

Л.В. Липатова<sup>1</sup>, А.В. Василенко<sup>1</sup>, С.В. Лобзин<sup>2</sup>, Д.Е. Дыскин<sup>2</sup>, А.А. Станжевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Однократный неспровоцированный генерализованный судорожный эпилептический припадок: результаты обследования и 5-летнего катамнестического наблюдения 47 пациентов

Выбор тактики ведения больных с однократным неспровоцированным генерализованным судорожным эпилептическим припадком (ОГСЭП) является достаточно сложной задачей ввиду отсутствия единых подходов к трактовке этого эпизода.

**Цель исследования** – изучение клиничко-электроэнцефалографических (ЭЭГ), нейровизуализационных (магнитно-резонансная – МРТ – и позитронно-эмиссионная – ПЭТ – томография) и морфоцитохимических особенностей клеток периферической крови (ПК) у больных с ОГСЭП.

**Пациенты и методы.** В 1-ю группу было включено 47 пациентов с ОГСЭП. В группу сравнения вошло 50 больных с различными формами локально обусловленной симптоматической и/или криптогенной эпилепсии (ЛОЭ). Всем больным проведено комплексное клиническое обследование, включая ЭЭГ, МРТ, а также морфоцитохимическое исследование клеток ПК.

Кроме того, 34 (72%) больным с ОГСЭП и 41 (82%) с ЛОЭ выполнена ПЭТ.

**Результаты и обсуждение.** В статье показаны возможности комплексной диагностики с использованием современных высокоинформативных методов обследования (ПЭТ, цитоморфологическое исследование клеток ПК), позволяющих выявить предикторы высокого риска развития повторного судорожного эпизода. Полученные результаты могут быть полезны для определения лечебной тактики у пациентов с ОГСЭП и своевременного назначения антиэпилептической терапии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, однократный неспровоцированный припадок, противоэпилептическая терапия.

**Контакты:** Людмила Валентиновна Липатова [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

### *A single unprovoked generalized seizure: Results of examination and 5-year follow-up in 47 patients*

*L.V. Lipatova<sup>1</sup>, A.V. Vasilenko<sup>1</sup>, S.V. Lobzin<sup>2</sup>, D.E. Dyskin<sup>2</sup>, A.A. Stanzhevsky<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

**Background.** To choose tactics for patients with a single unprovoked generalized convulsive seizure (SUGCS) is a quite a challenge due to the lack of common approaches to interpreting this episode.

**Objective:** to study the clinical, electroencephalographic (EEG), neuroimaging (magnetic resonance imaging (MRI) – positron emission tomography (PET)) and morphocytochemical features of peripheral blood cells (PBC) in patients with SUGCS.

**Patients and methods.** Group 1 included 47 patients with SUGCS. A comparison group comprised 50 patients with different forms of locally induced symptomatic and/or cryptogenic epilepsy (LIE). All the patients underwent complex clinical examination including EEG, MRI, and PBC morphocytochemical study, which could reveal predictors for a high risk of recurrent convulsive seizure. In addition, PET was performed in 34 (72%) patients with SUGCS and 41 (82%) patients with LIE.

**Results and conclusion.** The paper shows the possibilities of complex diagnosis using highly informative studies (PET, PBC cytomorphological examination) that allows identification of predictors of a high risk for a recurrent convulsive seizure. The findings may be useful in defining the treatment policy in patients with SUGCS and in timely using antiepileptic therapy.

**Key words:** epilepsy, single unprovoked generalized convulsive seizure, antiepileptic therapy.

**Contact:** Lyudmila Valentinovna Lipatova [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

Проблема однократного неспровоцированного генерализованного судорожного эпилептического припадка (ОГСЭП) до сих пор остается нерешенной в виду трудности диагностики этого события как эпилептического и неоднозначных подходов к необходимости назначения специфической антиэпилептической терапии, что делает категорию па-

циентов с ОГСЭП особенно уязвимой [1]. ОГСЭП нередко является дебютом эпилепсии, тем не менее он может оставаться единственным припадком в течение жизни в 10% случаев. Несмотря на это, даже наличие одного приступа, возникшего при свидетелях, может привести к целому ряду нежелательных для пациента социальных последствий, вклю-

чающих потерю работы, лишение водительских прав и др. В специальном сообщении Международной лиги по борьбе с эпилепсией выделена отдельная группа синдромов «Единый приступ или изолированная серия приступов» («Single seizures or isolated clusters of seizures») [2, 3]. Об актуальности этой проблемы свидетельствует существование специальной рабочей группы по изучению первого эпилептического приступа при Международной лиге по борьбе с эпилепсией.

