Посттравматическая эпилепсия: теория и практика

К.м.н., асс. А.С. КОТОВ[1], к.м.н., н.с. Ю.А. БЕЛОВА

Posttraumatic epilepsy: the theory and the practice

A.S. KOTOV, YU.A. BELOVA

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Был обследован 161 пациент с предполагаемым диагнозом посттравматической эпилепсии. Обследование включало изучение анамнеза, клинический и неврологический осмотр, запись ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга. Длительность наблюдения составила от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года). Диагноз был подтвержден в 123 случаях. По результатам исследования пациенты с легкой травмой чаще страдали височной эпилепсией, при тяжелой травме локализация очага эпилепсии была связана с патологией новой коры. Длительность латентного периода, клиника заболевания и прогноз у пациентов в обеих группах оказались сходными. С неблагоприятным прогнозом ассоциировались высокая частота приступов и большая продолжительность заболевания.

Ключевые слова: *посттравматическая эпилепсия, патогенез, клиника, прогноз.*

One hundred and sixty-one patients with the diagnosis of "posttraumatic epilepsy" have been studied. A study of anamnesis, a clinical and neurological examination, routine EEG and/or video-EEG-monitoring, MRI of the brain have been performed. The period of observation was 1-5 years (on average 3 years). The diagnosis has been confirmed in 123 cases. It has been shown that patients with mild head injury have temporal lobe epilepsy in most cases. In patients with severe injury, the localization of epileptic center was associated with a pathology in the neocortex. The duration of latency period, clinical features and prognosis in patients with mild and severe brain injury were similar. The high frequency of seizures and long duration of epilepsy were associated with the poor prognosis.

Key words: *posttraumatic epilepsy, pathogenesis, clinical features, prognosis.*

О связи травмы головы и судорожных приступов было известно со времен Гиппократа. В XVI веке Deretus (1527—1586) описал эпилепсию у 18-летнего мужчины, перенесшего перелом черепа. В дальнейшем появилось большое число работ на эту тему. Заметим лишь, что современная точка зрения на взаимосвязь черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и эпилепсии во многом базируется на результатах обследования больных, получивших ЧМТ в периоды войн в XX столетии [9, 17].

Общепризнано, что при посттравматической эпилепсии именно травма служит причиной развития заболевания. Посттравматические приступы разделяются на ранние, произошедшие в течение 1 нед после травмы, и поздние, начинающиеся более чем через 7 дней после повреждения. Согласно определению Международной Противоэпилептической Лиги (ILAE), ранние приступы могут быть отнесены к разряду «ситуационно обусловленных» или «острых симптоматических» и не всегда требуют постановки диагноза «эпилепсия». Диагноз посттравматической эпилепсии правомочен только у лиц с повторными неспровоцированными эпилептическими приступами, которые перенесли травму головы более чем за 7 дней до начала припадков. Вероятность заболевания эпилепсией у пациентов с повреждением головы в анамнезе как минимум в 3 раза выше, чем в общей популяции. ЧМТ относится к основным факторам риска развития эпилепсии наряду с бактериальным менингитом, употреблением опиоидов или отягощенным семейным анамнезом по эпилепсии [12, 13]. Несмотря на то что травма головы служит причиной лишь 5% всех случаев эпилепсии, посттравматическая эпилепсия представляет собой огромную как теоретическую, так и практическую проблему.

Целью настоящего исследования было изучение патогенеза, клинических проявлений, эффективности лечения и прогноза у пациентов с посттравматической эпилепсией.

Материал и методы

Был обследован 161 пациент (118 мужчин и 43 женщины в возрасте от 17 до 68 лет), направленный на прием к эпилептологу с диагнозом «посттравматическая эпилепсия».

Обследование включало изучение анамнеза, клинический и неврологический осмотр, электроэнцефалографию, в том числе ЭЭГ-видеомониторинг, в части случаев магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 95 больных.

Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение — при сни-

© А.С. Котов, Ю.А. Белова, 2010

[1]E-mail: alex-013@yandex.ru

жении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Результаты и обсуждение

После завершения обследования диагноз посттравматической эпилепсии был подтвержден в 123 (76,4%) случаях. В остальных 38 наблюдениях были констатированы следующие формы патологии: психогенные неэпилептические приступы были отмечены у 17 (10,6%) пациентов, причем у 2 отмечалось сочетание эпилептических и неэпилептических припадков. Неэпилептические приступы (психогенные приступы, псевдоприступы) были неоднократно описаны у детей и взрослых, перенесших травму головы [4, 16, 20]. Наиболее информативным методом диагностики в подобных случаях является ЭЭГ-видеомониторинг.

Идиопатическая эпилепсия была диагностирована у 7 (4,3%) пациентов, симптоматическая эпилепсия нетравматической этиологии (обусловленная аномалиями развития головного мозга, гипоксически-ишемическими перинатальными повреждениями, цереброваскулярными заболеваниями) — у 5 (3,1%). У 6 (3,4%) обследованных травма головы была следствием, а не причиной приступов. Единственный эпилептический приступ был констатирован у 3 (1,9%) больных.

Полученные результаты свидетельствуют о существующем завышении реально существующих показателей распространенности посттравматической эпилепсии, что объясняется ошибочным отнесением к данной категории всех пациентов, имеющих эпилептические приступы и травму головы в анамнезе.

По завершении обследования фокальная височная эпилепсия была диагностирована у 35 (28,5%) пациентов из 123, лобная — у 16 (13%), теменная — у 4 (3,3%), затылочная — у 1 (0,8%). У 67 (54,5%) больных отсутствовали эпилептогенные структурные изменения мозга на МРТ и не было отмечено региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ, что дало основание констатировать симптоматическую фокальную эпилепсию с неустановленной локализацией эпилептического очага или нелокализованную симптоматическую фокальную эпилепсию.

Что касается ЭЭГ, то не было обнаружено патологических изменений у 33,3% обследованных, неэпилептиформные нарушения выявлялись у 22,2%, региональная эпилептиформная активность — у 38,9%, нелокализованная — у 5,6%. Поскольку полученные данные были оценены как недостаточно объективные, то у 13 больных помимо обычной электроэнцефалографии был проведен ночной ЭЭГ-видеомониторинг. Он позволил дополнительно выявить региональную эпилептиформную активность в 10 случаях.

На МРТ головного мозга у 32,7% обследованных патологии выявлено не было. Неэпилептогенные изменения (ретроцеребеллярные кисты, гидроцефалия, атрофия вещества головного мозга и т.д.) были обнаружены у 12,1%, «умеренно эпилептогенные» изменения (кисты, очаги глиоза и т.д.) — у 53,3%, «высокоэпилептогенные» (склероз гиппокампа) — у 1,9%.

По результатам катамнестического наблюдения ремиссия была достигнута у 31,7% пациентов, улучшение — у 36,6%, отсутствие эффекта — у 31,7%.

На прогноз развития посттравматической эпилепсии оказывает влияние время получения, характер и тяжесть травмы. В данном исследовании у 9,2% обследованных была констатирована перинатальная травма, на 1-м десятилетии жизни повреждение получили 18,4% больных, на 2-м — 26,5%, на 3-м — 26,5%, после 30-летнего возраста — 19,4%. Достоверных различий по возрасту получения травмы между лицами мужского и женского пола выявлено не было: в обеих группах подавляющее большинство ЧМТ происходило в первые 3 десятилетия жизни.

По своему характеру травмы головы подразделяются на проникающие, нанесенные, как правило, летящими с большой скоростью предметами (например, огнестрельные ранения) и непроникающие, нанесенные тупым предметом (полученные в результате драк, падений, автомобильных аварий и т.д.). До настоящего времени продолжатся дискуссии о том, что считать легкими, умеренными и тяжелыми травмами. Диагноз легкой ЧМТ устанавливается обычно, если отсутствуют какие-либо структурные повреждения головного мозга и неврологические нарушения, за исключением кратковременной потери сознания и амнезии. В свою очередь тяжелая травма подразумевает объективизированное очаговое или диффузное повреждение мозга или кому, энцефалопатию и/или амнезию, превышающую по продолжительности 24 ч.

