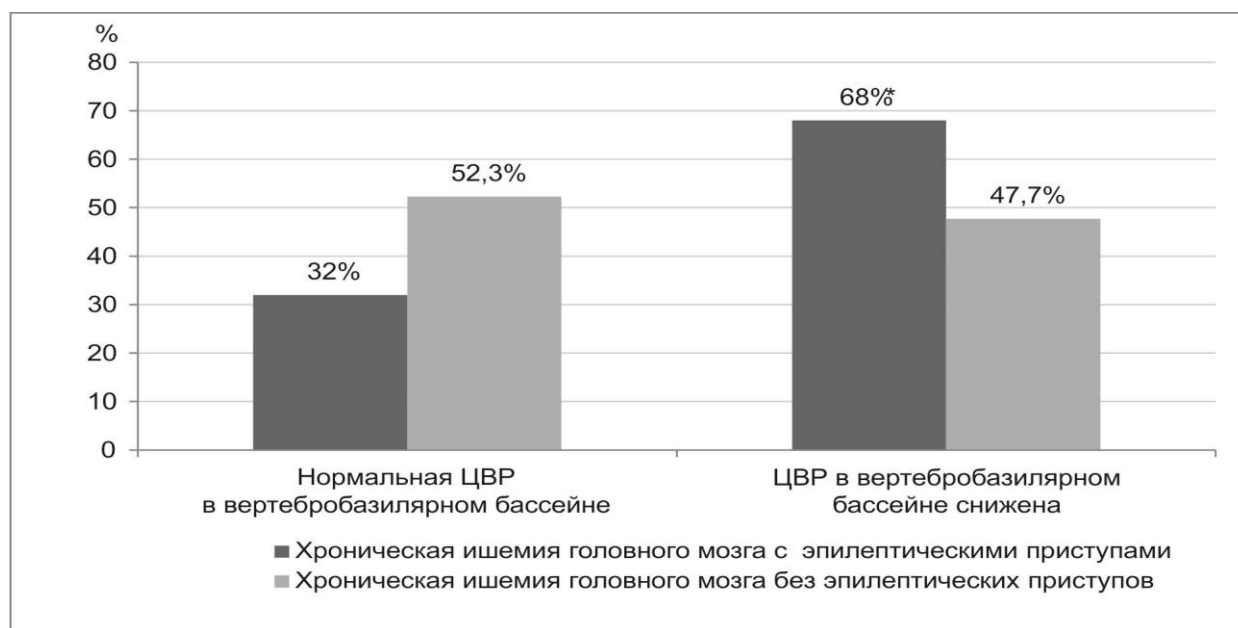


Рисунок 5 – Цереброваскулярная реактивность в каротидных бассейнах у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилепсией и без эпилептических приступов

При определении цереброваскулярной реактивности в вертебробазиллярном бассейне у пациентов с ХИГМ с эпилепсией и без нее снижение показателей наблюдалось чаще у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 68 и 47,7%;  $\chi^2=9,342$ ;  $p=0,009$ ). Нормальные показатели ЦВР в ВББ чаще фиксировались у пациентов группы сравнения, чем у пациентов основной группы: соответственно 52,3 и 32% ( $p<0,01$ ) (рисунок 6).



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

Рисунок 6 – Цереброваскулярная реактивность в вертебробазиллярном бассейне у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эпилепсией и без эпилептических приступов

Таким образом, у пациентов, страдающих эпилептическими припадками на фоне хронической ишемии головного мозга, чаще наблюдалось снижение цереброваскулярной реактивности в ВББ.

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) группы сравнения.

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 – страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

Исследование подтвердило обнаруженные различия: снижение цереброваскулярной реактивности в ВББ преобладало у пациентов основной группы – у 66 (75%), в группе сравнения – у 42 (47,7%),  $p < 0,001$ . Достоверно значимых различий в показателях цереброваскулярной реактивности в каротидных бассейнах у пациентов обеих групп не обнаружено (в основной – у 38 (50,7%) пациентов, в группе сравнения – у 30 (36,6%)).

**Результаты исследования скорости трансмембранного ионотранспорта у больных с хронической ишемией головного мозга.** Важным фактором, поддерживающим гомеостаз клетки, в том числе нейрона, является генетически детерминированное структурно-функциональное состояние клеточной мембраны. Одним из маркеров состояния клеточной мембраны является показатель пассивного трансмембранного транспорта ионов натрия, характерный для всех типов клеток (возбудимого и невозбудимого типов) (Постнов Ю.В., 1985; Canessa M., 1980).