Вероятность повторения приступа в течение 3 мес составляет 32%, 6 мес – 53%, 1 года – 68%. По данным ряда авторов, если приступ не повторяется на протяжении 2 лет с момента возникновения ОГСЭП, вероятность его развития в дальнейшем составляет 24% (95% ДИ 19–29) [4–17]. В результате метаанализа ряда клинических исследований, проведенного А.Т. Berg и соавт. [7], было установлено, что среднее значение риска возобновления приступов в течение 2 лет равно 42%. Риск развития повторного приступа после ОГСЭП, который рассматривается как «вероятно идиопатический», составляет 10% в течение 1 года (95% ДИ 2–18); 12% – в первые 2 года (95% ДИ 3–21) [17–21]. E. Beghi и соавт. [6] сообщают, что число больных, у которых приступы возникли в течение 2-летнего периода, достигает 25–52% (в среднем – 38%). Риск возникновения приступа в последующие 3, 4 и 5 лет после ОГСЭП равен 8, 5 и 4% соответственно.

Исследовательская группа First Seizure Trial Group (FIRST Group) установила, что кумулятивный риск повторения приступа в течение 24 мес составляет 25%, причем для группы больных, не получавших антиэпилептические препараты (АЭП), он равен 51%, что в 2,8 раза (95% ДИ 1,9–4,2) превышает аналогичный показатель у больных, принимающих АЭП [22]. По другим данным, риск повторения приступа у пациентов, которым назначено лечение АЭП, составляет 33,1–49% [23–25].

К сожалению, в настоящее время однозначных клинико-диагностических и лечебных рекомендаций при ОГСЭП не разработано.

**Цель** настоящего исследования – изучение клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных (магнитно-резонансная томография – МРТ, позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ) и морфоцитохимических особенностей (количественное определение активности цитохимических компонентов в лейкоцитах крови по методу Karlow, 1955) у больных, перенесших ОГСЭП, а также их наблюдение в течение 5 лет.

**Пациенты и методы.** 1-ю группу составили 47 пациентов с ОГСЭП. Критериями ОГСЭП были следующие: возникновение приступа вне связи с актуальной церебральной патологией, а также с острой и/или хронической энцефалопатией токсического или дисметаболического генеза и отсутствие повторного приступа в течение последующих 3 лет.

Во 2-ю группу (группа сравнения) включили 50 больных с различными формами локально обусловленной симптоматической и/или криптогенной эпилепсии (ЛОЭ), имеющих в анамнезе повторные неспровоцированные эпилептические приступы при давности заболевания более 3 лет, у которых диагноз был установлен или подтвержден на основании стандартного диагностического протокола.

Всем больным проведено комплексное клиническое, электроэнцефалографическое (ЭЭГ), нейровизуализационное (МРТ) и морфоцитохимическое обследование.

Кроме того, 34 (72%) больным с ОГСЭП и 41 (82%) с ЛОЭ выполнена ПЭТ.

Клиническое обследование пациентов с ОГСЭП включало детальное изучение данных анамнеза с выявлением возможных этиологических факторов развития ОГСЭП (наследственных, приобретенных), определение типа эпилептического приступа и оценку неврологического статуса.

**Результаты и обсуждение.** Факторы риска развития ОГСЭП выявлены у 23 (48,9%) из 47 обследованных с ОГСЭП: у 12 (25,5%) пациентов установлено наличие в анамнезе перинатальной патологии, у 4 (8,5%) – фебрильных судорог в детстве, у 3 (6,4%) – наследственной отягощенности в виде наличия эпилепсии у одного из родителей или ближайших родственников. Данные показатели были сопоставимы с результатами у больных с ЛОЭ. К другим преморбидным факторам у лиц с ОГСЭП можно отнести наличие очагов хронической инфекции (19,1%) и других соматических заболеваний (10,6%), а у больных с ЛОЭ – наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы (27,8%), сосудистых заболеваний головного мозга – острых (19,4%) и хронических (20,0%) нарушений церебральной гемодинамики и последствий нейроинойфекции (5,0%).

