

На правах рукописи

Гриненко Олеся Александровна

**Клинико-электроэнцефалографический анализ
посттравматической эпилепсии**

Специальность
03.03.01 – физиология
14.01.06 – психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2013

Работа выполнена в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии (зав. Лабораторией – д.б.н. Елена Васильевна Шарова) Учреждения российской академии наук института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (директор – член-корреспондент РАН, профессор Павел Милославович Балабан) на базе Учреждения российской академии медицинских наук научно-исследовательского института нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН (директор – академик РАН и РАМН Александр Николаевич Коновалов).

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, Зайцев Олег Семенович.

Кандидат биологических наук Окнина Любовь Борисовна.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Калинин Владимир Вениаминович.

Доктор биологических наук Михайлова Елена Семеновна.

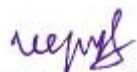
Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского» Минздрава России.

Защита состоится « 23 » _мая_ 2013 г. в _15.30_ часов на заседании Диссертационного совета Д.002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова, д.5а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Автореферат разослан

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор биологических наук

В.Н. Иерусалимский



Введение

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) составляет 20% от всех симптоматических форм эпилепсии (D'Ambrosio and Perucca, 2004) и наиболее распространена среди пациентов в возрасте от 15 до 24 лет. Вероятность развития ПТЭ колеблется в пределах от 1,9 до 37% и зависит от тяжести и характера травмы (Зайцев О.С., 2000; Englander et al., 2003), при этом тяжелая ЧМТ (черепно-мозговая травма) повышает риск развития эпилепсии в 29 раз в сравнении с общепопуляционным (Herman, 2002). Многообразие механизмов посттравматического эпилептогенеза обуславливает тот факт, что до настоящего времени не существует терапии, которая бы предотвращала развитие ПТЭ. Клинические данные указывают на гетерогенность эпилепсии после ЧМТ, так, например, сроки развития заболевания могут варьировать от недели до 20 лет (Annegers and Coan, 2000), в отдельных работах описаны пациенты с дебютом ПТЭ более чем через 35 лет после травмы. Вместе с тем, крайне скудны данные литературы относительно факторов, которые влияют на сроки развития ПТЭ. Единичные работы, часто ограничивающиеся только двумя годами после ЧМТ, указывают, что приступы проявляются раньше, если морфологический очаг повреждения располагается в двигательных областях коры, затем по времени дебюта следуют височные повреждения, позже проявляются приступы при повреждении лобных и затылочных долей (Englander, et al., 2003).

Актуальной проблемой является анализ пароксизмальной симптоматики с подробным описанием семиологической структуры пароксизмов и количественной оценкой частоты различных типов приступов, позволяющей выделить основные клинические типы ПТЭ, однако публикации по данной проблеме малочисленны и ограничиваются применением упрощенной классификации ILAE (1989). Согласно обзорной работе Pagni (Pagni and Zenga, 2006) генерализованные пароксизмы отмечаются у 30-40% пациентов, сочетание фокальных и генерализованных приступов еще у 30-40%,

исключительно фокальные - у 20-30%. Значительно варьирует частота сложнопарциальных приступов от 0% (Eftekhar et al., 2009) до 55% (Diaz-Arrastia et al., 2000; Hudak et al., 2004) и зависит от выборки пациентов, методологии исследования и длительности катамнеза. Часть авторов выделяют медиальную височную ПТЭ как особый подтип, который развивается у пациентов, получивших ЧМТ в детском возрасте (до 5 лет).

Неоднозначно влияние частоты и типа эпилептических приступов на когнитивные и психопатологические непароксизмальные нарушения. В частности, не определено, существует ли зависимость между частотой приступов и прогрессирующим когнитивным дефицитом.

Нерешенным вопросом остается прогностическая значимость патологических ЭЭГ паттернов при ПТЭ. В части работ показано отсутствие связи между электроэнцефалографической и клинической динамикой в течении эпилепсии (Selvitelli et al., 2010). Разногласия между исследователями по-видимому связаны с разнородностью выборок и гетерогенностью самого заболевания.

Единичные работы посвящены анализу долгосрочного прогноза ПТЭ. Большинство из них проведено на группах пациентов с военной травмой. Частота ремиссий по данным этих исследований колеблется от 30 до 50% (Caveness et al., 1979; Eftekhar, et al., 2009; Salazar et al., 1985). Нет однозначного мнения о влиянии частоты приступов на течение ПТЭ. Так, в части работ (Caveness, et al., 1979) этот фактор показал свою значимость, однако, в других (Aarabi et al., 2000) эта связь отрицается.

Таким образом, ПТЭ остается актуальной клинической проблемой, что обусловлено как отсутствием доказанных методов предотвращения заболевания, так и неэффективностью противосудорожной терапии на фоне уже возникших приступов более, чем у половины пациентов. Отсутствие значимого прогресса в лечении ПТЭ, по-видимому, связано со сложностью и многофакторностью посттравматического эпилептогенеза, что в свою очередь определяет гетерогенность клинических проявлений заболевания. Подробное

описание клинической картины болезни и выявление факторов, обуславливающих формирование различных форм ПТЭ, позволит оптимизировать диагностику заболевания, и поможет в постановке экспериментальной задачи для поиска патогенетического лечения и профилактики развития эпилепсии.

Цель исследования: проанализировать клинические проявления посттравматической эпилепсии и выделить клинико-электроэнцефалографические факторы, характеризующие различные варианты ее течения.

Задачи:

1. Изучить клинические, в том числе психопатологические, и электроэнцефалографические характеристики эпилепсии у пациентов с последствиями ЧМТ, верифицированными современными методами нейровизуализации.

2. Определить факторы, влияющие на сроки манифестации посттравматической эпилепсии.

3. Оценить вероятность достижения ремиссии при долгосрочном катамнестическом наблюдении.

4. Выделить клинико-электроэнцефалографические характеристики посттравматической эпилепсии, коррелирующие с типом течения заболевания.

Научная новизна

На представительной выборке пациентов с ПТЭ после тяжелой ЧМТ детально описана структура пароксизмальной и непароксизмальной психопатологической симптоматики. Впервые выделены подтипы ПТЭ, отличающиеся длительностью латентного периода и семиологией приступов. Выявлены различия в сроках формирования эпилепсии у пациентов с различной тяжестью ЧМТ. Показана возможность формирования эпилепсии на любом из уровней восстановления психической деятельности после ЧМТ.

