

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

*Миляуша Рифхатовна Ярмухаметова, Энвер Ибрагимович Богданов**ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Роздрава»,
кафедра неврологии, ЛФК, ВК и рефлексотерапии, 420012, ул. Бутлерова 49,
e-mail: jarmuch-2000@mail.ru*

Реферат. Представлен обзор по посттравматической эпилепсии: этиология и патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Дана характеристика ранних, поздних посттравматических эпилептических приступов.

Ключевые слова: ранние, поздние посттравматические приступы, посттравматическая эпилепсия.

ТРАВМАДАН СО• ГЫ ЭПИЛЕПСИЯ

Мил•үш• Рифгать кызы Ярмөх•мм•това,
• нв•р Ибраһим улы Богданов

Казан д•үлт медицина университеты, неврология, ЛФК, ВК, рефлексотерапия кафедрасы, 420012, Казан ш•һ•ре, Бутлеров урамы, 49, e-mail: jarmuch-2000@mail.ru

Травмадан со•гы эпилепсия буенча күз•тү т•күдим ител•: этиология һ•м патогенез, клиника, диагностика, д•валау, профилактика. Травмадан со•гы башлангыч чорда һ•м со•рак күз•телг•н эпилепсия өян•кл•рен• характеристика бирел•.

Төп төшенч•л•р: травмадан со•гы башлангыч чорда һ•м со•рак күз•телг•н эпилепсия өян•кл•ре, травмадан со•гы эпилепсия.

POSTTRAUMATIC EPILEPSY

Milyausha Rifhatovna Jarvuhametova,
Enver Ibragimovich Bogdanov

Kazan state medical university of the Russian Ministry of Health, Chair of neurology and rehabilitation, 420012, Kazan, Butlerov Street, 49, mail: jarmuch-2000@mail.ru

Review of literature on post-traumatic epilepsy was presented: etiology and pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment, prophylaxis. Early and late post-traumatic epileptic seizures have been characterized.

Key words: Early and late post-traumatic epileptic seizures, post-traumatic epilepsy.

Эпилепсия как группа синдромов поражает более чем 50 миллионов человек [41] всех возрастных групп и является результатом острого и хронического заболевания головного мозга. Распространенность эпилепсии — около 50 случаев на 100 тысяч человек [28]. К числу важных причин эпилепсии относятся структурные церебральные аномалии, гипоксия [43] и черепно-мозговая травма (ЧМТ) [25, 43]. Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) составляет 5% от всех

случаев эпилепсии и более 20% случаев симптоматических эпилепсий [15]. Следует различать посттравматическую эпилепсию (ПТЭ) и посттравматические приступы [36]. Приступы, возникающие в первые 24 часа после травмы головы, принято обозначать как немедленные [36], в течение первой недели — ранние, возникшие через неделю — поздние [32, 33]. По данным С.А. Ragni et al. (1993), частота ранних посттравматических приступов составляет 3—5%, поздних — 8—9%. Поздние посттравматические приступы характеризуются высокой повторяемостью пароксизмов [20]. Приблизительно от 1/2 до 2/3 людей с посттравматической эпилепсией испытывают первый приступ в течении первых 12 месяцев после травмы головного мозга и более чем 75% — в конце второго года после ЧМТ [39]. Поскольку многие из факторов риска для ПТЭ и ранних посттравматических приступов одни и те же, неизвестно является ли возникновение ранних посттравматических приступов фактором риска для развития ПТЭ [10]. Однако даже независимо от других общих факторов риска при наличии ранних посттравматических приступах было обнаружено увеличение риска развития ПТЭ [40] более чем на 25% [29].

Проведены многочисленные исследования для выявления факторов риска развития ПТЭ — значения возраста и пола. ПТЭ встречается у 10% детей и 16—20% взрослых после тяжелой ЧМТ [37]. Лица старше 65 лет имеют больший риск развития эпилепсии после ЧМТ [23]. Ранние посттравматические приступы наблюдаются чаще в детском возрасте до 5 лет [12]. Заболеваемость ПТЭ выше среди мужчин [44].