В настоящем исследовании 66 (53,7%) из 123 пациентов имели в анамнезе тяжелую ЧМТ, 42 (34,1%) — легкую, у 4 (3,3%) была диагностирована травма средней тяжести и у 8 (9%) — неклассифицируемая ЧМТ.

Риск развития посттравматической эпилепсии связан с тяжестью травмы. По данным J. Annegers и соавт. [2, 3], 5-летняя накопительная вероятность приступов после легкой, умеренной и тяжелой травмы составила 0,7, 1,2 и 10% соответственно. Факторами риска развития эпилепсии при тупых травмах головы (составивших основную часть всех повреждений в данном исследовании — проникающие ранения с повреждением головного мозга — констатировались в анамнезе лишь у 2 пациентов) являются вдавленные переломы черепа и внутричерепные гематомы [3, 11, 14].

Для оценки влияния тяжести травмы на эффективность лечения эпилепсии была проведена оценка исходов терапии у пациентов двух самых многочисленных групп — с легкими и тяжелыми травмами (см. таблицу).

Распределение (в %) пациентов с разной степенью тяжести ЧМТ по эффективности лечения

Тяжесть травмы	Ремиссия	Улучшение	Нет эффекта
Легкая	29,6	40,7	29,7
Тяжелая	37,5	29,2	33,3

Достоверных различий в частоте достижения ремиссии в исследованных группах выявлено не было. Это может объясняться тем, что у значительного числа больных, перенесших легкую ЧМТ, развитие эпилепсии было обусловлено другими причинами. Так, по данным J. Annegers и соавт. [2, 3], относительный риск поздних приступов (единичных или многократных) после легкой, умеренной и тяжелой ЧМТ составил 1,5, 2,9 и 17,0. Исходя из этого показателя, после легкой ЧМТ приступы чаще не связаны с полученной травмой, а имеют другую этиологию [3, 4].

У больных, перенесших легкую ЧМТ, в 40% случаев диагностировалась височная эпилепсия, в 5% — лобная и в 55% — фокальная с неустановленной локализацией эпилептического очага. Последняя констатировалась у пациентов с отсутствием патологических изменений по данным инструментального исследования. Невозможность установления анатомической локализации эпилепсии у большинства пациентов с легкой травмой головы объясняется недостаточной информативностью доступных методов нейровизуализации. Но ложноотрицательные заключения по данным МРТ у больных с фокальной эпилепсией могут объясняться и недостаточной подготовкой врачей-нейрорентгенологов в области эпилептологии [19]. Недостаточная информативность в известной мере характеризует рутинную ЭЭГ у взрослых больных эпилепсией, что, согласно авторитетным данным M. Brodie и S. Schachter [8], проявляется почти в 50% случаев. Таким образом, подавляющее большинство пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе, у которых была верифицирована локализационная форма эпилепсии, страдали фокальной височной ее формой.

Связь височной эпилепсии с травмой головы изучалась многими авторами. В частности, B. Swartz и соавт. [18], исследовавшие патоморфологические изменения ткани мозга у больных с резистентной эпилепсией, подвергнутых оперативному лечению, заключают, что травма головы может быть единственной причиной развития мезиальной височной эпилепсии. R. D'Ambrosio и соавт. [10], изучив экспериментальную модель посттравматической эпилепсии, сделали вывод о разных механизмах эпилептогенеза в неокортексе и гиппокампе. Действительно, в первые 2 мес после травмы у животных преобладали приступы с фокусом в лобной и теменной коре и в зоне вокруг ушиба. При повторном исследовании, проведенном через 7 мес, резко увеличилась частота билатеральных приступов, исходящих из структур переднего гиппокампа. Патоморфологический анализ выявил атрофию в CA1 и CA3 зонах гиппокампа [10]. Эволюция посттравматических приступов у людей напоминает развитие экспериментальной посттравматической эпилепсии у крыс: в первые недели после травмы приступы носят фокальный характер с вторичной генерализацией, затем возникают типичные височные приступы с редкой вторичной генерализацией [5]. Таким образом, травма может вести как к немедленной потере нейронов в мезиальных структурах височной доли, так и к фокальным посттравматическим приступам в других зонах коры, которые неизвестным пока образом ведут к потере нейронов гиппокампа и провоцируют височные приступы [7].

