И.Г. Рудакова, Е.Ю. Дьячкова, И.Г. Колчу
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Факторы риска судорожных приступов в остром периоде инсульта

Инсульт — одна из основных причин эпилепсии взрослых. Проведено скрининговое исследование, посвященное изучению факторов риска ранних и поздних постинсультных эпилептических приступов. Обследовано 300 больных 41–94 лет. Изучались данные анамнеза и нейровизуализации. Показано, что риск ранних эпилептических приступов возрастает при геморрагическом инсульте, кардиоэмболическом ишемическом инсульте, сочетании мерцательной аритмии с артериальной гипертензией, длительной нейрометаболической терапии, предшествующей инсульту, сахарном диабете.

Ключевые слова: инсульт, эпилепсия, ранние приступы, поздние приступы.

Контакты: Ирина Геннадьевна Рудакова i.g.rudakova@yandex.ru

Risk of epileptic seizures onset during acute period of stroke

I.G. Rudakova, E.Yu. Djachkova, I.G. Kolchu

Moscow Regional Scientific Clinical Institute name after M.F. Vladimirsky, Moscow

Stroke is one of the chief cause adults epilepsy. Screening study was performed. Risk factors of early and late after stroke epileptic seizures was studied. It were included 300 patient with different types of stroke, et the age of 41–94. Data of medical history and brain imaging were studied.

Results of research were showed: risk of early seizures increase by patients with hemorrhagic stroke, with heart embolic type of ischemic stroke, with combination of cardiac fibrillation and arterial hypertension, with long-term stroke preceded neurometabolic therapy, with diabetes mellitus.

Key words: stroke, epilepsy, early seizures, late seizures.

Contact: Irina Gennadyevna Rudakova i.g.rudakova@yandex.ru

Распространенность эпилепсии составляет от 1,5 до 31 случая на 1000 населения, заболеваемость — от 11 до 134 случаев на 100 тыс. населения. Второй пик заболеваемости эпилепсией после детства приходится на пожилых в связи с ростом среди них частоты хронической ишемии мозга (ХИМ) и инсульта. Риск развития эпилепсии у лиц старше 70 лет даже выше, чем в первые 10 лет жизни [1, 2].

По данным эпидемиологических исследований последних лет, частота эпилепсии у пациентов старше 60 лет в 1986 г. достигла 104, а в 1990 г. — 127,2 случая на 100 тыс. населения. Это связано с увеличением в популяции численности лиц старших возрастных групп, а также с ростом распространенности цереброваскулярной патологии, которая является одним из ведущих факторов риска эпилепсии у пожилых больных [2]. По данным Международной противоэпилептической лиги, в общей структуре причин симптоматической локально обусловленной эпилепсии сосудистые заболевания головного мозга составляют 6–8%. Распространенность этой эпилепсии увеличивается с 15 случаев (после 50 лет) до 45–50 (после 60–75 лет) случаев на 100 тыс. населения [3].

Среди пациентов с цереброваскулярной патологией, страдающих эпилепсией, в 27% случаев отмечена связь этого заболевания с перенесенным инсультом, у остальных — с признаками ХИМ, проявляющейся «немыми» инсультами в бассейне кровоснабжения преимущественно средней мозговой артерии, гиподенсивными очагами полушарной локализации [4].

Как известно, сахарный диабет (СД) занимает одну из ведущих позиций среди причин ХИМ и инсульта. В то же

время СД отводится одно из центральных мест среди факторов риска инсульта. Между тем до настоящего времени вопрос о влиянии СД на частоту развития постинсультной эпилепсии остается открытым. По данным некоторых авторов, эпилептические приступы при СД встречаются в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным углеводным обменом. Другие свидетельствуют об отсутствии влияния СД на частоту развития эпилепсии.

Ранние постинсультные приступы (РП), возникающие в первые 7 сут инсульта, развиваются вследствие цитотоксических и метаболических нарушений в очаге ишемии, их воздействия на сохраненные функционирующие нейроны, в которых формируются критические деполаризационные сдвиги и разрядная активность, и прекращаются сразу после стабилизации метаболических процессов [5]. Определенную роль чаще в качестве предикторов нарушения активности противоэпилептических систем играют вторичные изменения: выраженность отека и полнокровия, фактор внезапности [6]. В основе поздних постинсультных приступов (ПП) лежат аналогичные патогенетические механизмы, однако они чаще являются результатом спонтанной активности поврежденных нейронов, расположенных в зоне, прилежащей к постишемической кисте, глиозу или корковой атрофии. Они возникают в пределах от 1 мес до 1 года (иногда позже) после цереброваскулярной катастрофы и нередко указывают на дебют постинсультной эпилепсии (ПИЭ).

Как РП, так и ПП значительно ухудшают прогноз, увеличивают риск смерти и инвалидизации при инсульте [1]. Различные аспекты соотношения РП и ПП у больных с инсультом, факторы риска их возникновения и прогностическая

значимость в настоящее время являются предметом активного изучения.