Заболеваемость ПТЭ зависит от тяжести ЧМТ: чем тяжелее ЧМТ, тем выше вероятность развития ПТЭ [11]. По некоторым оценкам, по меньшей мере половина людей, получивших тяжелую ЧМТ, имеют ПТЭ [24], по другим данным, риск развития

ПТЭ после тяжелых ЧМТ составляет всего 15—20% [31]. Развитие ПТЭ спустя 30 лет после ЧМТ возможно у 2,1% после легких ЧМТ, у 4,2% после умеренных и у 16,7% после тяжелых ЧМТ [3]. Высокий риск для развития ПТЭ имеют повторные хирургические вмешательства, церебральный отек [2], внутричерепные гематомы [14], интракраниальное кровоизлияние [26], ушиб головного мозга [22], вдавление костных фрагментов [3, 46]. Субдуральные гематомы придают более высокий риск ПТЭ, чем эпидуральные гематомы из-за большего повреждения тканей мозга [2]. Кроме того, риск развития ПТЭ определяется локализацией травматического повреждения головного мозга: при ушибе мозга в одной из лобных долей риск развития ПТЭ составляет 20%, в одной из теменных долей — 19%, в височной доле — 16%, при ушибах в обоих полушариях риск развития ПТЭ — 26% для лобных долей, 66% для теменных и 31% для височных [37].

Факторами риска развития ПТЭ также являются хронический алкоголизм [35], продолжительная посттравматическая амнезия [18], потеря сознания [47], локальный неврологический дефицит [6], контузия головного мозга [21], эпилептический приступ в течение первых 24 часов после ЧМТ [17], кома длительностью более 24 часов [36], эпилептический статус [13].

Генетическая предрасположенность может играть определенную роль в развитии ПТЭ, субъекты с АРОЕ-ε4 аллелями могут быть подвержены более высокому риску ПТЭ [10], НР2-2 аллель гаптоглобина может быть другим генетическим фактором риска [10].

В литературе описано несколько гипотез развития посттравматических приступов. В период между черепно-мозговой травмой и появлением повторяющихся эпилептических приступов в особо уязвимых областях коры, гиппокампа [29] поврежденные клетки головного мозга могут формировать новые синапсы и аксоны, претерпевать апоптоз или некроз [23]. Кроме того, особо уязвимое положение областей коры, гиппокампа может привести к ПТЭ [29]. Кровь, скопившаяся в мозге после травмы может привести к повреждению тканей мозга и тем самым стать причиной эпилепсии [2]. Продукты, которые образуются в результате распада гемоглобина крови могут быть токсичными для тканей мозга [2]. Согласно «железной» гипотезе, ПТЭ возникает в результате повреждения кислородом свободных

радикалов, образований, которые катализируются из железа крови [24]. В экспериментах на крысах показано, что эпилептические приступы могут быть произведены путем инъекции железа в мозг [2]. Железо катализируется образуя гидроксильные радикалы [2], которые повреждают клетки мозга при перекисном окислении липидов в мембранах [47]. ЧМТ может привести к чрезмерному освобождению глутамата и других нейротрансмиттеров [43]. Это чрезмерное освобождение глутамата может вызвать эксайтотоксичность — повреждение клеток мозга через большую активацию рецепторов, которые связывают и реагируют на раздражения нейромедиаторов [2]. Сверхактивация глутаминовых рецепторов приводит к повреждению нейронов, образованию свободных радикалов [2]. Эксайтотоксичность является возможным фактором в развитии ПТЭ [19] и может обусловить формирование хронического эпилептогенного фокуса [2]. Приступы, которые происходят вскоре после ЧМТ могут реорганизовать нейронные сети и вызвать приступы, позднее происходящие постоянно и спонтанно [29]. Гипотеза «разжигания» предполагает, что новые нервные связи образуются в головном мозге и вызывают повышение возбудимости, и эта реорганизация нейронной сети может сделать их более возбудимыми [24]. Нейроны, которые находятся в состоянии чрезмерного возбуждения вследствие травм, могут создать эпилептический очаг в головном мозге, что приводит к судорогам [44]. Увеличение возбудимости нейронов может сопровождаться потерей тормозных нейронов, приводящей к развитию ПТЭ [1]. Ранние приступы, вероятнее всего, отличаются от поздних по патогенезу. Поздние посттравматические приступы являются неспровоцированными, тогда как ранние — результат прямого воздействия на головной мозг [36], острой реакции кортикального поражения головного мозга [22]. Степень гидроцефалии и гипоперфузии в теменной доле выступает значительным риском для развития поздних посттравматических приступов [27]. Локальная тканевая деструкция является важным фактором в предсказании развития поздних посттравматических приступов [25].

