

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЗУ СИМПТОМАТИЧНОЇ СУДИННОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Л.Б. Мар'єнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра неврології (зав. - проф. С.С. Пишук)

Реферат

Мета. Вивчити особливості клініки, діагностики, лікування, перебігу та прогнозу симптоматичної судинної епілепсії у хворих із тривалістю захворювання понад 5 років, а також окреслити особливості патоморфозу судинної епілепсії у порівнянні з хворими із іншою етіологією захворювання

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження (електроенцефалографічне, методи нейровізуалізації, обстеження серцево-судинної системи, оцінка когнітивних функцій) двох груп хворих. У основній групі було 45 хворих на судинну етіологію симптоматичної епілепсії, а у контрольній групі було 44 пацієнти відповідного віку із іншою етіологією захворювання.

Результати й обговорення. Симптоматичну пост-інсультну епілепсію було діагностовано 10 хворим, епілепсію на ґрунті дисциркуляційної енцефалопатії різних стадій - 35 особам. Частота нападів від початку захворювання була меншою у хворих основної групи порівняно із контрольною. Пацієнти обох груп, поряд із простими і/або складними парціальними приступами, мали вторинно генералізовані напади більш ніж у 90% випадків. Епілептиформні електроенцефалографічні паттерни зазначено у 37,8% хворих основної й у 72,7% пацієнтів контрольної групи. Медикаментну ремісію досягнуто на монотерапії у 86,7% пацієнтів із судинною епілепсією. У контрольній групі більша кількість хворих (54,5%) залишалася фармакорезистентною, що вимагало призначення дуотерапії.

Висновки. Симптоматична судинна епілепсія у осіб старшого віку мала непрогредієнтний перебіг від початку захворювання із нечастими епілептиформними порушеннями на електроенцефалографі (позитивний клінічно-електроенцефалографічний патоморфоз судинної епілепсії). Її прогноз був більш сприятливим при застосуванні монотерапії адекватно обраним антиконвульсантом (позитивний терапевтичний патоморфоз), при цьому перевага надавалася препаратам третього покоління. Розвиток судинної епілепсії на тлі дисциркуляційної енцефалопатії не залежав від клінічної стадії останньої. Існуюча недооцінка можливості виникнення епілепсії у похилому віці пов'язана із віко-залежним патоморфозом захворювання, який відбувся за останні роки у зв'язку із постарінням населення.

Ключові слова: симптоматична судинна епілепсія, дисциркуляторна енцефалопатія, прогноз, патоморфоз

Abstract

PATHOMORPHOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF SYMPTOMATIC
VASCULAR EPILEPSY

L.B. MAR'YENKO

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To examine the clinical picture, diagnosis, treatment, course, and prognosis of symptomatic vascular epilepsy in patients with disease duration of greater than 5 years and to compare the pathomorphological features of vascular and nonvascular epilepsies.

Methods. Comprehensive examination (including EEG, neuroimaging, examination of the cardiovascular system, assessment of cognitive function) of two groups of patients with epilepsy was conducted. The main group consisted of 45 patients with symptomatic epilepsy of vascular etiology, whereas the other age-matched group had 44 patients with symptomatic epilepsy of other etiologies.

Results. Symptomatic post-stroke epilepsy was diagnosed in 10 patients, and epilepsy due to circulatory encephalopathy of different stages was observed in 35 persons. The frequency of seizures at onset was lower in vascular epilepsy than in non-vascular epilepsy patients. Patients in both groups, in addition to simple and/or complex partial seizures, had seizures with secondary generalization in more than 90% of cases. Epileptiform EEG patterns were found in 37.8% of vascular epilepsy patients and in 72.7% of non-vascular epilepsy patients. Pharmacological remission was achieved predominantly with monotherapy in 86.7% of patients with vascular epilepsy. In the non-vascular epilepsy group, most patients (54.5%) remained drug-resistant, requiring treatment with dual therapy.

Conclusions. Symptomatic vascular epilepsy in the elderly had a non-progressive course from the onset of disease, with infrequent EEG epileptiform patterns (positive clinical and electroencephalographic pathomorphology of vascular epilepsy). Its prognosis was more favourable with appropriately selected anticonvulsant monotherapy (positive therapeutic pathomorphology), primarily 3rd-generation drugs. The development of vascular epilepsy due to vascular encephalopathy was independent of its clinical stage. The underestimation of the possibility of epilepsy onset in the elderly is associated with the age-related changes in the pathomorphology of the disease that have taken place in recent years due to population aging.

