

Котов А.С., Литвиненко М.А., Санду Е.А., Алакова М.А., Сорокина Е.К.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая

Генерализованный судорожный эпилептический статус (ГСЭС) – самый опасный тип эпилептического статуса. Приводим описание клинического случая пациентки 33 лет, поступившей в реанимационное отделение с диагнозом: «Ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии. ГСЭС». При электроэнцефалографии наблюдались диффузные разряды эпилептиформной активности на уплощенном фоне (электрофизиологический коррелят терминальной фазы эпилептического статуса). Проводилось интенсивное лечение, исход заболевания был фатальным. В статье обсуждаются возможные причины и тактика лечения эпилептического статуса у пациентки.

Ключевые слова: судорожный эпилептический статус; ишемический инсульт; эпилепсия.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Котов АС, Литвиненко МА, Санду ЕА и др. Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;(спецвыпуск 1):69–73.

Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report

Kotov A.S., Litvinenko M.A., Sandu E.A., Alakova M.A., Sorokina E.K.

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) is the most dangerous type of status epilepticus. The paper describes a clinical case of a 33-year-old female patient admitted to an intensive care unit for diagnosed ischemic stroke in the posterior cerebral artery bed and GCSE. EEG showed diffuse discharges of epileptiform activity against a flattened background (an EEG correlate of the terminal phase of status epilepticus). Intensive treatment was performed; the outcome of the disease was fatal. The article discusses the possible causes of status epilepticus and its treatment policy in the patient.

Keywords: generalized convulsive status epilepticus; ischemic stroke; epilepsy.

Contact: Alexey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Kotov AS, Litvinenko MA, Sandu EA, et al. Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report. *Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; (Special Issue 1):69–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-69-73>

Введение

Эпилептический статус (ЭС) – это состояние, возникающее как в результате нарушения механизмов, отвечающих за прекращение приступа, так и при инициации механизмов, ведущих к аномальным пролонгированным приступам (т. е. к приступам, которые длятся дольше временной точки t1). Это состояние, которое может иметь долгосрочные последствия (если оно длится дольше временной точки t2), включая гибель нейронов, повреждение нейронов, нарушение структуры нейронных связей в зависимости от типа и продолжительности приступов. По данным клинических исследований, для каждого типа статуса точки t1 и t2 имеют свои различные значения [1]. Генерализованный судорожный эпилептический статус (ГСЭС) – самый опасный тип эпилептического статуса. По данным разных исследований, частота ЭС варьирует от 10,3 до 61 на 100 тысяч населения. Частота ГСЭС (как первично-, так и вторично-генерализованных приступов) составляет от 33,3 до 71% всех случаев ЭС [2].

По причине возникновения ЭС выделяют: ЭС известной этиологии (симптоматический) и ЭС неизвестной

этиологии (криптогенный). ЭС может быть вызван различными причинами. У 12% больных ЭС служит дебютом эпилепсии, причем в дальнейшем может иметь место статусное течение эпилепсии [3]. Среди причин, вызывающих ЭС, выделяют острые, отдаленные и прогрессирующие процессы. К острым процессам, которые могут вызывать ЭС, относят инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, энцефалит, метаболические нарушения, черепно-мозговую травму, а также отмену противоэпилептических препаратов (ПЭП). К отдаленным процессам относят последствия травмы, инсульта и т.д. Прогрессирующие процессы, лежащие в основе ЭС, – это опухоли головного мозга и ряд других состояний [4, 5].

Приводим описание клинического случая.

Пациентка С., 33 лет, 24.03.2015 г. была экстренно госпитализирована в реанимационное отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского в состоянии комы, с диагнозом: «Ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии слева от 11.03.2015 г. Симптоматическая фокальная

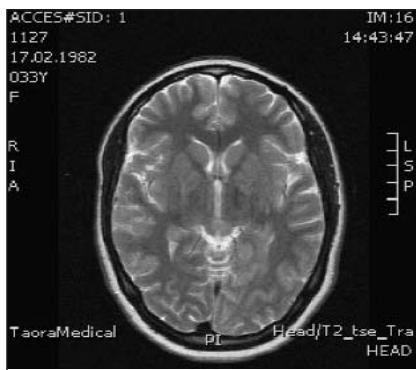


Рис. 1. МРТ пациентки С. от 15.03.2015 г.