Для диагноза ПТЭ должно быть два и более неспровоцированных приступов [14, 42]. Как и при других формах эпилепсии, приступы в ПТЭ могут быть парциальными или генерализованными [9] и часто сочетанными [36]. Каждый

третий пациент с ПТЭ имеет парциальные приступы, которые могут быть простыми и комплексными [34]. При простых парциальных приступах уровень сознания без изменений, тогда как при комплексных — ослаблен [4]. При генерализованных приступах они имеют начало как парциальные и затем распространяются и становятся генерализованными [34]. Большинство ранних посттравматических приступов парциальные, тогда как большинство поздних посттравматических приступов первично или вторично-генерализованные [36]. По данным Vespa P.M. et al. (1999), у 52% пациентов с посттравматической эпилепсией наблюдаются также бессудорожные приступы.

Электроэнцефалографические данные не имеют бесспорной связи с ранним или поздним посттравматическими приступами [7]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является инструментом, используемым для диагностики приступов, но большая часть пациентов с ПТЭ могут не иметь абнормальных «эпилептиформных» изменений на ЭЭГ, свидетельствующих об эпилепсии [44]. Примерно у пятой части пациентов, которые имели нормальные ЭЭГ характеристики, через три месяца после ЧМТ развилась ПТЭ [2]. Однако, несмотря на то что ЭЭГ недостаточно информативна для прогнозирования развития ПТЭ, она может быть полезна для определения локализации эпилептического очага, решения вопроса об отмене противоэпилептических препаратов [2]. МРТ и РКТ данные необходимы для выявления анатомических структурных поражений после травмы головы, однако нейровизуализация часто не дает возможности определить локализацию эпилептического очага [13].

Для постановки диагноза посттравматической эпилепсии должна быть связь приступов с ЧМТ [30], при этом необходимо исключить приступы, обусловленные другими факторами, в том числе дисбалансом жидкости и электролитов, гипоксией, ишемией [14], отменой алкоголя [5]. Таким образом, эти факторы должны быть исключены в качестве причины приступов у людей с ЧМТ до диагностики ПТЭ.

ПТЭ обычно трудно поддается лекарственной терапии [16], и противоэпилептические препараты (ПЭП) полностью предотвращают приступы только у 35% больных с ПТЭ [37]. Для лечения ПТЭ часто используются карбамазепин и

вальпроаты, фенитоин, клоназепам, фенобарбитал и иногда этосуксимед [44]. При рандомизированном контролируемом исследовании была выявлена одинаковая эффективность фенитоина, вальпроата натрия, карбамазепина, фенобарбитала при лечении больных с ПТЭ [2]. Пациентам с ПТЭ, резистентной к лечению, с ПЭП может быть рекомендовано хирургическое лечение [36]. При наличии нескольких эпилептогенных очагов, невозможности их локализовать, неэффективности лекарственной терапии стимуляция блуждающего нерва является еще одним вариантом для лечения ПТЭ [13]. Такие ПЭП, как топирамат, прегабалин, ламотриджин, также показали эффективность в лечении ПТЭ [2].

Прогноз при эпилепсии в связи с травмой хуже, чем при криптогенной эпилепсии [40]. У лиц с ПТЭ меньше продолжительность жизни, чем у людей с ЧМТ [48]. На сегодняшний день невозможно предсказать развитие эпилепсии после ЧМТ [38]. Пациенты после ЧМТ даже спустя десятилетие имеют высокий риск развития приступов сравнительно с общей популяцией [10]. Предупреждение ПТЭ предусматривает предотвращение ЧМТ в целом [2]. В прошлом ПЭП [21], кортикостероиды [8] безуспешно использовались для предупреждения развития ПТЭ. Однако, несмотря на эффективность применения ПЭП для предотвращения ранних эпилептических приступов, при клинических исследованиях не доказано, что профилактическое использование ПЭП препятствует развитию ПТЭ [39]. В настоящее время для профилактики ПТЭ рекомендуют использовать α -токоферол [36].

На сегодняшний день остается актуальным дальнейший поиск новых ПЭП, потенциально влияющих на эпилептогенез при ПТЭ, обладающих нейропротективным и профилактическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel, M.S. The kindling model of epilepsy / M.S. Abel, D.W. Candler / In: Adams R.N., Baker G.B., Baker J.M., Bateson A.N, Boisvert D.P., Boulton A.A. et al. *Neuromethods: Animal Models of Neurological Disease.* — Totowa, N.J.: Humana Press, 1992. — P. 153—155.
2. Agrawal, A. Post-traumatic epilepsy: An overview / A. Agrawal, J. Timothy, L. Pandit, M. Manju // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* — 2006. — Vol. 108 (5). — P. 433—439.