Keywords: symptomatic vascular epilepsy, prognosis, vascular encephalopathy, pathomorphology

Вступ

У зв'язку із глобальним процесом старіння населення, збільшенням тривалості життя загально-визнаним став факт появи другого піку захворюваності на епілепсію (Е) у похилому віці, що свідчить про віко-залежний патоморфоз захворювання. Так, за даними Карлова В.А. (2010) [6], серед осіб віком понад 65 років розповсюдженість Е в 2-3 рази вища, ніж серед молодих лю-

дей. Вважається, що гострі та хронічні розлади мозкового кровообігу є найбільш вагомими чинниками розвитку Е у старших вікових групах, а частка симптоматичної судинної епілепсії (ССЕ) у загальній структурі захворювання становить, за різними джерелами, від 4 до 43% [4, 12]. Наприклад, у дослідженні Miskov S. et al. (2005) [9] встановлено, що хронічна ішемія мозку приводить до виникнення ССЕ у 40-68% усіх випадків Е старшого віку. У Європі загальна частота ССЕ серед інших етіологій захворювання становить 14-21%, із них після ішемічного інсульту Е розвивається у 16-18% випадків, а після геморагічного - у 3-4% [5]. Ризик виникнення Е у хворих протягом першого року після інсульту зростає у 23 рази порівняно з особами, що не мали церебральної катастрофи [13]. Епілепсія із пізнім дебютом створює труднощі у диференційній діагностиці із серцево-судинними пароксизмами, транзиторними ішемічними атаками, синкопами, транзиторною глобальною амнезією тощо [15]. Лікування ССЕ також потребує особливих підходів, оскільки воно буває ускладнене віко-залежними змінами фармакокінетики, супровідною патологією, інтерацією багатьох ліків, можливими побічними діями протиепілептичних препаратів (ПЕП) [7]. Зокрема, в останніх публікаціях не рекомендується призначати особам похилого віку карбамазепін та інші індуктори печінкових ферментів через їх взаємодію із антикоагулянтами, вплив на розвиток остеопорозу та поглиблення атеросклеротичних змін в судинах [3].

Багатьма авторами підкреслюється відносно сприятливий прогноз ССЕ [2, 6], хоча вичерпного пояснення цьому факту, навіть із використанням тваринних моделей [16], ще не знайдено. Клінічно-діагностичні особливості ССЕ, віддалені результати її лікування недостатньо висвітлено у літературі й за багатьма позиціями суперечливі, що й спонукало нас до вивчення цієї проблеми.

Метою дослідження було вивчення особливостей клініки, діагностики, лікування, перебігу та прогнозу ССЕ у хворих із тривалістю захворювання понад 5 років, а також окреслення особливостей патоморфозу ССЕ у порівнянні із хворими на Е іншої етіології.

Матеріал і методи

Серед 404 хворих на Е, які знаходилися під на-

шим постійним тривалим спостереженням у Львівському обласному протиепілептичному центрі протягом 5-26 років (в середньому $8,5 \pm 3,0$), було виділено основну групу пацієнтів із ССЕ, яка складалась із 45 осіб (чоловіків - 31, жінок - 14) віком від 20 до 79 років (в середньому - $64,1$). У контрольну групу увійшли 44 пацієнти (чоловіків - 28, жінок - 16) із іншою етіологією Е та середнім віком 53,2 роки. Усім пацієнтам протягом періоду спостереження неодноразово проводили стандартне комплексне обстеження: загально-соматичне, клінічно-неврологічне, електроенцефалографічне (ЕЕГ) та нейровізуалізаційне (КТ/МРТ). У хворих із церебро-васкулярною патологією обов'язковими додатковими методами дослідження були ультразвукове обстеження судин голови і шиї, ЕКГ, ЕхоКГ та консультації кардіолога і судинного хірурга. Для з'ясування ступеню можливого когнітивного дефіциту використовували коротку шкалу оцінки психічного стану (Mini-mental State Examination - MMSE).

Статистичний аналіз проводили з допомогою програми Statistica 6.0. Для визначення ступеню та характеру відмінностей та зв'язку між параметрами дослідження використовували статистичний метод групування та порівняльний аналіз (t-критерій Стьюдента).

Результати й обговорення

В обох групах хворих не було виявлено спадкової схильності за Е, що є характерним для осіб із пізнім дебютом захворювання [6].