Рис. 2. РКТ пациентки С. от 03.06.2015 г.

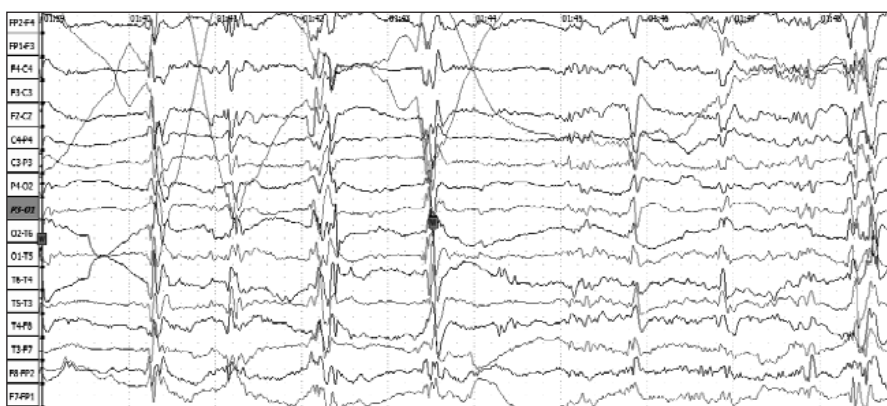


Рис. 3. ЭЭГ от 25.03.2015 г. Диффузные разряды эпилептиформной активности на уплощенном фоне

эпилепсия со вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Генерализованный судорожный статус от 15.03.2015 г. Отек головного мозга. Кома III».

На момент осмотра отмечалось крайне тяжелое состояние, проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через трахеостомическую трубку. На медикаментозной седации (пропофол). Шкала комы Глазго — 3 балла. Менингеальные симптомы отсутствуют. Фотореакции живые. Лицо симметричное. Активных движений нет, объем пассивных движений не ограничен. Диффузная мышечная гипотония. Миоклонические подергивания в конечностях. Сухожильные рефлексы симметричные, живые. На болевые раздражители не реагирует.

Из анамнеза и со слов родственников известно, что около 5 лет назад у больной отмечалось выпадение наружного поля зрения правого глаза, за медицинской помощью не обращалась, обследования не проходила. На фоне относительного благополучия 11.03.2015 г. пациентка отмечала свечение в правом глазу и выпадение наружного поля зрения правого глаза, затем, 14.03.2015 г., резко появилась выраженная головная боль, сопровождавшаяся тошнотой, многократной рвотой. На фоне сильной головной боли, повышения температуры тела до 38 °С 15.03.2015 г. в 01.00 впервые развился генерализованный судорожный приступ длительностью около 15 мин. Бригадой скорой медицинской помощи приступ был купирован. На утро, 15.03.2015 г., при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен ишемический очаг в затылочной доле слева. После проведения процедуры было решено провести исследование с внутривенным контрастированием

омнисканом. По завершении исследования пациентка почувствовала себя плохо, потеряла сознание, произошла остановка дыхания, реанимационные мероприятия проводились в течение 10 мин. Больная была доставлена в тяжелом состоянии в реанимационное отделение РКБ г. Одинцово, переведена на ИВЛ. Больной было проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ, 17.03.2015 г.), при которой было выявлено наличие ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) с геморрагической трансформацией. Снимки МРТ головного мозга были показаны родственниками специалистам из Научного центра неврологии: данных, свидетельствующих об очаговом поражении головного мозга, не выявлено (рис. 1). Затем, 24.03.2015 г., больная была переведена в реанимационное отделение МОНИКИ. Из сопутствующих заболеваний: страдала аутоиммунным тиреоидитом (принимает левотироксин натрия в дозе 25 мг). Принимала пероральные контрацептивы до апреля 2014 г. Беременность от сентября 2014 г., закончилась самопроизвольным абортom в октябре 2014 г.