3. *Annegers, J.F.* A population-based study of seizures after traumatic brain injuries / J.F. Annegers, A. Hauser, S.P. Coan, W.A. Rossa // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 388. — P. 20—24.
4. *Ayd, F.J.* *Lexicon of Psychiatry, Neurology and Neurosciences.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams, Wilkins, 2000. — P. 888—890.
5. *Barry, E.* Posttraumatic seizure types vary with the interval after head injury // E. Barry, G.K. Bergey, A.Krumholz et al. // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38. — P. 49—50.
6. *Cohen, M.* Epilepsy in traumatic brain-injured patients (abstracts) / M. Cohen, Z. Grosswasser // *Epilepsia.* — 1991. — Vol. 32. — P.55.
7. *Courjon, J.* A longitudinal electro-clinical study of 80 cases of post-traumatic epilepsy observed from the time of original trauma // *Epilepsia.* — 1970. — Vol.11. — P. 29—36.
8. *Chang, B.S.* Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / B.S. Chang, D.H. Lowenstein // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60 (1). — P.10—16.
9. *Cuccurullo, S.* *Physical Medicine and Rehabilitation Board Review* // Demos Medical Publishing. — 2004. — P. 68—71.
10. *D'Ambrosio, R.* Epilepsy after head injury / R. D'Ambrosio, E. Perucca // *Current Opinion in Neurology.* — 2004. — Vol.17 (6). — P.731—735.
11. *D'Ambrosio, R.* Post-traumatic epilepsy following fluid percussion injury in the rat / R. D'Ambrosio, J.P. Fairbanks, J.S. Fender, D.E. Born, D.L. Doyle, J.W. Miller // *Brain.* — 2004. — Vol. 127. — P. 304—314.
12. *Diaz-Arrastia, R.* Neurophysiologic and neuroradiologic features of intractable epilepsy after traumatic brain injury in adults / R. Diaz-Arrastia, M.A. Agostini, A.B. Frol, et al. // *Archives of Neurology.* — 2000. — Vol.57 (11). — P. 1611—1616.
13. *Firlik, K.* Surgery of post-traumatic epilepsy / K. Firlik, D.D. Spencer In: Dodson W.E., Avanzini G., Shorvon S.D., Fish D.R., Perucca E. *The Treatment of Epilepsy.* — Oxford: Blackwell Science, 2004. — P. 775—778.
14. *Frey, L.C.* Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review // *Epilepsia.* — 2003. — Vol. 44. — P. 11—17.
15. *Friedman H.* *Problem-oriented Medical Diagnosis.* — Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 384.
16. *Garga, N.* Posttraumatic epilepsy: A major problem in desperate need of major advances / N. Garga, D.H. Lowenstein // *Epilepsy Currents.* — 2006. — Vol. 6 (1). — P. 1—5.
17. *The Role of Antiseizure Prophylaxis following Head Injury* / Guidelines for the management of severe Head Injury. Brain Trauma Foundation // *Crit Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 1418—1424.
18. *Guidice, M.A.* Post-traumatic epilepsy following head injury / M.A. Guidice, R.C. Berchou // *Brain Inj.* — 1987. — Vol.1. — P. 61—64.
19. *Gupta, Y.K.* Post traumatic epilepsy: A review of scientific evidence (PDF) / Y.K. Gupta, M. Gupta // *Indian Journal of Physiology and Pharmacology.* — 2006. — Vol. 50 (1). — P. 7—16.
20. *Haltiner, A.M.* Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure / A.M. Haltiner, N.R. Temkin, S.S. Dikmen // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1997. — Vol. 78. — P. 835—840.
21. *Heikinnen, E.* Development of posttraumatic epilepsy / E. Heikinnen, H.S. Ronty, U. Tolonen, J. Pyhtinen // *Stereotact Funct Neurosurg.* — 1990. — Vol. 54-55. — P. 25—33.
22. *Helmut, W.* Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance / W. Helmut, T. Kai, S. Heike, S. Dietmar // *Brain injury.* — 2002. — Vol.16. — P. 323—330.
23. *Herman, S.T.* Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59. — P. 21—26.
24. *Judice, A.* Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy / A. Judice, L. Murri // *Drugs.* — 2000. — Vol. 59 (5). — P. 1091—1019.
25. *Jeffer, E.* Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation / E. Jeffer, B. Tamara, T. Thao, D. X. Cifu Duong, Z. Ross, W. Jerry, H. Richard, B. William // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — March 2003. — Vol. 84. — P. 365—373.
26. *Kollevold, T.* Immediate and early cerebral seizures after head injury: Part III. J. // *Oslo City Hosp.* — 1978. — Vol. 28. — P. 78—86.
27. *Letizia, M.* Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome / M. Letizia, M.C. Federico, A. Elisabetta, C. Riccardo, P. Ilar, M. Francesco // *Brain.* — 2003. — Vol.44 (4). — P. 569—574.
28. *Macdonald, B.K.* The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK / B.K. Macdonald, O.C. Cockerell, J.W. Sander, S.D. Shorvon // *Brain.* — 2000. — Vol. 123 (Pt 4). — P. 665—676.
29. *Mani, J.* Posttraumatic epilepsy / Mani J., Barry E. / In: Wyllie E., Gupta A., Lachhwani D.K. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* — Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. — 2006. — P. 521—524.
30. *Menkes, J.* *Child Neurology* / J. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. — Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. — 2005. — P. 683—684.
31. *Oliveros-Juste, A.* Preventive prophylactic treatment in posttraumatic epilepsy / A. Oliveros-Juste, V. Bertol, A. Oliveros-Cid // *Revista de Neurologia.* — 2002. — Vol. 34 (5). — P. 448—459.
32. *Pagni, C.A.* Posttraumatic epilepsy / C.A. Pagni, G.M. Russo, P. Benna, G. Paglia, M. Naddeo / In: *Spectrum der Neurorehabilitation* — 1993. — P. 71—78.
33. *Pagni, C.A.* Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention / C.A. Pagni, F. Zenga // *Acta Neurochirurgica.* — 2005. — Vol. 93. — P. 27—34.
34. *Parent, J.M.* Treatment of epilepsy in general medical conditions / J.M. Parent, M.J. Aminoff / In: Dodson W.E., Avanzini G., Shorvon S.D., Fish D.R., Perucca E. *The Treatment of Epilepsy.* — Oxford: Blackwell Science, 2004. — P. 244.
35. *Pechadre, J.C.* Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenitoin in severe brain injuries 2 years follow-up / J.C. Pechadre, M. Lauxerois, G. Colnet et al. // *Presse Med.* — 1991. — Vol. 20. — P. 841—845.