Після перенесених гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) ССЕ розвинулася у 10 (22,2%) хворих (3 жінки і 7 чоловіків): у 9 - після ішемічного інсульту і тільки у одного пацієнта після субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу. У двох осіб ішемічний інсульт розвинувся на ґрунті ревматичної вади серця, у решти - на тлі атеросклеротичного ураження судин і артеріальної гіпертензії (АГ). Зазначимо, що всі судинні катастрофи відбулися у каротидному басейні. У 35 (77,8%) пацієнтів (11 жінок і 24 чоловіки) діагностовано хронічні церебро-васкулярні розлади, які ми визначали як дисциркуляційну енцефалопатію (ДЕ) [8]. Причини ДЕ були різними: у хворих молодшого віку вона виникала при вроджених аномаліях магістральних судин голови та шиї і ревматичних вадах серця, у старших па-

цієнтів - на ґрунті церебрального атеросклерозу, АГ, серцево-судинної патології, або їх поєднання. Найчастіше серед причин виникнення ДЕ було зазначено АГ (27 осіб - 60,0% хворих), стенозуючі атеросклеротичні ураження сонних артерій (17 - 37,8%), у тому числі стани після операційних втручань на них (5 - 11,1%). Свій внесок у розвиток ДЕ також зробили численні серцево-судинні захворювання: хронічна ішемічна хвороба серця (24 хворих - 53,3%), різні види аритмій (8 - 17,8%), перенесений інфаркт міокарду (5 - 11,1%), оперовані ревматичні і неревматичні вади серця (3 - 6,7%), стани після аорто-коронарного шунтування (1-2,2%), після операції з приводу розшаровуючої аневризми аорти (1 - 2,2%), імплантації кардіостимулятора (1 - 2,2%). Серед хворих було двоє учасників ліквідації аварії на ЧАЕС та одна пацієнтка із цукровим діабетом.

У контрольній групі було 22 хворих з криптогенною Е, 19 - із симптоматичною після-травматичною Е, по одному пацієнту - із хворобою Альцгеймера, алкогольною Е та з наслідками видалення астроцитом головного мозку.

Частота нападів у хворих із ССЕ на початку захворювання була різною - від 3-5 на місяць до 1-2 на рік, але більшість пацієнтів (27-60,0%) мали рідкі напади (1 на 2-6 місяців). У контрольній групі у більшій кількості хворих (56,8%), вірогідно частіше ($t=3,93$, $p<0,001$) відмічали часті приступи (декілька на місяць). У всіх 10 осіб після перенесених ГПМК зазначено вторинно генералізовані судомні напади (ВГСН), у трьох хворих вони поєднувалися із простими вогнищевими моторними приступами. При ДЕ у 18 пацієнтів (51,4%) теж виникали виключно ВГСН, при цьому на фокальний початок нападу могли вказати хворі або їх родичі тільки у третині випадків. У 13 осіб поєднувалися складні вогнищеві напади (СВН) з ВГСН (37,2%) і тільки у 4 хворих (11,4%) виникали виключно прості вогнищеві приступи або СВН. Отже, серед всіх пацієнтів із ССЕ у значній більшості із них (91,1%) епілептичні напади супроводжувалися вторинною генералізацією із тоніко-клонічними або тонічними судомами, що не викликало діагностичних труднощів на первинному етапі допомоги таким пацієнтам і вони скеровувалися у наш центр. У хворих із феноменологічно різноманітними СВН або простими парціальними напа-

дами із сенсорними, вегетативними або психічними симптомами, які могли нагадувати транзиторні ішемічні атаки, або проходити під маскою серцево-судинної патології, лікарям, ймовірно, далеко не відразу вдавалося встановити правильний діагноз і скерувати хворого у спеціалізований медичний заклад. Це підтверджується і тим фактом, що у нашому довготривалому дослідженні хворих похилого віку (понад 60 років) було у чотири рази менше, ніж пацієнтів, які захворіли у дитячому й підлітковому віці (10,1% проти 45,3%). У хворих основної та контрольної груп статистично вірогідної різниці у типах епілептичних нападів не виявлено, що ще раз підтверджує тезу про можливість незадовільної діагностики парціальних епілептичних нападів у старших вікових групах.