Лабораторные анализы крови и мочи соответствовали норме. На КТ органов грудной клетки от 25.03.2015 г. выявлены картина массивной левосторонней нижнедолевой плевропневмонии, множественные очаговые уплотнения в верхней доле левого легкого — проявление аспирации. При РКТ головного мозга от 25.03.2015 г. отмечались изменения в затылочной доле слева (которые следует дифференцировать между ишемией с вторичным геморрагическим пропитыванием и глиальной опухолью), гипоксически-ишемические изменения в таламусах и подкорковых ядрах, признаки отека больших полушарий мозга.

При повторном проведении РКТ головного мозга в динамике 03.06.2015 г., по сравнению с исследованием от 25.03.2015 г., было обнаружено появление множественных очагов и участков пониженной плотности различной степени выраженности в обеих гемисферах и в области подкорковых ядер, нарастание отека головного мозга (рис. 2).

На ЭЭГ от 01.04.2015 г. отмечается снижение амплитуды и частоты разрядов эпилептиформной активности, которая, впрочем, все равно продолжает персистировать (рис. 5).

На ЭЭГ от 25.03.2015 г. регистрировалась генерализованная эпилептиформная активность в виде диффузных разрядов полиспайков на уплощенном фоне, совпадающая с миоклониями в конечностях (рис. 3).

После внутривенного введения пропофола у пациентки исчезли миоклонические подергивания в конечностях и резко снизилась амплитуда разрядов эпилептиформной активности (однако эпилептиформная активность продолжала персистировать; рис. 4).

Больной проводилось лечение инъекционными формами

вальпроевой кислоты и леветирацетама, а также инфузионная, нейрометаболическая и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, и 15.06.2015 г. наступил летальный исход.

Обсуждение. Описанный клинический случай демонстрирует трудность выявления причины суперрефрактерного эпилептического статуса у данной пациентки. Также до конца не выясненной остается причина развития ишемического инсульта у данной больной. Возможно, ишемический инсульт стал следствием тромбофилии или другой редкой патологии (в пользу этого говорят молодой возраст пациентки, отсутствие стандартных факторов риска инсульта, а также выкидыш в анамнезе).

Тромбофилии – это нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза. Тромбофилия практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования. В 1/3 случаев причина тромбозов остается неустановленной, частота криптогенных инсультов составляет 15–20% [6].

Самым частым приобретенным тромбофилическим нарушением является антифосфолипидный синдром (АФС). Он чаще встречается у женщин, чем мужчин (соотношение 5:1). АФС диагностируется при повышении уровня антикардиолипидных антител IgG и IgM (>20 МЕ/мл) или наличии волчаночного антикоагулянта, ведущим признаком которого является венозный или артериальный тромбоз [7].

Для подтверждения диагноза данной пациентки нужно было провести анализ крови для выявления антител к кардиолипидам IgG, IgM, антителам к бета-2-гликопротеину 1, суммарным IgG, IgA, IgM.

Учитывая данные анамнеза, а также результаты нейровизуализации, проводилась дифференциальная диагностика между инсультом и объемным образованием головного мозга в затылочной доле.

Дифференциальная диагностика опухолей и сосудистых заболеваний, по данным ряда авторов, нередко вызывает затруднения, что связано с общностью их клинической картины, а также со сходством некоторых данных, получаемых при инструментальных исследованиях. Одной из главных причин диагностических затруднений является схо-