Выделены клинические и электроэнцефалографические факторы, связанные с неблагоприятным течением ПТЭ.

Теоретическая и практическая значимость

В работе проведен комплексный клинико-электроэнцефалографический анализ динамики ПТЭ, что позволит улучшить диагностику и лечение заболевания. Проведена оценка частоты аффективных и психотических расстройств, требующих назначения психофармакотерапии. Выявлены факторы, определяющие течение болезни, важные для прогноза исхода заболевания и своевременного выявления группы фармакорезистентных пациентов.

Показана необходимость динамического ЭЭГ обследования с записью сна. Выявлена различная прогностическая значимость epileptiformных ЭЭГ паттернов в зависимости от их морфологии. Показано важное прогностическое значение преходящего регионарного замедления.

Положения, выносимые на защиту

1. Посттравматическая эпилепсия является гетерогенным по клиническим проявлениям и патогенезу заболеванием. Установлены характеристики двух вариантов заболевания: с перироландическими приступами, дебютирующими в ранние сроки после ЧМТ и со сложными моторными феноменами, проявляющимися позже других типов приступов.

2. Противосудорожная терапия эффективна более чем у половины пациентов с посттравматической эпилепсией, при этом предикторами фармакорезистентности являются изначально высокая частота приступов, сочетание фокальных и генерализованных приступов и преходящее регионарное замедление ритмов ЭЭГ.

3. Вид epileptiformной активности прогностически более значим в сравнении с самим фактом ее наличия. Неблагоприятными являются сгруппированные epileptiformные разряды.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на 3-й международной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход» (Москва, 2012), на международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии: (Казань. 2012), на 10-м Международном конгрессе по эпилептологии (Лондон, 2012), 5-м международном коллоквиуме по эпилепсии (Лион, 2012).

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работы, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, приложения и библиографический указатель, включающий работы на русском (38) и английском (125) языках. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и содержит 31 иллюстрацию и 15 таблиц.

Материалы и методы: Проводился проспективно-ретроспективный анализ данных. Всего изучено 102 пациента (83 мужчин и 19 женщин) с ПТЭ, в возрасте на момент травмы от 2 до 71 года, медиана и интерквартильный размах составили 24 года (от 16 до 34 лет). Длительность первичной утраты сознания после ЧМТ варьировала от 30 мин до 3-х месяцев. Медиана составила 211 часов, интерквартильные интервалы от 5 до 421 часов.

Очаговые посттравматические изменения по данным КТ (компьютерной томографии) и МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга отмечались у 98 пострадавших, у 4-х явных изменений в веществе головного мозга не выявлено.

Проспективно-ретроспективный катамнез более двух лет прослежен у 87 пострадавших, его длительность варьировала от 2 до 30 лет, медиана составила 5 лет, интерквартильный интервал от 3 до 9 лет. Проспективный катамнез с первого года после дебюта ПТЭ собран у 58 пациентов, его

длительность варьировала от 2 до 7 лет, медиана составила 3,5 года (43 мес) интерквартильный интервал от 2 до 5 лет.

В группу пациентов, которым проводилось детальное ЭЭГ обследование, вошли 58 человек. Из них у 40 проведено ЭЭГ в динамике (катамнез более 2-х лет). ЭЭГ мониторинг с записью сна длительностью от 1 до 2 часов проведен 44 пациентам.

Критериями включения в исследование были:

1) наличие тяжелой, либо среднетяжелой ЧМТ в анамнезе (т.е. данные об утрате сознания более 30 мин и/или наличие очага посттравматических изменений в головном мозге по данным КТ/МРТ, наличие внутричерепной гематомы, либо вдавленного перелома костей черепа (Коновалов и соавт., 1999));

2) эпилептический приступ (приступы), появившийся в сроки более 7 дней после ЧМТ – включались пациенты с вновь возникшей и с длительно текущей ПТЭ;

Критериями исключения из исследования были:

1) данные о приступах до ЧМТ;

2) психогенные неэпилептические приступы после ЧМТ;

3) клинико-энцефалографическая картина заболевания, соответствующая какому-либо генетическому (идиопатическому) эпилептическому синдрому;

4) наличие на МРТ головного мозга нетравматических эпилептогенных поражений (новообразования, пороки развития головного мозга, фокальные корковые дисплазии).

Отдельно выделялась перироландическая форма эпилепсии, характеризующаяся морфологическим поражением, включающим перироландическую область и специфическую семиологию приступов – соматосенсорный и клонический (часто проявляющихся в виде Джексоновского марша).

Приступы квалифицировались соответственно международной классификации IЛАЕ (1989) и семиологической классификации Н.О. Luders (1998).

Оценивались непароксизмальные психические нарушения. Для стандартизации уровня психопатологической симптоматики использовалась шкала уровней восстановления психической деятельности после ЧМТ (Зайцев О.С., 2004). Для оценки выраженности когнитивных нарушений проводилось краткое нейропсихологическое тестирование (шкала КНОКС (Тонконогий и соавт. 2010)).

Электроэнцефалографическое исследование проводилось в вариантах стандартной ЭЭГ и длительного видео-ЭЭГ-мониторирования (ВЭЭГ) на 19 канальном энцефалографе фирмы МБН (г. Москва), а так же на 21 канальном энцефалографе «Энцефалан» (г. Таганрог). Длительность стандартной записи составляла от 20 до 30 мин, видео ЭЭГ мониторинга - от 1 до 2 часов с регистрацией сна.

Визуальный анализ ЭЭГ проводился с использованием моно- и биполярных отведений. Стандартизация показателей визуального анализа ЭЭГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями международной федерации клинических нейрофизиологов (Guidelines of the international federation of clinical neurophysiology, 1999). Оценивались частота, топография, морфология, амплитуда и асимметрия фоновой активности и патологических паттернов (эпилептических и неэпилептических).

Выделяли такие эпилептиформные паттерны, как единичные и сгруппированные острые волны, комплексы острая-медленная волна, спайк- и полиспайк-медленная волна. К неэпилептиформным паттернам относили - замедление фоновой ритмики (диффузное либо регионарное). Если замедление занимало более 70% записи, оно расценивалось как продолженное, в остальных случаях как преходящее.