36. *Posner, E.* Posttraumatic epilepsy Emedicine.com / E. Posner, N. Lorenzo // Retrieved on 2008. — Vol. 07. — P. 30.

37. *Pitkannen, A.* Animal models of post-traumatic epilepsy / A. Pitkannen, T.K. McIntosh // J. of Neurotrauma. — 2006. — Vol.23 (2). — P. 241—261.

38. *Pitkannen, A.* Epileptogenesis in experimental models / A. Pitkannen, I. Kharatishvili, H. Karhunen et al. // Epilepsia. — 2007. — Vol. 48. — P. 13—20.

39. *Salazar, A.M.* Epilepsy after penetrating head injury: I Clinical correlates / A.M. Salazar, B. Jabbari, S.C. Vance, J. Grafman, D. Amin, J.D. Dillon // Neurology. — 1985. — Vol.35. — P. 1406—1414.

40. *Sander, J.W.* Chapter 12: Adult onset epilepsies, DW Chadwick (PDF). Epilepsy: From Cell to Community — A Practical Guide to Epilepsy / National Society for Epilepsy. — 2007. — P. 127—132.

41. *Scott, R.A. et al.* The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? / Bulletin of the World Health Organization. — 2001. — Vol. 79 (4).

42. *Statler, K.D.* Pediatric posttraumatic seizures: Epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress // Dev. Neurosci. — 2006. — Vol. 28 (4-5). — P. 354—363.

43. *Thom, M.* Neuroepatology of epilepsy. Epilepsy 2003 from synapse to society. A practical guide to epilepsy. — 2003. — P. 21—54.

44. *Tucker, G.J.* Seizures. In: Silver J.M., McAllister T.W., Yudofsky S.C. Textbook of Traumatic Brain Injury. — American Psychiatric Pub., Inc., 2005. — P. 309—321.

45. *Vespa, P.M. et al.* Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 91 — P. 593—600.

46. *Wiederhold, W.C.* Short-term outcomes of skull fracture: a population-based study of survival and neurologic complications / W.C. Wiederhold, L.J. Meiton, J.F. Annegers, J.D. Grabow, E.R. Laws, D.M. Ilstrup // Neurology. — 1989. — Vol. 39. — P. 96—100.

47. *Willmore, L.J.* Post-traumatic epilepsy: Cellular mechanisms and implications for treatment // Epilepsia. — 1990. — Vol. 31. — P. 67—73.

48. *Young B.* Post-traumatic epilepsy. In: Barrow D.L. Complications and Sequelae of Head Injury/ Park Ridge, Ill: American Association of Neurological Surgeons, 1992. — P. 127—132.

Поступила 24.03.10.