«Темпорализация» посттравматической эпилепсии (патоморфоз приступов от фокальных, обусловленных раздражением локальных участков коры, и/или вторично генерализованных судорожных в типичные «височные» комплексные парциальные пароксизмы) не могла быть выявлена нами у обследованных ввиду того, что среди них не было пациентов с дебютом поздних посттравматических приступов, и об эволюции клинической картины заболевания судить можно было лишь со слов больных.

Склероз гиппокампа был верифицирован по данным МРТ у 3 из 16 больных с височной эпилепсией (из группы с легкой ЧМТ). Можно предположить, что при более тщательном нейровизуализационном исследовании (МРТ высокого разрешения с большой частотой срезов и ориентацией их коронарной проекции параллельно продольной оси гиппокампа) частота выявления приобретенной патологии мезиальных височных структур, явившаяся последствием перенесенной травмы головы, будет существенно выше [1].

Группы больных с тяжелой и легкой ЧМТ достоверно не отличались по такому важному параметру, как длительность латентного периода — ЛП (временно́го отрезка от момента получения травмы до начала приступов). Для пациентов с тяжелой травмой головы в анамнезе средняя продолжительность ЛП составляла 4,9 года, при этом у 52,4% больных из этой группы приступы начались менее чем через 1 год после повреждения, а у 69,9% — менее чем через 5 лет. Пациенты с легкой ЧМТ отличались несколько более коротким ЛП — в среднем 4,1 года, у 48,1% пациентов длительность ЛП составила менее 1 года. Нельзя исключить, что ряд больных из данной группы ошибочно связывали возникновение эпилепсии с недавно перенесенной легкой травмой головы. У

пациентов с отсутствием структурной патологии головного мозга и легкой ЧМТ в анамнезе причинно-следственная связь между этими событиями не может быть доказана с абсолютной достоверностью. M. Majores и соавт. [15] констатируют, что при височной эпилепсии (наиболее часто встречающейся у пациентов с легкой ЧМТ) ЛП характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией [15]. Несмотря на то что формирование склероза гиппокампа (патоморфологической основы мезиальной височной эпилепсии, возникшей в результате повреждения) имеет черты текущего процесса, W. Blume [6] авторитетно замечает, что достоверных клинических данных о перманентном ухудшении состояния больных с мезиальной височной эпилепсией не получено. Частота и тяжесть приступов, определившаяся в начале болезни, обычно остается стабильной у большинства пациентов.

Распределение пациентов с тяжелой ЧМТ по локализационным формам фокальной эпилепсии объясняется наличием у большинства из них структурных изменений вещества мозга, обусловленных травмой. Височная эпилепсия была диагностирована у 24,2% больных из этой группы, лобная — у 19,7%, теменная — у 6,1%, нелокализованная — у 50%.

На основании анализа всех обследованных было установлено, что неблагоприятными прогностическими факторами, ассоциирующимися с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии, были высокая частота приступов (r=0,45; p<0,05) и большая продолжительность активной эпилепсии (r=0,3; p<0,05). Такие параметры, как возраст получения травмы, длительность ЛП, клинические особенности приступов (фокальные или вторично генерализованные), наличие и характер патологических изменений по данным ЭЭГ и МРТ, не продемонстрировали достоверного влияния на прогноз заболевания.

Таким образом, согласно полученным данным, посттравматическая эпилепсия встречается существенно реже, чем диагностируется. Это связано с ее гипердиагностикой в случаях, когда у пациентов имеются эпилептические (а иногда и неэпилептические) приступы, с одной стороны, и травма головы в анамнезе — с другой, но отсутствуют какие-либо основания для установления причинно-следственной связи между данными фактами.