После включения в исследование пациенты вызывались на контрольные обследования с частотой 1 раз в 6-12 мес. Ремиссия определялась как

отсутствие приступов более двух лет. Отмечалось время достижения ремиссии – время, прошедшее от момента дебюта эпилепсии (первый приступ) до последнего приступа. У пациентов с однократным приступом время достижения ремиссии условно приравнивалось к 1 мес. Если пациент так и не достиг ремиссии за время наблюдения, тогда отмечалась длительность заболевания на момент последнего осмотра.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Для оценки времени, прошедшего от момента травмы до развития первого приступа, и оценки вероятности наступления ремиссии у пациентов с ПТЭ использовался метод Каплана - Мейера. Анализ факторов, влияющих на сроки развития эпилепсии после ЧМТ, проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (для количественных значений), ANOVA по Краскелу-Уолису, метода хи-квадрат и точный критерий Фишера (для качественных признаков), кроме того применялась непараметрическая корреляция Спирмена. Для анализа факторов, определяющих вероятность достижения ремиссии, использован лог-ранговый критерий. Признаки, имеющие статистически значимое влияние при однофакторном анализе, включались в многофакторный анализ (Кокс регрессия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки формирования ПТЭ Первый приступ развивался в сроки от 1 мес до 10 лет после ЧМТ, медиана составила 8 мес, интерквартильный размах - от 4 до 24 мес. Вероятность развития ПТЭ в зависимости от времени, прошедшего с момента ЧМТ представлена на рисунке 1.

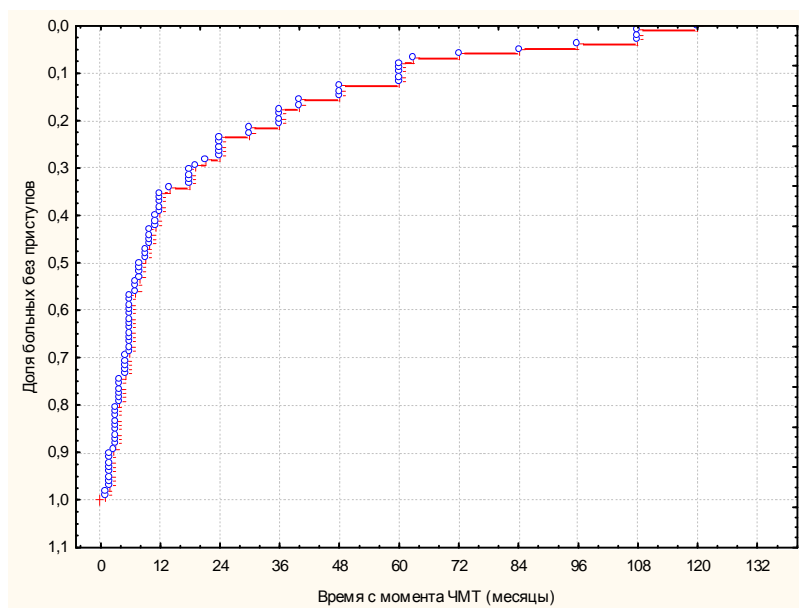


Рисунок 1. Вероятность развития ПТЭ в зависимости от времени прошедшего с момента ЧМТ (кривая Каплана-Мейера).

В соответствии с кривой Каплана-Мейера у пациентов с ПТЭ вероятность возникновения первого приступа после ЧМТ в первый год после травмы составляет 65%, к концу второго года - 76%. Поздний дебют эпилепсии (более чем через 2 года после ЧМТ) отмечен почти у четверти обследованных больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития ПТЭ сохраняется даже через 10 лет после ЧМТ. Это согласуется с результатами большинства исследований, проведенных на группах пациентов с тяжелой ЧМТ, показавших, что вероятность развития ПТЭ максимальна в первые 6 месяцев, но сохраняется на протяжении 20 лет и более (Annegers et al., 1998; Caveness, 1963; Eftekhari, et al., 2009; Frey, 2003).

Проведен статистический анализ факторов, которые могут влиять на длительность латентного периода между ЧМТ и первым эпилептическим приступом. Длительность латентного периода не зависела от наличия нейрохирургических вмешательств, посттравматической гидроцефалии ($p=0,48$ и $p=0,14$ по Манну-Уитни), характеристики первого приступа (фокальный или ГСП) ($p=0,9$ критерий Манна-Уитни) и латерализации поражения ($p=0,26$ ANOVA по Краскелу-Уоллису).

ПТЭ развивалась раньше у взрослых (84 пациента) по сравнению с детьми до 15 лет (18 пациентов) $p=0,0001$ (критерий Манна-Уитни).

Меньше длительность латентного периода была у пациентов с первичной утратой сознания после ЧМТ более 14 суток (21 человек) в сравнении с 71 пациентом с менее длительной утратой сознания ($p=0,01$ критерий Манна-Уитни). Длительность первичной утраты сознания отражает тяжесть ЧМТ, таким образом, у пациентов с более тяжелой ЧМТ эпилепсия формируется раньше. Еще одним отражением тяжести полученной ЧМТ является уровень восстановления психической деятельности. Пациенты с экстремально тяжелой ЧМТ характеризуются формированием затяжных бессознательных состояний, либо состояния с хроническим дезинтегрированным сознанием. Проведен статистический анализ разницы в сроках дебюта ПТЭ у пациентов, находящихся в хроническом (более 2-х лет) нарушенном сознании (угнетенное и дезинтегрированное сознание) - 11 пациентов и группой достигших ясного сознания - 91 пациент. Больные, которые находились в хроническом нарушенном сознании, характеризовались более ранним дебютом приступов в сравнении с группой пострадавших, достигших ясного сознания ($p=0,04$, критерий Манна-Уитни).

Оценивалась локализация травматических кистозно-глиотических изменений по данным КТ/МРТ. Преимущественное поражение одной доли отмечалось у 31 пациента, двух долей - у 48 пациентов, трех и более - у 18 пациентов. Структурные нарушения в лобных долях выявлены у 71 больного, в височных у - 62, в теменных - у 42, в затылочных - у 12 пациентов. Наличие посттравматических изменений в перироландическом регионе, который включает в себя первичные сенсорные и моторные представительства, удалось установить у 48 пострадавших из 93. Данные МРТ изменений были сопоставлены с семиологией приступов и выделена группа (30 пострадавших) с перироландической формой эпилепсии. Длительность латентного периода в этой группе была статистически значимо меньше ($p = 0,019$, критерий Манна-Уитни). Таким образом, у больных с неокортикальным поражением, которое

включает первичные сенсорные и моторные представления, ПТЭ проявляется в более ранние сроки.