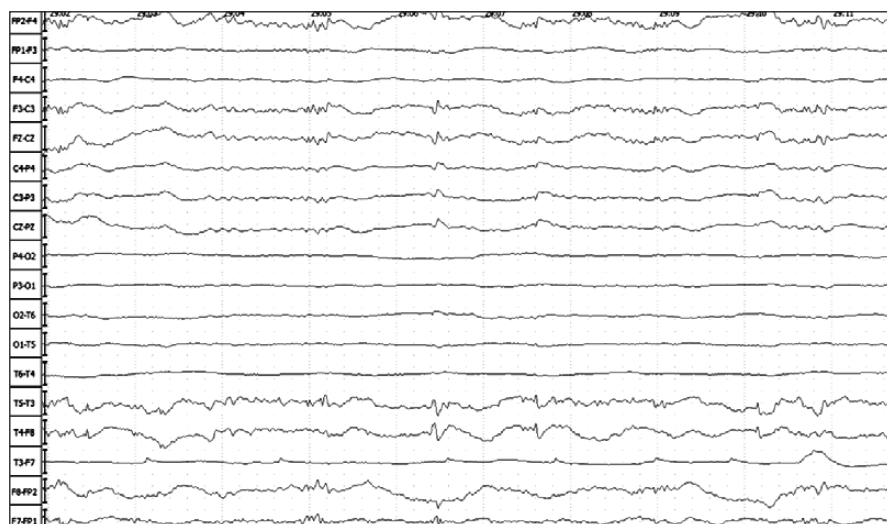


Рис. 4. ЭЭГ от 25.03.2015 г. Снижение амплитуды (но не исчезновение) разрядов эпилептиформной активности на ЭЭГ через 1 мин после внутривенного введения пропофола

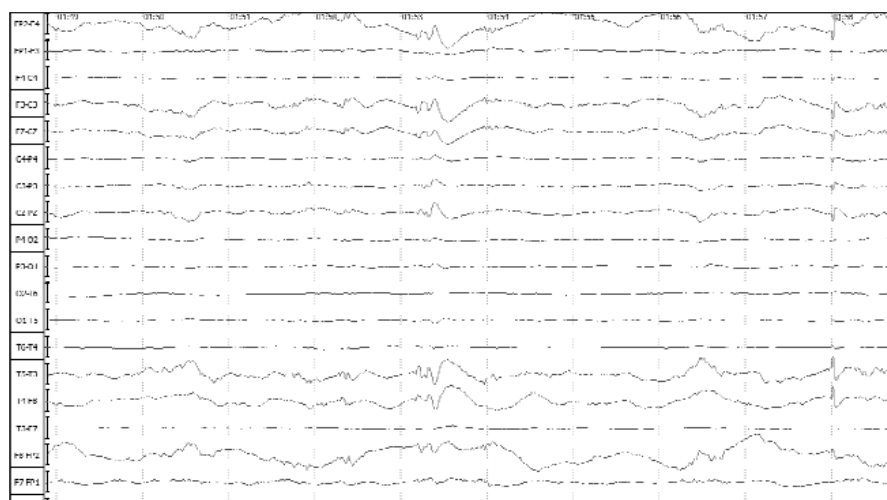


Рис. 5. ЭЭГ от 01.04.2015 г. Уплощенная ЭЭГ с редуцированными разрядами эпилептиформной активности у пациентки в терминальном состоянии

жесть отдельных клинических проявлений опухолей головного мозга и цереброваскулярных заболеваний, особенно в случаях инсультоподобной манифестации опухолей. Инсультоподобные опухоли головного мозга характеризуются развитием угнетения сознания вплоть до комы, пирамидной недостаточностью, развитием генерализованного судорожного приступа, а также стволовой симптоматикой [8]. Усложняется сбор анамнеза и жалоб вследствие тяжелого состояния больного.

Учитывая выраженную фармакологическую резистентность к ПЭП и агрессивное течение эпилептического статуса у данной пациентки, можно также предположить наличие фокальной корковой дисплазии (ФКД). ФКД – это локальный порок развития коры головного мозга, часто приводящей к манифестации эпилепсии у детей и взрослых. Эпилепсия при ФКД отличается высокой фармакологической резистентностью и нередко вызывает энцефалопатию, особенно у детей [9].