Виникнення епілепсії на ґрунті ДЕ вважається ознакою її третьої стадії [1], ядром якої є когнітивні порушення, а також інші сформовані неврологічні синдроми (вестибуло-атактичний, пірамідний, псевдобульбарний, аміостатичний). При ССЕ було діагностовано деменцію у 9 пацієнтів (20,0%), рівень якої був не нижчим 22 балів за шкалою MMSE, при цьому усі хворі були із наслідками перенесених ГПМК. Легкі когнітивні порушення (не менше 28 балів) виявлено у 16 осіб (35,6%), помірні (25-27 балів) - у 9 (20,0%), у 11 осіб (24,4%) не відмічено когнітивного дефіциту. Сформований пірамідний синдром із руховими розладами різного ступеню важкості зазначено у 8 осіб, по одному хворому було із вестибуло-атактичним і аміостатичним синдромом. У всіх пацієнтів зі ССЕ було виявлено ознаки судинного ураження головного мозку за вислідами КТ (9 осіб), МРТ (35 хворих) і ОФЕКТ (1 пацієнт): атрофічні зміни мозку (особливо лобної частки) із ознаками внутрішньої і зовнішньої гідроцефалії, лейкоареоз, лакунарні стани (які клінічно були "німими"), множинні гліотичні вогнища. У пацієнтів після перенесених ГПМК зазначено кистовидні утвори, вогнища гліозу у відповідних ділянках мозку.

ЕЕГ у всіх хворих із ССЕ характеризувалася фокальною патологією на тлі помірних або значних дифузних змін електроактивності головного мозку у вигляді відсутності зональних відмінностей, дезорганізації фонової ритміки, зниження реакції активації кори, або наростаючого

сповільнення альфа-ритму, особливо при наростанні когнітивних розладів). Для 28 пацієнтів (62,2%) характерними були асиметричне періодичне локальне сповільнення до тета і дельта-ритму, або поява спалахів асиметричного загостреного бета-ритму переважно у лобно-передньоскроневих ділянках головного мозку. Локалізація цих порушень у 71,4% випадків корелювала із даними МРТ. У 17 хворих (37,8%), часто тільки при повторних записах, були виявлені епілептиформні розлади (переважно у передніх відділах мозку одно- або двобічно) у вигляді спайків невисокої амплітуди (які навіть вважаються нормальними паттернами для осіб старшого віку [10]), гострих хвиль і комплексів "гостра-повільна хвиля", які у процесі лікування значною мірою редукували. Персистенція цих паттернів могла слугувати предиктором відновлення або почастішання існуючих нападів і потребувала корекції дози ПЕП. Ознаки вторинної білатеральної синхронізації епілептиформних порушень було виявлено у поодиноких випадках. Отже, у пацієнтів із ССЕ рідко (37,8%) реєстрували епілептиформні порушення на ЕЕГ, що відповідає джерелам літератури [2, 14]) на відміну від хворих контрольної групи, у яких такі розлади були присутніми частіше (72,7%), особливо у осіб із криптогенною Е.

Клінічним критеріям ДЕ першої стадії відповідали 5 (11,1%) хворих основної групи, ознаки ДЕ третьої стадії визначено у 13 (28,9%) хворих, а для більшої кількості пацієнтів (27 - 60,0%) були характерними ознаки другої стадії ДЕ. Це дає нам підстави вважати, що ССЕ може виникати на тлі ДЕ не тільки третьої, але й другої, й навіть першої стадії хронічної ішемії мозку. Тому, на нашу думку, виникнення ССЕ не залежить від стадії ДЕ, а пов'язано з певними, до кінця не з'ясованими, механізмами формування епілептогенного вогнища при судинній патології.

Незважаючи на серйозність основної і супровідної патології та поважний вік, хворі із ССЕ, після періоду підбору відповідного ПЕП із мінімальними або відсутніми побічними діями, добре сприйняли призначення монотерапії. Вживання одного препарату було ефективним із повним контролем нападів у більшості осіб (39 - 86,7%), зменшення нападів більше, ніж на 50% відбулося ще у 6 хворих (13,3%), тобто, пацієнтів

із відсутністю ефекту від лікування не було, що свідчить про позитивний терапевтичний патоморфоз ССЕ порівняно із контрольною групою ($t=-6,28$, $p<0,01$). Зазначимо, що в основній групі частіше використовували ПЕП нового покоління - ламотриджин і топірамаат ($t=-2,79$, $p<0,01$), які мали кращу сприйнятливості й вважаються препаратами вибору для осіб похилого віку [11]. Добові дози цих препаратів були меншими, ніж рекомендовані середньотерапевтичні: ламотриджину - 100-150 мг, топірамаату - 100-125 мг. При використанні традиційних препаратів (карбамазепіну і вальпроатів) їх ефективні середні добові дози, зазвичай, не перевищували 600 мг і тому побічні явища були рідкими. Позитивний результат лікування можна пояснити зниженням збудливості кори старіючого, інволюційного мозку, у якому проходять нейродегенераційні, нейропластичні зміни. Додаткові судинні порушення, включаючись у цей процес, можуть приводити, внаслідок недостатності системи антиепілептичного захисту [6], до формування епілептогенного вогнища, яке у більшості випадків навіть не виявляється "класичними" епілептиформними ЕЕГ паттернами, але швидко реагує на дію невеликих доз антиконвульсантів, ймовірно, внаслідок зниженої продукції збуджуючих амінокислот, вичерпаного ресурсу генетичних чинників для розвитку Е у старших осіб.