Отдельно исследовалась группа пациентов с приступами, в структуре которых отмечались автоматизмы - 11 человек. В большинстве работ автоматизмы связывают с вовлечением лимбических структур в эпилептогенез (Н. Luders, 2008). Особенностью приступов с автоматизмами при ПТЭ является возможность их появления даже через несколько лет после дебюта ПТЭ (отмечено у двух пациентов). Единого паттерна морфологических поражений (по данным КТ/МРТ) в этой группе пациентов не выявлено. Однако, статистический анализ времени дебюта приступов с автоматизмами, показал их отставленное во времени появление в сравнении с другими типами приступов $p=0,003$ (критерий Манна-Уитни).

Связь между семиологией приступов и длительностью латентного периода анализировалась только в единичных исследованиях. Выявлен более ранний дебют пароксизмов с простыми моторными феномена (Englander, et al., 2003). В исследованиях с длительным катамнезом (более 30 лет) описан факт трансформации простых парциальных приступов в сложнопарциальные с автоматизмами (Raymont, et al., 2010). Объяснением полученных данных могут быть результаты экспериментальных исследований (Curia et al., 2010; D'Ambrosio et al., 2009), где показано, что эпилептический очаг после ЧМТ в более ранние сроки формируется в неокортексе – в зоне ушиба. Только со временем в эпилептическую систему включаются медиальные височные структуры, что приводит к изменению характера пароксизмов.

Частота приступов при ПТЭ

Частота пароксизмов значительно изменялась со временем, это связано как с развитием самого заболевания, так и со сменой АЭП (антиэпилептических препаратов). В связи с этим оценивалась максимальная частота приступов в первые 2-3 года заболевания. Максимальная частота приступов варьировала от 1 до 192-х раз в год, (медиана - 6 раз в год, интерквартильный интервал - от 3 до 18/год). У 5 пациентов отмечался только однократный приступ, еще у 6

больных частоту приступов оценить не удалось в связи с недостаточными данными катамнеза (таб 1).

Таблица 1 Распределение пациентов в зависимости от частоты приступов

Частота приступов в год	Пациенты	Доля (%)
от 1 до 5	37	36
от 6 до 12	28	27
более 12	26	25
Однократный	5	5
Неизвестно	6	6
<i>Всего</i>	<i>102</i>	<i>100</i>

Частота приступов была меньше $p=0,00018$ (критерий Манна-Уитни) у пациентов с изолированными ГСП (генерализованными судорожными приступами) (35 человек) в сравнении с группой больных, у которых отмечались еще и фокальные пароксизмы (52 человека). Дебют эпилепсии с фокального приступа (26 пациентов) также предопределял более высокую частоту пароксизмов в дальнейшей динамике заболевания ($p=0,006$, критерий Манна-Уитни). Частота пароксизмов не зависела от сроков развития ПТЭ и тяжести ЧМТ ($p>0,05$, корреляция Спирмена).

Полученные данные о частоте приступов при ПТЭ сопоставимы с результатами большинства клинических исследований (Raymont et al., 2010; Caveness, 1963). Зависимость частоты приступов от типа пароксизмов в начале дебюта ПТЭ раньше была показана только в одной работе, посвященной военной ЧМТ (Weiss et al., 1983).

Характеристика эпилептических приступов при ПТЭ

У 61 (60%) пациента ПТЭ дебютировала с генерализованного судорожного приступа (в том числе с фокальным началом), с фокального - у 26 (25%), еще у 15 (15%) тип первого приступа дифференцировать не удалось. Фокальные пароксизмы без генерализации на протяжении всего заболевания выявлялись только у 12 (12%) больных, у 50 (49%) выявлялось сочетание

фокальных и генерализованных пароксизмов, у 25 (24%) изолированные генерализованные, и у 5 (5%) однократный генерализованный судорожный приступ. Высокая частота генерализованных приступов в структуре ПТЭ подтверждается данными большинства исследований (Caveness, et al., 1979; Englander, et al., 2003; Haltiner et al., 1997; Weiss, et al., 1983). Указывается, что этот тип пароксизмов сохраняет лидирующую роль в клинической картине болезни (Eftekhar, et al., 2009; Рохлин 1956).

Вторично-генерализованные (фокальный, переходящий в генерализованный тонико-клонический) и фокальные приступы отмечены у 84 пациентов. Еще у 18 не было данных о фокальном компоненте в структуре генерализованных пароксизмов, что, вероятно, обусловлено быстрой вторичной генерализацией.

Семиологическому анализу подвергался фокальный компонент пароксизма согласно классификации Н.О. Luders (1998). Среди сенсорных феноменов наиболее частыми (21 пациент) были латерализованные соматосенсорные ощущения (покалывание, онемение), которые отмечались стационарно, либо мигрировали соответственно соматотопическим паттернам («Джексоновский марш»), как единственный тип приступов отмечались у 4-х больных. Соматосенсорные иллюзии (сложные ощущения в виде измененности собственного тела) выявлялись только у двух пострадавших.

У 16 из 23 пациентов с соматосенсорными феноменами посттравматические изменения по данным МРТ включали перироландическую область. Зрительные и слуховые феномены в приступах выявлены у 7 пациентов. Отмечались как простые слуховые и зрительные галлюцинации так и сложные галлюцинации. По данным МРТ обнаруживались поражения задних отделов полушарий: височных, височно-затылочных и теменно-височно-затылочных отделов. Амавроз отмечался контрлатерально очагу поражения в структуре комплексной ауры аутомоторного приступа у пациента с височно-теменно-затылочным поражением. Вкусовые (густаторные), обонятельные (ольфакторные),

абдоминальные феномены часто предшествовали развитию приступа с автоматизмами и отмечены у 10 пациентов. Большинство этих феноменов описывались пациентами как неприятные, стереотипно повторяющиеся ощущения. На МРТ обнаруживалось поражение височных, височно-теменных, затылочно-височно-теменных, лобно-височных, лобных и теменно-височных отделов. Дерезализационные и аффективные феномены характеризовались «ощущением уже виденного», либо наоборот, ощущением чуждости и незнакомости происходящего, отмечались в структуре более сложной ауры аутомоторного приступа. Аналогично, аффективные симптомы выявлялись в структуре сложной ауры и сопровождалась другими сенсорными ощущениями. Пациенты переживали сильный страх, при этом его кратковременность, стереотипная сопряженность с другими сенсорными феноменами позволяли дифференцировать эпилептические психические приступы с паническими атаками. Кроме того, пациенты описывали дерезализационно-деперсонализационные (неспецифическая психическая аура) феномены в виде ощущения собственной измененности, нереальности происходящего, которые могли сопровождаться простыми слуховыми галлюцинациями. На МРТ обнаруживалось поражение височных, лобно-височных и теменно-височных отделов.