При МРТ головного мозга у 65% пациентов с ОГСЭП выявлены различные структурно-морфологические изменения: медиальный височный склероз, аномалии строения гиппокампов, асимметричное расширение височных рогов боковых желудочков, расширение щелей субарахноидального пространства, краниовертебральные аномалии. Практически у всех больных с ЛОЭ обнаружены структурно-морфологические изменения головного мозга: асимметричное расширение височного рога боковых желудочков (25%), кистозная трансформация шишковидной железы (12%), билатеральное уменьшение обоих гиппокампов (9%), глиозные, атрофические и кистозные изменения одного из гиппокампов (62%), а также различные варианты строения гиппокампов – инверсия, округлая форма и пр.

При ПЭТ головного мозга с радионуклидной глюкозой очаговый гипометаболизм различной локализации определялся у 61,8% больных с ОГСЭП и 90,2% с ЛОЭ (см. таблицу). У 47,1% пациентов 1-й группы и у 46,3% 2-й группы выявлен достоверный очаговый гипометаболизм радионуклидной глюкозы в медиобазальных отделах височной доли, сохранившийся, по данным повторных исследований, в течение 3 лет.

Наличие у больных изменения метаболизма глюкозы достоверно коррелировало с изменением морфоцитохимических показателей нейтрофильных гранулоцитов периферической крови (ПК). Патологические гематологические нарушения выявлены у 93,6% обследованных с ОГСЭП и 97% с ЛОЭ. Они были представлены гиперсегментацией ядер (до 7–8 сегментов), набуханием кариоплазмы, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, повышенным содержанием хроматина в целом с увеличением толщины отдельных хроматиновых нитей, вакуолизацией цитоплазмы и наличием выраженной токсигенной зернистости.

Таким образом, выявленные морфоцитохимические изменения определяются у абсолютного большинства больных с ОГСЭП и ЛОЭ. Однако динамика выраженности морфоцитохимических изменений нейтрофильных гранулоцитов ПК в зависимости от времени, прошедшего после разви-

Результаты ПЭТ у больных с ОГСЭП и ЛОЭ

| Локализация гипометаболизма глюкозы при ПЭТ | ОГСЭП     | ЛОЭ       |
|---|-----------|-----------|
| Медиобазальные отделы                       | 16 (47,1) | 19 (46,3) |
| Неокортикальные отделы                      | 5 (14,7)  | 13 (31,7) |
| Стволовые отделы                            | —         | 5 (12,2)  |
| Не выявлено                                 | 13 (38,2) | 4 (9,8)   |
| Итого                                       | 34 (100)  | 41 (100)  |

Примечание. В скобках – процент больных.

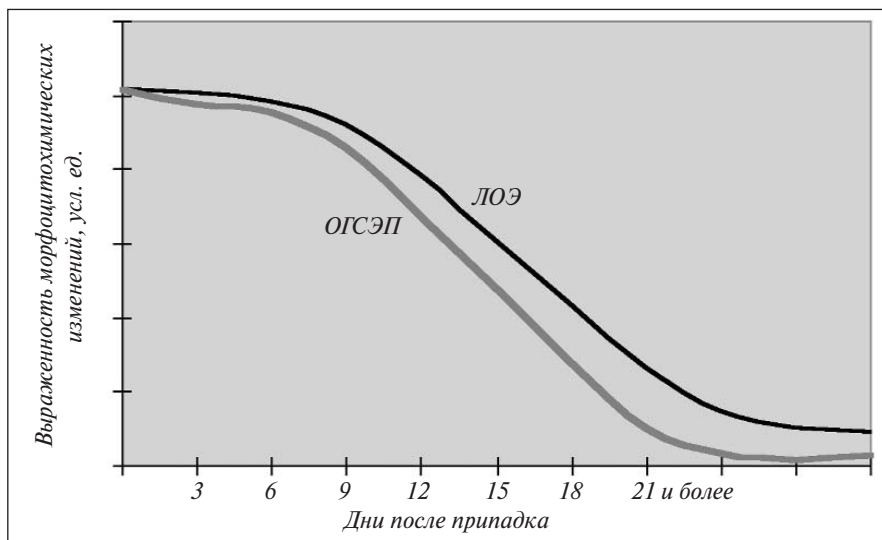
тия последнего эпилептического припадка, при ОГСЭП и при ЛОЭ различается (см. рисунок).