У хворих контрольної групи вірогідно частіше ($t=-4,52$, $p<0,01$) спостерігали фармакорезистентність (24 хворих - 54,5%), яка часто вимагала призначення дуотерапії ($t=3,59$, $p<0,01$) як традиційними препаратами (карбамазепіном і вальпроатами), так й поєднанням традиційних ПЕП із ліками третього покоління (ламотриджином, топірамаатом, леветірацетамом) у більших дозах, ніж у пацієнтів із ССЕ.

Висновки

1. Симптоматична судинна епілепсія у осіб старшого віку мала непрогредієнтний перебіг від початку захворювання із рідкими нападами і нечастими епілептиформними порушеннями на ЕЕГ (позитивний клінічно-електроенцефалографічний патоморфоз судинної епілепсії).
2. Порівняно із епілепсією іншої етіології, прогноз при судинній епілепсії був більш сприятливим при застосуванні монотерапії адекватно обраним

ПЕП (позитивний терапевтичний патоморфоз симптоматичної епілепсії судинної етіології).

3. Розвиток судинної епілепсії на тлі ДЕ не залежав від клінічної стадії останньої.

4. Для лікування симптоматичної судинної епілепсії перевагу потрібно надавати монотерапії антиконвульсантами нового, третього покоління із кращим профілем ефективності і сприйнятливості, що особливо важливо для осіб старшого віку, які приймають також інші ліки у зв'язку із віковою поліморбідністю.

5. Відсутність другого піку захворюваності на епілепсію у нашому дослідженні може свідчити про недооцінку можливості її виникнення у похилому віці внаслідок віко-залежного патоморфозу захворювання, що відбувся за останні роки у зв'язку із старінням населення.

Література

1. Astapenko A.V. Dyscirculatory encephalopathy and neuroprotection: new possibilities of treatment. *Medical News* 2011; 6: 29-33. Russian (Астапенко А.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и нейропротекция: новые возможности лечения. *Медицинские новости* 2011; 6: 29-33).
2. Brodie MJ, Stephen LJ: Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2007, 81, 253-263
3. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, Chen SD, Tan TY, Huang CR, Chan SH: Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012, 53(1), 120-128.
4. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Everset S: Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure* 2013, 22, 4, 275-282.
5. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M: The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*, 2005, 12, 245-253.
6. Karlov V.A Epilepsy in children and adult females and males:

Manual for the physician / V.A. Karlov. - Moscow: Meditsina Publishers, 2010. -720 p. Russian (Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей / В.А. Карлов.- М: ОАО "Издательство "Медицина", 2010. - 720 с.).

7. Litovchenko T.A. Treatment of epilepsy in elderly patients with concomitant somatic diseases. *International Neurological Journal* 2005; 4(4) : 95-98. Russian (Литовченко Т.А. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией. *Міжнародний неврологічний журнал* 2005; 4(4) : 95-98).
8. Mischenko T.S. Dyscirculatory encephalopathy: an obsolete term or a clinical actuality? *International Neurological Journal* 2013; 2(56) : 134-138. Russian (Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? *Міжнародний неврологічний журнал* 2013(56) : 134-138.).
9. Miskov S, Bedekovi? MR, Mikula I, Demarin V: Etiology and treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Med Croatica* 2005, 59(1), 63-67.
10. Mushtaq R, Van Cott AC: Benign EEG variants. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2005, 45(2),88-101.
11. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N: Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006, 67, S3-S9.
12. Rumbach L: Seizures, epilepsy and vascular disorders. *Epileptic Disorders* 2006, 8(S1), S59-61
13. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B: Association of epilepsy and comorbid condition. *Future Neurol*, 2009, 4(5), 663-668.
14. Sinha S, Satishchandra P, Kalband BR, Thennarasu K: EEG observations in elderly with new onset seizures: from developing country perspective. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(4), 388-393.
15. Shnayder N.A., Prokopenko S.V., Chatskaya A.V. et al. Post-stroke epilepsy. *International Neurological Journal* 2007; 4: 10-15. Russian (Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Чацкая А.В. и соавт. Постинсультная эпилепсия. *Міжнародний неврологічний журнал* 2007; 4 : 10-15).
16. Verellen RM, Cavazos JE: Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly. *Aging and Disease* 2011, 2, 4, 278-285.