Дискогнитивные и диалептические приступы характеризовались нарушением сознания с минимальными моторными проявлениями. При диалептическом приступе сознание пациента отключалось полностью на фоне обедненности мимики, либо отмечался феномен «staring» - широко раскрытые глаза (вытаращивание). При дискогнитивном пароксизме пациенты также замирали, но описывали свое состояние как «невозможность сосредоточиться». Данные феномены отмечались как самостоятельные приступы, так и предшествовали аутомоторному, либо генерализованному тонико-клоническому пароксизму. На МРТ в большинстве случаев выявлялось поражение лобных долей, у 2-х пациентов с аутомоторными приступами выявлено лобно-височное поражение.

Наиболее частыми и явными проявлениями эпилептических приступов у пациентов с ПТЭ были простые моторные феномены, выявлены у 42 пострадавших. Клонические движения в конечностях, чаще в руке, выявлены у 19 пациентов. У 8 пациентов отмечен «джексоновский марш» клонических движений - распространение от дистальных к проксимальным отделам конечностей, с постепенным распространением на всю половину тела. У всех пациентов с фокальными клоническими проявлениями морфологическое поражение по данным МРТ включало перироландическую область. Тонические феномены в приступах всегда проявлялись в сочетании с другими симптомами. У двух пациентов дистоническая установка руки отмечалась в структуре аутомоторного пароксизма. Версивный компонент в приступах (контралатерально очагу поражения) чаще всего предшествовал генерализации, однако в отдельных наблюдениях отмечался как самостоятельный приступ с версией без утраты сознания. По данным МРТ отмечались поражения преимущественно лобных и лобно-височных отделов, реже лобно-теменных.

У двух пострадавших, находившихся в хронически угнетенном сознании, развился статус гемиклонических приступов (*epilepsia parcialis continua*) длительностью от трех часов до семи дней. На ЭЭГ регистрировалась продолженная эпилептиформная активность в одной гемисфере. В одном случае отмечался паттерн «вспышка-подавление» (в дальнейшем через неделю после развития этого состояния в результате менингоэнцефалита наступил летальный исход). На МРТ у всех пациентов отмечалось многоочаговое поражение с вовлечением срединных структур.

Сложные моторные феномены (автоматизмы) выявлялись значительно реже - у 11 пациентов. Характерным было начало со сложной аурой в виде сочетания абдоминальных, ольфакторных, густаторных, дереализационных и аффективных феноменов. Четверо этих пациентов ничего не помнили о своих приступах. Со слов очевидцев, у двух начало приступа характеризовалась замиранием (диалептический феномен). По данным МРТ морфологическое

поражение чаще всего включало височную область, реже (2 пациента) отмечалось только лобное поражение.

Таким образом, среди фокальных феноменов лидирующее место занимали соматосенсорные и простые моторные, что характерно для неокортикальной эпилептогенной зоны. Автоматизмы, а так же психические феномены в структуре приступов были редки, в этих случаях можно было предположить участие лимбических структур в генезе пароксизмов.

Преобладание простых моторных и соматосенсорных феноменов в приступах может быть объяснено доминированием локализации очагов поражения в лобных, височных и теменных отделах. Эпилептические синдромы, характеризующиеся пароксизмами со сложными моторными феноменами, в большинстве случаев имеют длительный бесприступный период после первичного повреждения (например, склероз гиппокампа). При ПТЭ, напротив, эпилепсия дебютирует в первые несколько лет после ЧМТ, что может объяснять низкую частоту сложных моторных феноменов.

Непароксизмальная психопатологическая симптоматика

Оценка посттравматических психических нарушений проводилась по уровням восстановления психической деятельности (Зайцев О.С., 2003). В группу больных с угнетенным сознанием вошли пациенты в посткоматозном состоянии с бессознательными состояниями и с минимальными проявлениями сознания (с выполнением отдельных простых инструкций, отдельными эмоциональными реакциями). Затяжным (более 2-х лет) это состояние было у 3-х пациентов.

Пациенты с дезинтегрированным сознанием характеризовались с одной стороны восстановлением речевой продукции, с другой – нарушением ориентировки в себе и окружающем. Затяжным это состояние было у 9 пациентов, у двух сформировался хронический корскаковский синдром, у 7 преобладали дефицитарные расстройства с различными видами спутанности.

Выраженные когнитивные и эмоционально-личностные расстройства, так же как и пограничные нарушения были наиболее частыми и чаще всего

имели хроническое течение – они выявлялись у 46 пациентов. Можно отметить, что со временем часть больных переходила на более высокий уровень психического функционирования. Однако преморбидного уровня психической деятельности на момент последнего осмотра достигли менее 10% пострадавших.

Доля аффективных нарушений составила всего 8%, что значительно меньше в сравнении с эпидемиологическими исследованиями, посвященными ЧМТ (Jorge, 2005). Это может быть объяснено тяжестью ЧМТ - расстройства настроения были скрыты более грубыми когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями.

Психотические расстройства выявлены у 6%, что выше в сравнении с общепопуляционными данными для ЧМТ (около 2%) (Jorge, 2005). Причиной этого может быть дополнительный вклад эпилепсии, которая сама по себе повышает риск развития психоза (Kanemoto et al., 2012).