Мужчины составляют около $^3/_4$ больных с верифицированной посттравматической эпилепсией. Основная доля травм как у мужчин, так и у женщин приходится на первые 3 десятилетия жизни. Пациенты с легкой ЧМТ в анамнезе чаще страдают височной эпилепсией, что объясняется большей уязвимостью мезиальных височных структур к повреждающим воздействиям. Напротив, у больных с тяжелыми травмами головы относительно чаще наблюдается корковая эпилепсия, обусловленная структурным повреждением новой коры головного мозга определенной локализации.

При лечении пациентов с посттравматической эпилепсией следует помнить о феномене патоморфоза «ранней» корковой (неокортикальной) эпилепсии в «позднюю» мезиальную височную, что, теоретически, может служить причиной как неэффективности медикаментозной терапии, так и открывать дорогу к оперативному лечению эпилепсии у таких пациентов. Клинические особенности заболевания (характер приступов, частота выявления патологии на ЭЭГ и МРТ, частота достижения ремиссии) у таких больных принципиально не отличаются от симптоматических фокальных эпилепсий другой этиологии. Предикторами неэффективности терапии ПЭП служат высокая частота приступов и большая продолжительность заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др.* Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга. Рус журн дет неврол 2006;1:1:18—24.
2. *Annegers J.F., Grabow J.D., Groover R.V. et al.* Seizures after head trauma: a population study. Neurology 1980;30:683—689.
3. *Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P. et al.* A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med 1998;338:20—24.
4. *Barry E., Krumholz A., Bergey G.K. et al.* Nonepileptic posttraumatic seizures. Epilepsia 1998;39:427—431.
5. *Barry E.* Post-traumatic epilepsy. The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice. Philadelphia: Wyllie E 2001;609—613.
6. *Blume W.* The progression of epilepsy. Epilepsia 2006;47:Suppl 1:71—78.
7. *Blume W.* Hippocampal Cell Loss in Posttraumatic Human Epilepsy. Epilepsy Curr 2007;7:6:156—158.
8. *Brodie M., Schachter S.* Fast Facts — Epilepsy. Oxford: Health Press Limited 2001;82.
9. *Caveness W.F., Walker A.E., Ascroft P.B.* Incidence of post-traumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II. J Neurosurg 1962;19:122—129.
10. *D'Ambrosio R., Fender J.S., Fairbanks J.P. et al.* Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat. Brain 2005;128:Pt 1:174—188.
11. *Desai B.T., Whitman S., Coonley-Hoganson R. et al.* Seizures and civilian head injuries. Epilepsia 1983;24:289—296.
12. *Hauser W.A., Hesdorffer D.C.* Epilepsy: Frequency, causes and consequences. New York: Demos 1990.
13. *Hauser W.A., Annegers J.F.* Risk factors for epilepsy. In: Genetic Strategies in Epilepsy Research. Eds. V.E. Anderson, W.A. Hauser, I.E. Leppik et al. Amsterdam: Elsevier 1991;45—52.
14. *Jennett B.* Epilepsy after non-missile head injuries. 2nd ed. Chicago: William Heinemann 1975.
15. *Majores M., Schoch S., Lie A., Becker A.J.* Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. Epilepsia 2007;48:Suppl 2:4—12.
16. *Pakalnis A., Paolicchi J.* Psychogenic seizures after head injury in children. J Child Neurol 2000;15:78—80.
17. *Salazar A.M., Jabbari B., Vance S.C. et al.* Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. Neurology 1985;35:1406—1414.
18. *Swartz B.E., Houser C.R., Tomiyasu U. et al.* Hippocampal Cell Loss in Posttraumatic Human Epilepsy. Epilepsia 2006;47:Suppl 8:1373—1382.
19. *Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al.* Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002;73:643—674.
20. *Westbrook L.E., Devinsky O., Geocadin R.* Nonepileptic seizures after head injury. Epilepsia 1998;39:978—982.