Проведено исследование, целью которого было выявление факторов риска развития судорожных приступов в остром периоде инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 300 пациентов (150 мужчин и 150 женщин), поступивших в остром периоде инсульта в сосудистое неврологическое отделение городской клинической больницы г. Мытищи Московской области в 2008–2009 гг. Всем больным было проведено обследование, включающее изучение неврологического статуса, анамнеза заболевания, в том числе сопутствующей патологии, предшествующей терапии и данных нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), выполненной в первые дни заболевания.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 223 больных, у которых в остром периоде инсульта отсутствовали эпилептические припадки. Среди них 120 (53,8%) женщин и 103 (46,2%) мужчины в возрасте от 41 до 94 лет, средний возраст — $67,6 \pm 0,75$ года). 2-ю группу составило 77 пациентов в остром периоде инсульта, у которых наблюдались как РП, так и ПП. Среди них 30 (39%) женщин и 47 (61%) мужчин в возрасте от 45 до 88 лет, в среднем $66 \pm 1,2$ года).

В 1-й группе ишемический инсульт (ИИ) диагностирован у 186 (83,4%) больных, из них у 130 (69,9%) — первичный, у 56 (30,1%) — повторный; геморрагический инсульт (ГИ) наблюдался у 37 (16,6%) человек, из них у 28 (75,7%) — первичный, у 9 (24,3%) — повторный. Во 2-й группе ИИ диагностирован у 51 (66,2%) больных, из них первичный — у 14 (27,5%), повторный — у 47 (72,5%). ГИ выявлен у 26 (33,8%) пациентов, из них у 24 (92,3%) — первичный, у 2 (7,7%) — повторный (табл. 1).

Таким образом, в 1-й группе больных с ИИ достоверно чаще встречались первичные инсульты ($p=0,02$) в отличие от пациентов 2-й группы, у которых повторный инсульт регистрировался в 2 раза чаще. У больных ГИ с эпилептическими припадками в остром периоде достоверно чаще встречался первичный инсульт ($p=0,01$).

В 1-й группе было достоверно больше пациентов с ИИ, чем с ГИ, в отличие от 2-й группы, в которой эта разница была незначимой ($p=0,006$; см. рисунок).

В соответствии с патогенетическим вариантом развития (классификация TOAST) ИИ был классифицирован на 5 подтипов: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, ИИ другой редкой этиологии, ИИ неизвестной этиологии (табл. 2) [7].

Таблица 1. Распределение больных по типу и повторяемости инсульта

Тип инсульта	1-я группа (n=223)		2-я группа (n=77)	
ИИ	186 (83,4)		51 (66,2)	
	первичный 130 (69,9)	повторный 56 (30,1)	первичный 14 (27,5)	повторный 37 (72,5)
ГИ	37 (16,6)		26 (33,8)	
	первичный 28 (75,7)	повторный 9 (24,3)	первичный 24 (92,3)	повторный 2 (7,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — показатели в процентах.

Сравнительная характеристика двух групп по типу инсульта

Таблица 2. Подтипы ишемического инсульта (по классификации TOAST)

Подтипы ИИ	1-я группа (n=186)	2-я группа (n=51)
Атеротромботический	65 (34,9)	7 (13,7)
Кардиоэмболический	32 (17,2)	25 (49)
Неизвестной этиологии	57 (30,6)	14 (27,5)
Лакунарный	28 (15,1)	4 (7,8)
Другой этиологии	4 (2,2)	1 (2)

В 1-й группе достоверно чаще встречались атеротромботический ИИ ($n=65$ (34,9%), $p=0,02$) и ИИ неизвестной этиологии ($n=57$ (30,6%), $p=0,01$), во 2-й группе — кардиоэмболический ИИ ($n=25$ (49%), $p=0,01$).

Проведен групповой анализ факторов риска развития ИИ, к которым относились артериальная гипертензия (АГ), предшествующие инсульту транзиторные ишемические атаки (ТИА), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда (ПИКС), нарушение сердечного ритма в форме мерцательной аритмии (МА), наличие атеросклероза сосудов (АС), алкоголизм (АЛК) и сахарный диабет (СД) в анамнезе (табл. 3).

При анализе возможных факторов риска возникновения эпилептических приступов отмечено, что у больных с ИИ достоверно чаще встречались МА ($n=25$ (49%), $p=0,01$) и предшествующие инсульту ТИА ($n=13$ (25,5%) $p=0,025$).

Таблица 3. Факторы риска у больных с ИИ

Факторы риска ИИ	1-я группа (n=186)	2-я группа (n=51)
АГ	186 (100)	51 (100)
ТИА	29 (15,6)	13 (25,5)
ПИКС	23 (12,4)	9 (17,6)
СД 2-го типа	36 (19,3)	5 (9,8)
АС	186 (100)	51 (100)
АЛК	7 (3,8)	8 (15,7)
ИБС	153 (82,2)	37 (72,5)
МА	39 (20,9)	25 (49)

СД достоверно реже имели пациенты с ранними припадками ($n=5$ (9,8%), $p=0,03$). Не выявлена достоверная разница между группами в распространенности атеросклеротического поражения сосудов, ПИКС, АЛК в анамнезе, АГ и ИБС. Распространенность атеросклеротического поражения сосудов и АГ в обеих группах была равна 100%.