Течение ПТЭ

Катамнез более двух лет прослежен у 87 пострадавших. Катамнестических данных было не достаточно у 15 пациентов, из них у 2 продолжительность жизни была меньше чем 2 года после дебюта ПТЭ, остальные 13 больных не явились на контрольный осмотр. Ремиссия более двух лет достигнута у 35 (35%) пациентов. У 2 больных зарегистрирован только однократный эпизод, с отсутствием повторных приступов в течение трех лет на фоне терапии. У 16 человек удалось полностью отменить противоэпилептическую терапию. У 38 (42%) пациентов приступы сохранялись с частотой более 1 раза в год. Возобновление приступов после ремиссии более 3 лет отмечалось у 3 пациентов (на отмену препарата рецидив отмечен в двух случаях, еще у 1 больного приступы возобновились без смены терапии). Они включены в группу больных с сохраняющимися приступами.

Чтобы избежать включения в статистический анализ изначально резистентных пациентов (систематическая ошибка отбора) была проанализирована группа пациентов, включенных в исследования в первый

год после дебюта ПТЭ. Этим критериям соответствовало 66 человек, при этом катамнез более двух лет прослежен в 58 случаях. Вероятность достижения ремиссии в этой группе пациентов представлена на рис. 2. При таком анализе доля больных с достигнутой ремиссией составляет 58%.

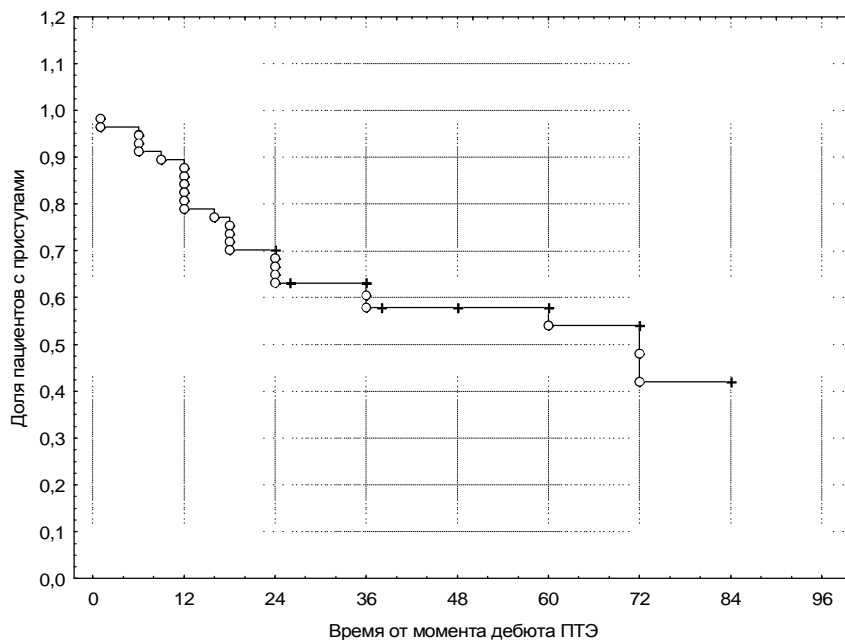


Рисунок 2. Вероятность достижения ремиссии в зависимости от времени с момента дебюта ПТЭ (месяцы) у пациентов с проспективным катамнезом.

При сравнении с данными других исследований было выявлено, что, несмотря на 50 летний разброс во времени проведения исследований, процент благоприятного течения ПТЭ стабильно сохраняется на уровне 50% (Caveness, et al., 1979; Eftekhar, et al., 2009; Raymont, et al., 2010; Salazar, et al., 1985; Walker, 1989; Weiss, et al., 1983).

На вероятность достижения ремиссии не влияли (лог-ранг тест) такие факторы как длительность бесприступного периода перед возникновением ПТЭ ($p=0,5$), наличие хирургических вмешательств в остром периоде травмы ($p=0,5$), посттравматическая гидроцефалия ($p=0,4$), латерализация поражения ($p=0,8$), утрата сознания более суток или более 14 суток ($p=0,5$ и $0,4$), психотические расстройства в анамнезе ($p=0,4$), а так же наличие приступов с автоматизмами ($p=0,3$).

При статистическом многофакторном анализе (ANOVA по Краскелу-Уоллису) найдено различие в частоте ремиссий в группах пациентов с изолированными генерализованными приступами, с изолированными фокальными приступами и у пациентов с сочетанием фокальных и генерализованных пароксизмов. Была выявлена тенденция к меньшей частоте ремиссий у пациентов с сочетанием фокальных и генерализованных приступов ($p=0,059$).

Статистически значимые различия выявлены для изначально высокой частоты приступов ($p=0,0002$ лог-ранговый критерий) (рис 3). Выделены группы: 1) с частотой приступов 6 и более раз в год (43 случая), 2) с частотой приступов менее 5 раз в год (28 человек).

Влияние этого фактора по данным литературы неоднозначно. Eftekhar с соавт. (2009) при ретроспективном анализе не выявил влияния частоты приступов на долгосрочный прогноз ПТЭ. Однако, в работе Salazar et al (1985) процент ремиссий был выше в группе пациентов с частотой приступов менее 1 раза в месяц. Walker отмечает, что у пациентов с частотой пароксизмов менее 6 раз в год, шансы достичь ремиссии в 1,5 раза выше чем у группы с большей частотой эпизодов. В работе Caveness (1963) указывается, что единственным благоприятным фактором, влияющим на прогноз ПТЭ, является частота приступов менее 3-х раз в год.

Сравнение с экспериментальными данными на животных показывает что, несмотря на жестко контролируемые условия эксперимента и единообразие ЧМТ, возраста и пола, наблюдалось несколько вариантов течения эпилепсии: стабильная частота приступов, нарастание и спонтанные ремиссии. Предиктором спонтанной ремиссии была изначально низкая частота пароксизмов в начале ПТЭ (Curia, et al., 2010).

Анализ данных ЭЭГ

В группу с детальным анализом ЭЭГ вошли 58 пациентов, из них в первый год после дебюта эпилепсии - 44 пациента. В исследование включали пациентов с активной эпилепсией, у кого на момент первого обследования

сохранялись приступы. Первично проводилось стандартное ЭЭГ обследование длительностью 20 мин с проведением функциональных проб (гипервентиляция и фотостимуляция). Однако, эпилептиформная активность (ЭА) была зарегистрирована только у 42% (23 пациента). В случае отсутствия ЭА при стандартном ЭЭГ обследовании, проводился ЭЭГ мониторинг с предварительной депривацией сна. Длительность ЭЭГ мониторинга варьировала от 1 до 2 часов. При ЭЭГ мониторинге ЭА зарегистрирована еще у 17 пациентов, т.е. вероятность регистрации ЭА повышалась от 42% до 71%. При этом сон при ЭЭГ мониторинге был зарегистрирован у 29 из 34 пациентов. У 8 пациентов ЭА регистрировались только во сне.