Как видно на графике, совокупность перечисленных морфоцитохимических изменений появляется после эпилептического припадка уже спустя 4–5 ч, достигает максимальных значений к концу 1-х суток и сохраняется в неизменном виде в течение 3–4 нед.

Выраженность указанных изменений уменьшалась в постприпадочном периоде, а к 21-му дню после ОГСЭП морфоцитохимические изменения регрессировали, становились минимальными или вообще отсутствовали, тогда как при ЛОЭ (особенно при частых припадках) обнаруженные изменения характеризовались большей стойкостью и менее выраженным регрессом. По данным видео-ЭЭГ-мониторирования, локальная эпилептиформная активность при ОГСЭП отмечалась только в 38,3% случаев.

Повторный эпилептический припадок, по данным 5-летнего казначественного наблюдения, зарегистрирован в 19,1% случаев, при этом у больных с рецидивом припадка сохранялись стойкие специфические МРТ-, ПЭТ- и морфоцитохимические изменения. Учитывая полученные данные, представляется целесообразным назначение АЭП пациентам с высоким риском развития повторного припадка.

Выбор конкретного АЭП зависит от типа припадка и/или установленной формы эпилепсии [26]. При неидентифицированных припадках предпочтение отдается АЭП с широким спектром терапевтического действия, низким риском развития синдрома гиперчувствительности к антиконвульсантам и аггравации приступов – вальпроатам, леветирацетаму, топирамату [27, 28]. Вальпроевая кислота и ее соли (конвулекс, депакин, конвульсофин) хорошо зарекомендовали себя при лечении практически всех видов эпилептических припадков. В ряде исследований показано, что существует прямая зависимость суммарной эффективности противоэпилептической терапии по мере увеличения доли применяемых вальпроатов [29]. При выборе препарата вальпроевой кислоты (ПВК) следует учитывать, что конвулекс (таблетки пролонгированного действия) содержит 100% вальпроата натрия, а депакин (таблетки пролонгированного действия) на 1/3 состоит из вальпроевой кислоты и на 2/3 – из ее натриевой соли. Особенности распределения ПВК заключаются в том, что при попадании в кислую среду желудка в первую очередь высвобождается вальпроевая кислота, а затем, в тонком кишечнике, по мере изменения рН (от кислот к щелочной среде) медленно высвобождается вальпроат натрия. Эти особенности могут обусловить различную индивидуальную переносимость ПВК, что следует учитывать при выборе



Динамика морфоцитохимических изменений нейтрофильных гранулоцитов ПК при ОГСЭП и ЛОЭ

АЭП. Лекарственные формы ПВК с медленным высвобождением активного вещества (конвулекс, депакин) обеспечивают стабильную концентрацию препарата в плазме крови, хорошую переносимость и высокую эффективность.

Кроме того, ПВК оказывают тимолептическое действие, что является немаловажным аргументом при назначении этих АЭП больным с ОГСЭП, у которых часто развиваются тревожно-фобические и тревожно-депрессивные расстройства как реакция на болезнь. Если же эти аффективные нарушения достигают выраженной степени, сопровождаются клиническими симптомами страха, возбуждения, тревоги, нарушением сна, угнетенным настроением, навязчивыми состояниями, то уместно назначение транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков. Для достижения анксиолитического или слабого седативного действия нами используется нейролептик соннапакс (тиоридазина гидрохлорид) в невысоких дозах (10–75 мг/сут) в режиме импульс-терапии (1–2 мес).