Среди пациентов с ГИ и РП внутримозговую гематому при нейровизуализации выявляли существенно чаще ($n=15$, 83,3%), чем субарахноидальное кровоизлияние (САК) ($n=3$, 16,6%), которые встречались в соотношении 5:1.

Среди больных 1-й группы ИИ диагностирован у 36 (66,6%). Диагноз ГИ был установлен в 2 раза реже ($n=18$, 33,3%), однако эти больные составили 81,8% от числа всех включенных в исследование пациентов с ГИ. В этой группе достоверно чаще встречался кардиоэмболический подтип ИИ ($n=28$, 51,8%), существенно реже — атеротромботический ($n=6$, 11,1%) и гемодинамический ($n=2$, 5,5%) подтипы ($p=0,02$, $p<0,05$). Во 2-й группе ИИ диагностировали значительно чаще по сравнению с ГИ ($p=0,01$): у 62 (94%) и 4 (18%) больных соответственно. Однако основным типом ИИ в отличие от 1-й группы был гемодинамический инсульт ($n=52$, 78,8%), развившийся на фоне АС, ИБС и АГ или гипотензии, нередко ятрогенной природы на фоне нерациональной гипотензивной терапии ($n=14$, 26%). Большинство пациентов этой группы не получали профилактическую тромболитическую терапию.

Среди пациентов с ранними и поздними приступами, возникшими на фоне ГИ, внутримозговая гематома при нейровизуализации выявлялась существенно чаще ($n=24$, 92,3%), чем САК ($n=2$, 7,7%). В 1-й группе это со-

отношение было несколько меньшим: внутримозговое кровоизлияние обнаружено у 25 больных (67,5%), а САК — у 12 (32,5%).

У пациентов 1-й группы СД диагностировался достоверно реже, чем у пациентов 2-й группы ($\chi^2=6,7$; $p<0,005$): у 43 (23,1%) и 21 (41,2%) соответственно, т. е. среди пациентов с судорожными приступами в остром периоде ИИ достоверно чаще встречались больные СД. При этом у пациентов с судорогами ранние судорожные приступы наблюдались в 90,5% случаев ($n=19$), поздние — в 9,5% ($n=2$).

Существенные различия между группами обнаружены при сравнительном анализе предшествующей развитию инсульта терапии. Больные 1-й группы почти в 4 раза чаще получали активную, в большинстве наблюдений непрерывную нейрометаболическую терапию, включающую препараты, активирующие нейрональную активность и эпилептогенез (чаще пираретам, реже глиатилин и препараты Гинкго билоба).

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития судорожных приступов в остром периоде инсульта был существенно выше у пациентов с плохо контролируемым АГ, МА и СД. Риск существенно повышался у пациентов с повторными инсультами, с ГИ и кардиоэмболическим типом ИИ, у которых, как правило, наблюдались повреждения больших размеров, более выраженные вторичные изменения мозговой ткани и более агрессивные темпы развития. Значительно больший риск приступов отмечен у пациентов, получавших до инсульта активную нейрометаболическую терапию. Целесообразность применения такой терапии у больных с различными формами ХИМ обоснованна [8, 9]. Однако имеются данные о ее дестабилизирующем влиянии на параметры ЭЭГ, активность мозга (провокация психомоторного возбуждения), особенно в условиях ишемии [8], не следует забывать об общеизвестных проэпилептогенных эффектах нейрометаболических средств при эпилепсии. По-видимому, проведение такой терапии должно сопровождаться контролем ЭЭГ и иметь более строгие количественные и временные ограничения, особенно у пациентов, входящих в группу риска развития эпилепсии (пожилой возраст, агрессивные формы АГ, МА, различные варианты коморбидности ИБС и ХИМ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых. М.: Пульс, 2008;287с.
2. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. *Epilepsia* 1993;34:453–68.
3. Hauser W., Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1935–1967. *Epilepsia* 1975;16:1–66.
4. Wahlgren N.G. A review of earlier clinical studies on neuroprotective agents and current approaches. In: R.Green, A.J. Cross (eds.). *Neuroprotective agents and cerebral ischemia*. San Diego, London, Boston etc.: Academic Press, 1977;337–63.
5. Шнайдер Н.А., Чацкая А.В., Дмитренко Д.В., Шевченко О.И. Оригинальные исследования 2007;4(14).
6. Боголепов Н.К., Федин А.И. Эпилептический статус при нарушениях мозгового кровообращения. *Журн невропатол и психиатр* 1972;72(4):528–37.
7. Adams H., Bendixen B., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24(1):35–40.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001;302–20.
9. Asconape J.J., Penry J.K. Poststroke seizures in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991;7:483–92.
10. Cleary P., Shorvon S., Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004;363:1184–6.