Полученные данные в целом соответствуют данным литературы относительно других форм фокальных эпилепсий у взрослых. Так, по данным Salinsky с соавт. (1998), вероятность регистрации ЭА при однократной записи варьирует от 29-55%, при повторных обследованиях она может достигать 70-80%. Еще одним методом повышения информативности ЭЭГ является увеличение длительности записи: по данным Losey и соавт. (2008) ЭА в первые 20 минут записи регистрируется только у 53 % пациентов, при более длительной записи – еще у 47 %. Повышает информативность обследования запись сна, так по данным Айвазяна С.О. и соавт. (2009) почти у 30% пациентов эпилептиформная активность регистрируется только во время сна.

Таким образом, более чем у половины пациентов для подтверждения диагноза требуются повторные ЭЭГ обследования с записью сна, которая значительно повышает информативность метода.

У 23 пациентов ЭА локализовалась преимущественно в лобных долях, у 9 - в височных, у 1 - в теменных и еще у 2 - в затылочных. Лобно-височный регион ЭА захватывала у 4-х пациентов, теменно-височно-затылочный – у 1 пациента, теменно-височный еще у 1 пациента. При сопоставлении данных ЭЭГ и КТ/МРТ выявлено, что топография ЭА захватывает зону морфологических изменений у 32 из 37 (86%) пациентов, однако в большинстве случаев эти зоны совпадали лишь частично. Несовпадение зоны

структурных изменений и локализации epileptiformных паттернов при фокальных формах эпилепсии отмечается и по данным литературы. В исследовании Remi et al (Remi et al., 2011) совпадение ЭЭГ и МРТ данных было наибольшим для височных форм эпилепсии, при этом составило всего 58%, при лобных и затылочно-теменных - 27% и 12%. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что относительно сохранные участки мозга играют значимую роль в эпилептогенезе после ЧМТ.

Из 58 включенных в исследование пациентов катамнез более 2-х лет был прослежен у 56. Вероятность достижения терапевтической ремиссии оценивался в зависимости от выявления ЭА в ЭЭГ. У 21 пациента была достигнута ремиссия более 2-х лет (ЭА на момент включения в исследование выявлена у 13 пациентов), сохранялись приступы у 35 пациентов (ЭА регистрировалась у 26). Статистически значимой разницы между группами пациентов выявлено не было, отмечалась только тенденция к меньшей вероятности достижения ремиссии у пациентов с ЭА в ЭЭГ ($p=0,1$). Необходимо отметить, что в мировой литературе подчеркивается диагностическая, но не прогностическая значимость ЭА для фокальных форм эпилепсии (Pillai and Sperling, 2006).

ЭА чаще выявлялась у пациентов имевших большую частоту приступов, $p=0,01$ (критерий Манна-Уитни). При сравнении групп больных с изолированными ГСП и пациентов с сочетанием фокальных приступов и ГСП так же вероятность выявления ЭА была выше ($p=0,02$, хи-квадрат). Специфическая семиология приступов (перироландические (21 человек), аутомоторные (5 человек)) не влияла на вероятность регистрации epileptiformной активности ($p=0,49$, $p=0,6$ хи-квадрат с поправкой Йейца). Отсутствие зависимости может быть обусловлено малой выборкой пациентов.

Анализ морфологии epileptiformных паттернов показал, что в ЭЭГ преобладали изолированные острые волны и комплексы «острая-медленная волна». Этот паттерн зарегистрирован у 27 (67,5%) пациентов. У 8 (20%) пациентов выявлены острые волны и комплексы «острая-медленная волна»,

которые носили сгруппированный характер. Еще у 2-х (5%) пациентов зарегистрированы полиспайки и комплексы полиспайк-медленная волна. У 1 (2,5%) пациентки регистрировались вторично-генерализованные разряды «острая-медленная волна». У 1 (2,5%) пациента выявлен паттерн «вспышка-подавление». Описанный ЭЭГ паттерн зарегистрирован за 2 недели до смерти от инфекционных осложнений (менингоэнцефалит).

С целью анализа влияния морфологии паттернов на вероятность достижения ремиссии пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ разделены на 2 группы: 1) с изолированными комплексами «острая-медленная волна» и изолированными острыми волнами - 28 человек; 2) со сгруппированными острыми волнами, комплексами «острая-медленная» волна, вторично-генерализованными комплексами «острая-медленная» волна и полиспайками и комплексами «полиспайк-медленная» волна - 10 человек. В первой группе ремиссии достигли 12 пациентов, во второй - 1 пациент. Наличие сгруппированной ЭА чаще выявлялось при фармакорезистентной ПТЭ ($p=0,07$, точный критерий Фишера).

У 30 пациентов с ненарушенной целостностью черепа проводилась локализация ЭДИ (эквивалентных дипольных источников) ЭА с использованием программы BrainLock (КД=95%). В этой группе 16 человек достигли ремиссии более двух лет, у 14 больных продолжаются приступы – фармакорезистентная группа пациентов. Характерным для пациентов с фармакорезистентной ПТЭ было наличие локального ЭДИ ЭА локализованных в полушариях головного мозга ($p=0,04$ хи-квадрат).

Катамнестическое ЭЭГ исследование было проведено 40 пациентам. У 29 из них уже в первой записи была выявлена ЭА. При повторном исследовании через 12 мес. на фоне терапии АЭП ЭА сохранялась у 17 пациентов, редукция эпилептиформных паттернов отмечалась у 12 больных, еще у 6 пациентов без ЭА в первой записи выявлена эпилептиформной активности при последующих обследованиях.

Для анализа зависимости между динамикой ЭА при катamnестическом ЭЭГ исследовании и вероятностью достижения ремиссии выделено две группы пациентов: 1) с «положительной» динамикой по ЭЭГ - исчезновение ЭА, либо стабильное ее отсутствие - 17 пациентов 2) с «отрицательной» динамикой - стабильно сохраняющаяся ЭА, либо появление новой ЭА - 23 пациента. При статистическом сравнении этих двух групп пациентов значимой разницы между двумя группами не выявлено ($p=0,3$ лог-ранговый критерий).