По гистологическим признакам выделяют три типа ФКД. Для ФКД I и II характерно нарушение нейронной и глиальной пролиферации, а также процессов нейронной миграции и корковой организации. Таким образом, эти нарушения приводят к образованию локального участка коры, характеризующегося патологической утолщенностью, нарушенной ориентацией корковых слоев и аномальными нейронами [10]. ФКД III типа ассоциируется с каким-либо другим ведущим поражением головного мозга. Участок ФКД локализуется непосредственно вблизи повреждения, и нарушение цитоархитектоники коры возникает вторично по отношению к основному заболеванию [11].

Для диагностики ФКД используют МРТ-исследование головного мозга. Наиболее часто применяются режимы T2 и FLAIR. При ФКД I типа мы видим размытость границы между серым и белым веществом, фокальную гипоплазию коры, гиперинтенсивность T2-сигнала от белого вещества. ФКД II типа чаще имеет экстраатемпоральную локализацию и в большинстве случаев располагается в лобных долях. При нейровизуализации ФКД II типа будет выявляться гипо-, де- или дисмиелинизация в подкорковом белом веществе в области поражения. В ряде случаев над диспластичной корой можно наблюдать локальное расширение субарахноидального пространства [12, 13]. Это важно учитывать при отсутствии четко визуализирующих признаков ФКД при МРТ-исследовании.

Диагноз ФКД у данной пациентки маловероятен, так как отсутствуют признаки, выявляемые при нейровизуализации головного мозга и характерные для ФКД различных типов. ФКД чаще всего выявляется у детей, страдающих эпилепсией.

Учитывая, что заболевание началось остро с подъема температуры тела, выраженной головной боли, рвоты, резкого ухудшения состояния и развития генерализованного судорожного приступа, можно предположить энцефалит. Важную роль в диагностике энцефалита играет люмбальная пункция и исследование цереброспинальной жидкости. Для идентификации возбудителя болезни проводят серологические и бактериологические исследования крови. Также больным с энцефалитом проводится МРТ головного мозга, при котором выявляются локальные очаги поражения головного мозга. У данной пациентки на томограммах отсутствовали характерные изменения головного мозга, указывающие на энцефалит, а исследование цереброспинальной жидкости не проводилось.

Возможно, патоморфологическое исследование могло бы помочь в верификации структурных изменений головного мозга, однако оно не было проведено по требованию родственников. Кроме того, наличие изменений вещества мозга в виде множественных постгипоксических очагов, возникших вследствие прекращения сердечной деятельности и выраженного отека, дополнительно затрудняли бы исследование (так как было бы трудно однозначно утверждать, являются ли данные изменения следствием или причиной развития статуса).

Может быть, резкое ухудшение состояния пациентки и развитие агрессивного течения ЭС связаны с патофизиологическими нарушениями, происходящими во время приступа. Приступная активность при ГСЭС обуславливает нарушения метаболизма, которые представляют угрозу для жизни пациента. Учитывая патофизиологические измене-

ния, возникающие во время ЭС, в его течении выделяют фазу компенсации (первые 30 мин) и фазу декомпенсации (после 30 мин) [14, 15].

Во время фазы компенсации происходит массивный выброс катехоламинов, приводящий к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и уровня глюкозы в крови. При длительных судорогах развивается стойкая гипертермия, ведущая к повреждению головного мозга и ухудшающая прогноз. Часто у больных развивается ацидоз, что также может приводить к жизнеугрожающему состоянию, угнетению сознания. Нарушения гематоэнцефалического барьера и повреждения головного мозга в этой фазе не происходит.

Во время фазы декомпенсации нарушаются компенсаторные механизмы, приводящие к прогрессирующему снижению артериального давления и гипоксии; все это приводит к недостаточному кровоснабжению головного мозга, а также к сердечной недостаточности. Повреждение головного мозга при ЭС обусловлено гипоперфузией и метаболическими нарушениями, но главную роль играет эксайтотоксичность, обусловленная как электрической приступной активностью, так и повторной деполаризацией нейронов, происходящей во время непрерывных судорог. Электрическая активность приводит к постепенно увеличивающемуся притоку кальция в пораженные нейроны, что запускает процессы апоптоза. Происходит гибель нейронов в различных областях головного мозга. Таким образом, во время ЭС самым важным является прекращение двигательной и электрической приступной активности с помощью ПЭП.