Было установлено, что диапазон скорости НЛП, соответствующий I квартилю, был определен у 10 (12,9%) пациентов в основной группе и у 8 – в группе сравнения (11,4%), II квартилю – у 22 (28,6%) пациентов с хронической ишемией головного мозга и эпилептическими припадками и у 26 (37,1%) – без эпилептических приступов; III квартилю – у 16 (20,8%) пациентов основной группы и у 21 (30%) – группы сравнения; IV квартилю – у 29 (37,7%) пациентов основной группы и у 15 (21,5%) – группы сравнения. Таким образом, максимальное количество составили пациенты с хронической ишемией головного мозга и эпилепсией с высокими значениями скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта (37,7%;  $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами без эпилептических припадков (21,5%) (рисунок 7).





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

Рисунок 7 – Распределение больных с хронической ишемией головного мозга в зависимости от квартилей скорости NaLi-противотранспорта

### 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% относительно 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% пациентов) 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 вертебробазиллярном бассейне, высокая скорость пассивного транспорта ионов натрия в мембране эритроцитов) при возникновении любых пароксизмальных состояний необходимо проводить электроэнцефалографическое исследование.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Латыпова, З.К. Феноменология сосудистой эпилепсии, клинико-функционально-нейровизуализационные корреляты / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Эпилепсия. – 2010. – № 3. – С. 31–34. (из перечня ВАК).

2. Латыпова, З.К. Сопоставление клинических, функциональных и морфологических характеристик сосудистой эпилепсии / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 652–655. (из перечня ВАК).

3. Латыпова, З.К. Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 235–239. (из перечня ВАК).

4. Латыпова, З.К. Некоторые клинико-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга / Т.В.

Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 28–34. (из перечня ВАК).

5. Латыпова, З.К. Роль сосудистого фактора в развитии эпилепсии (обзор литературы) / Т.В. Данилова, Д.С. Солодков, З.К. Латыпова // Практическая медицина. – 2007. – № 3. – С. 13–16.

6. Латыпова, З.К. Some peculiarities of epilepsy in patients with ischemia of the brain / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // European Journal of Neurology: abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. – Madrid, Spain, 23–26 aug. 2008. – P. 316.

7. Латыпова, З.К. Risk factors of epileptic seizures in patients with cerebrovascular diseases / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // European Journal of Neurology: abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. – Madrid, Spain, 23–26 aug. 2008. – P. 89.

8. Латыпова, З.К. Клинические особенности поздней эпилепсии у больных ишемией мозга в условиях стеноокклюзирующего процесса магистральных сосудов головного мозга и без него / Д.Р. Хасанова, Т.В. Данилова, З.К. Латыпова // I Национальный конгресс «Кардионеврология»: материалы конгр. – Москва, 2008. – С. 293.

9. Латыпова, З.К. Роль сосудистого фактора в развитии эпилепсии (обзор литературы) / Т.В. Данилова, Д.С. Солодков, З.К. Латыпова // Медико-фармацевтический вестник Татарстана. – 2008. – № 19. – С. 17–18.

10. Латыпова, З.К. Некоторые особенности эпилепсии, манифестировавшей на фоне ишемической болезни головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова, И.Р. Камалов // Актуальные вопросы неврологии: материалы 6-й Межрегион. науч.-практ. конф., Новосибирск, 27–28 мая 2009 г. – С. 79.

11. Латыпова, З.К. Эпилептические припадки при хронической ишемии головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, З.К. Латыпова, А.А. Валеева, И.Р. Гиляев // Нарушения кровообращения: диагностика, профилактика, лечение: материалы конф. – Пятигорск, 2010. – С. 224.

12. Латыпова, З.К. Peculiarities of clinical and functional state of brain in vascular epilepsy patients / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // European Journal of Neurology: 14th congress of the European federation of neurological societies. – 2010. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 459.

13. Латыпова, З.К. Эпилептические припадки у больных с хронической ишемией головного мозга / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов, З.К. Латыпова // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: материалы конгр. – Нижний Новгород, 2012. – С. 279 - 280.