Среди **регионарных неэпилептиформных изменений** чаще всего выявлялось замедление ритмов ЭЭГ, которое в большинстве случаев было асинхронным и включало волны тета и дельта диапазона частот. Этот паттерн выявлен у 41 из 58 пациентов (70%). Замедление носило преходящий характер у 33 (57%) пациентов и продолженный (занимает более 70% записи) у 8 (14%) больных. В отличие от эпилептиформной активности при динамическом ЭЭГ исследовании регионарное замедление регистрировалось устойчиво от записи к записи.

При сопоставлении результатов ЭЭГ с МРТ данными выявлено, что замедление регистрировалось в зоне морфологических у 39 пациентов (95%), только у 2 пациентов замедление регистрировалось контрлатерально очагу поражения. Топография регионарного замедления включало лобные доли у 28 пациентов, височные - у 17, теменные - у 6, затылочные - у 4, еще у 2 зона регионарного замедления распространялась на все полушарие.

В группе пациентов с наличием преходящего регионарного замедления на ЭЭГ выявлена большая частота приступов $p=0,03$ (критерий Манна-Уитни) по сравнению с пациентами без регионарного замедления и пациентами с продолженным замедлением.

Для анализа влияния преходящего регионарного замедления на вероятность достижения ремиссии более 2-х лет использовался лог-ранговый критерий. Выявлено, что наличие регионарного замедления связано с меньшей вероятностью достижения ремиссии $p=0,02$.

Данные литературы относительно прогностической и диагностической значимости неэпилептиформных паттернов у пациентов с эпилепсией весьма скудны. В отдельных работах указывается, что регионарное замедление у пациентов с ПТЭ в отдаленном периоде травмы выявляется чаще в сравнении с группой больных без приступов (Koufen and Nagel, 1987). Часть авторов рассматривают преходящее регионарное замедление в качестве одного из маркеров эпилептического очага (Тао et al., 2011).

Выводы:

1. При посттравматической эпилепсии преобладают генерализованные судорожные приступы (88%), в большинстве случаев с фокальным началом, изолированные фокальные приступы отмечаются только у 12%. Среди фокальных феноменов доминируют простые моторные (50%), редко (13%) выявляются сложные моторные (автоматизмы).

2. Посттравматическая эпилепсия может формироваться на любом уровне восстановления психической деятельности после ЧМТ. Более ранний дебют отмечается у пациентов с утратой сознания более 14 суток в остром периоде травмы, при перироландической форме эпилепсии и у взрослых по сравнению с детьми.

3. Автоматизмы в структуре приступов появляются значимо позже в сравнении с генерализованными судорожными, простыми моторными, сенсорными и психическими феноменами.

4. Вероятность достижения ремиссии при долгосрочном катамнезе (7 лет после дебюта посттравматической эпилепсии) на фоне лечения современными антиконвульсантами (карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, окскарбазепин) составляет 58%.

5. Клинико-электроэнцефалографическими маркерами резистентного к терапии типа течения посттравматической эпилепсии являются высокая частота приступов (более 6 раз в год), сочетание фокальных

и генерализованных пароксизмов, а также сохраняющееся в отдаленном периоде травмы переходящее регионарное замедление по данным ЭЭГ.

6. Выявлены эпилептиформные ЭЭГ феномены коррелирующие с неблагоприятным течением посттравматической эпилепсии: сгруппированные острые волны, сгруппированные комплексы «острая-медленная» волна и полиспайки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гриненко О.А.**, Зайцев О.С., Окнина Л.Б., Ураков С.В., Головтеев А.Л., Потапов А.А. Алгоритм диагностики и лечения посттравматической эпилепсии. /Журнал неврологии, нейропсихиатрии и психосоматики, 2011, №3 стр 13-17.

2. **Гриненко О.А.**, Зайцев О.С. Клинико-психопатологический анализ пароксизмальных проявлений посттравматической эпилепсии. Социальная и клиническая психиатрия , 2012 Т. 22, №1 стр. 20-27.

3. Зайцев О.С., Челябинна М.В., **Гриненко О.А.**, Александрова Е.В., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Ураков С.В., Потапов А.А. Оптимизация психофармакотерапии после тяжелой черепно-мозговой травмы. / Доктор.ру 2011 №4 (63) стр. 60-63.

4. Зайцев О.С., **Гриненко О.А.** Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия. // Черепно-мозговая травма. / под ред. О.Н.Древалю. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – Глава 11. – С.243-250.

5. **Гриненко О.А.**, Головтеев А.Л., Зайцев О.С. Двухмерная модель расстройства сознания в приступах при посттравматической эпилепсии. // «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход». Материалы III международной конференции. – Москва – 2012. – С.29.

6. **Гриненко О.А.**, Максакова О.А., Зайцев О.С. Проблема реабилитации больных с посттравматической эпилепсией. // Международная

научно-практическая конференция по нейрореабилитации в нейрохирургии: Материалы конференции. – Казань. – 2012. – С.77.

7. **Гриненко О.А.**, Головтеев А.Л., Казарян А.А., Меликян А.Г. Семиология приступов при лобной форме эпилепсии у детей с хирургически верифицированной эпилептогенной зоной. Международная конференция //Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии Материалы конференции - Украина, Гурзуф- 2011 - С. 280

8. Zaitsev O., **Grinenko O.**, Urakov S., Shahinian G., Potapov A. Neuropsychiatric peculiarities in sinistrals with traumatic brain injuries. // Brain Injury. – 2012. – P.320.

9. **O. Grinenko**, A. Golovtееv, A. Troitskiy, A. Kozlova, A. Kazaryan, S. Ayvazyan, A. Melikyan. Temporal and frontal lobe seizures in children who became seizure-free after surgery // Epileptic Disorders. V. 14, № 2, - 2012 - P.198.

10. **Grinenko O.** Temporal versus frontal lobe seizures with automatisms in children with surgically verified epileptogenic zone. // Epilepsia, 53(Suppl. 1.5); - 2012. - P. 157.

Список сокращений

АЭП – антиэпилептические препараты;

МРТ–магнитно-резонансная томография;

ГСП – генерализованный судорожный приступ

КТ – компьютерная томография

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия;

ЧМТ – черепно-мозговая травма;

ЭА – эпилептиформная активность;

ЭДИ – эквивалентные дипольные источники;

ЭЭГ – электроэнцефалограмма.