Таким образом, совокупность специфических МРТ-, ПЭТ- и морфоцитохимических изменений у пациентов с ОГСЭП может использоваться в качестве дополнительного критерия диагностики, позволяющего выявить предикторы высокого риска возникновения повторных эпилептических припадков. Полученные результаты могут быть полезны для определения лечебной тактики и своевременного назначения АЭП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин С.В., Одинак М.М., Дыскин Д.Е. и др. Однократный неспровоцированный генерализованный судорожный эпилептический припадок: результаты пятилетнего катамнеза. Материалы X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». Рос нейрохир журн (спец вып) 2011;III:403.
2. Engel J.A. proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):1–8 Final report; 3 April 2005.
3. Engel J. ILAE commission report A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Jr J Epilepsia* 2001;42(6):796–803.
4. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P., Rocc W.A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries *NEJM* 1998;338(1):20–4.
5. Annegers J.F., Shirts S.B., Hauser W.A., Kurland L.T. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27(1):43–50.
6. Beghi E., Berg A., Hauser A. Treatment of single seizures. In: J. Jr Engel, T.A. Pedley (eds). *Epilepsy a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
7. Berg A.T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–72.
8. Berg A.T., Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601.
9. Fisher R.S. The etiology and mechanisms of symptomatic acute seizures *Neurologia* 2001;16(Suppl 2):27–42 (article in English).
10. Forsgren L., Bucht G., Eriksson S., Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37(3):224–9.
11. Hauser A. Prognosis of epilepsy: The Rochester Studies. In: *Prognosis of epilepsies*. P. Jallon (ed.). Paris: John Libbey Eurotext, 2003;55–63.
12. Hauser W.A., Kurland L.T. Risk of recurrence after two unprovoked seizures. *N Eng J Med* 1998; 338:429–432.
13. Hawley C.A. Return to driving after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):761–6.
14. Hittz D., Ellenberg J., Nelson K. The risk of recurrence of non-febrile seizures in children. *Neurology* 1984;34:637–41.
15. Hopkins A., Garman A., Clarke C. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography and computerized tomography scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988;1:721–6.
16. Hui A.C., Tang A., Wong K.S. et al. Recurrence after a First Untreated Seizure in the Hong Kong Chinese Population. *Epilepsia* 2001;42(1):94–7.
17. Saenz-Lope E., Heranz-Tanarro F.J., Masden J.C. Start epilepsy: a clinical study. *Ann Neurol* 1984;16:78–81.
18. Van Donsellaar C. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989;39:267.
19. Van Donsellaar C., Gertz A.T., Schumshaimer R.J. Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated? *BMJ* 1991;302:620–3.
20. Van Donsellaar C., Habbema J. Recurrence after first seizure (letter). *Lancet* 1991;337:46.
21. Van Donsellaar C., Schmsheimer R.J., Geerts A., Declerck A. Value of the Electroencephalogram in Adult Patients with Untreated Idiopathic First Seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231–7.
22. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):478–83.
23. Beaussart M. Seizures at the wheel and their consequences. In: *Epilepsy and Risks: A First-Step Evaluation*. C.M. Cornaggia, E. Beghi, A.W. Hauser et al. (eds). Heemstede: International Bureau for Epilepsy, 1994.
24. Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W., Shorvon S.D. Prognosis of Epilepsy: A Review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38(1):31–46.
25. Elwes R.D., Chesterman P., Reynolds E.H. Prognosis after first tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985;2:752–3.
26. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М., 2010;720 с.
27. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. *Клин эпилептол* 2009;1:2–6.
28. Hirsch E., Borodia M.F. Is there a risk of paradoxical seizure aggravation with valproate? *Epilepsia* 2000;41(Suppl Florence):141.
29. Зенков Л.П. Выбор препарата в лечении фокальных эпилепсий: место вальпроатов. *РМЖ* 2009;17(20):1334–40.

Д.В. Неверовский<sup>1</sup>, С.Ф. Случевская<sup>2</sup>, В.А. Парфенов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Городская поликлиника № 44 Санкт-Петербурга, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <sup>3</sup>кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

## Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике

Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии — одна из актуальных проблем отечественной неврологии. Обследовано 47 пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии и только у 9 (19,2%) из них подтвержден этот диагноз. У большинства пациентов установлены другие заболевания, среди которых первичные депрессивные и (или) тревожные расстройства (34%), первичная головная боль (23,4%), доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — ДППГ (8,5%) и болезнь Альцгеймера (10,6%). Представлено описание пациентов, страдающих мигренью и ДППГ, у которых выявление и лечение этих заболеваний дало положительный эффект. Обследование пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» с исследованием у них когнитивных, эмоциональных функций, проведением отоневрологического обследования, консультацией психиатра (при показаниях) позволяет выявить другие заболевания, проявляющиеся сходными с дисциркуляторной энцефалопатией симптомами, и назначить эффективное лечение.