Целью лечения ЭС является быстрая остановка приступной активности. Если это удастся, то снижается риск необратимого повреждения нейронов и нарушения функций внутренних органов и у пациента имеется больше шансов на полное восстановление. Для стартовой терапии используют бензодиазепины. При отсутствии эффекта от бензодиазепинов показано парентеральное введение вальпроатов. Если же и при назначении вальпроатов не наблюдается эффекта, то тогда у пациента имеются все критерии для диагностики рефрактерного эпилептического статуса. Таким больным показано введение в наркоз раствором пропофола. Критерием эффективности лечения у таких больных будет являться подавление приступной активности на ЭЭГ. Важный вопрос в терапии рефрактерного статуса — как долго поддерживать лекарственную кому и как снижать дозу системного анестетика, ее вызывающего. Основная задача — добиться исчезновения эпилептиформной активности на ЭЭГ на 48–72 ч и затем постепенно снижать дозу пропофола. Перед тем как уменьшить дозу анестетиков, необходимо добиться адекватной концентрации ПЭП в крови больного. Если эпилептиформная активность на ЭЭГ во время снижения дозы системного анестетика вновь появляется, доза анестетика снова увеличивается еще на 48–72 ч, и подобный процесс может повторяться столько раз, сколько это необходимо [16].

Учитывая резкое прогрессирующее течение заболевания у данной пациентки, а также данные нейровизуализации, свидетельствующие о наличии ишемического очага в левой затылочной доле, вероятнее всего предположить наличие ишемического инсульта, осложнившегося суперрефрактерным ЭС. Для более точного определения характера и природы очага поражения данной пациентке дополнитель-

но нужно было провести позитронно-эмиссионную томографию головного мозга при жизни и/или патоморфологическое исследование после смерти. Отсутствие эффекта в ответ на проводимую терапию объясняется тем, что паци-

ентка была доставлена в реанимационное отделение уже в состоянии суперрефрактерного ЭС, развившегося после остановки сердечной деятельности, повлекшей за собой необратимое повреждение головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121
2. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):117-20. doi: 10.1097/01.ccx.0000157079.72999.87
3. Rossetti AO, Bromfield EB. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):500-1; author reply 500-1. doi: 10.1212/WNL.65.3.500-a
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
5. Bauer G, Trinka E. Seizures, syndromes and classifications. *Epileptic Disord*. 2006 Jun; 8(2): 162-3.
6. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):4-8 [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
7. Lee RM, Brown MA, Branch DW, et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):294-300.
8. Старченко АА. Клиническая нейрореаниматология: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2007. 942 с. [Starchenko AA. *Klinicheskaya neyroreanimatologiya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical neuroreanimatology: A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 942 p.]
9. Рузикулов ММ, Джинджахидзе РС, Лазарев ВА. Инсультподобное клиническое течение опухолевых заболеваний головного мозга. Доктор.Ру. 2014;6(94):26-8 [Ruzikulov MM, Dzhindzhakhidze RS, Lazarev VA. Stroke-like clinical course of neoplastic diseases of the brain. *Doktor.Ru*. 2014;6(94):26-8 (In Russ.)].
10. Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, et al. Electroencephalography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2007 Sep;107(3):495-503. doi: 10.3171/JNS-07/09/0495
11. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ, editor. *Pediatric neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. P. 291-439.
12. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):158-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
13. Krsek P, Maton B, Korman B, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. 2008 Jun;63(6):758-69. doi: 10.1002/ana.21398
14. Palmieri A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jan;13(1):1-16, vii. doi: 10.1016/S1042-3680(02)80002-X
15. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1743-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000125184.88797.62
16. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999 Nov;91(5):750-60. doi: 10.3171/jns.1999.91.5.0750

Поступила 08.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.