

УДК 616.853-039.13:616-072.7

Н. А. Бохан, О. В. Гребенюк, Т. В. Казенных, В. М. Алифорова
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЭГ В ПЕРИОД СНА И БОДРСТВОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Н. А. Бохан, О. В. Гребенюк, Т. В. Казенных, В. М. Алифорова
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЕГ В ПЕРИОД СНУ І НЕСПАННЯ У ПАЦІЄНТІВ
З ЛОКАЛЬНО ЗУМОВЛЕНОЇ ЕПІЛЕПСІЄЮ

N. A. Bokhan, O. V. Grebenyuk, T. V. Kazennyh, V. M. Alifirova
CHARACTERISTICS OF EEG DURING SLEEP AND WAKING IN PATIENTS
WITH LOCALLY-ASSOCIATED EPILEPSY

Проведен анализ ЭЭГ в период сна и бодрствования у пациентов с локально обусловленной эпилепсией (ЛОЭ). Материалом для исследования послужили пациенты с ЛОЭ, принимающие противоэпилептические препараты (ПЭП) — 151 человек. Из них — 73 пациента с неконтролируемой формой заболевания и 78 пациентов, контролируемых эпилептических приступов. В группу сравнения вошли 70 пациентов с редкими эпилептическими приступами, без приема ПЭП. Проводили мониторинг показателей ЭЭГ в цикле сон — бодрствование. В группе А достоверно чаще выявлялась эпилептиформная активность во время сна по сравнению с периодом бодрствования. Мы полагаем, что исследование показателей ЭЭГ в период сна у пациентов с ЛОЭ может помочь при диагностике неконтролируемой формы заболевания.

Ключевые слова: неконтролируемая локально обусловленная эпилепсия, эпилептиформная активность, сон

Проведено аналіз ЕЕГ в період сну і неспання у пацієнтів з локально обумовленою епілепсією (ЛОЕ). Матеріалом для дослідження були пацієнти з ЛОЕ, що приймали протиепілептичні препарати (ПЕП) — 151 особа. З них — 73 пацієнти з неконтрольованою формою захворювання і 78 пацієнтів, що контролюють епілептичні напади. До групи порівняння увійшли 70 пацієнтів з рідкими епілептичними нападами, без прийому ПЕП. Проводили моніторинг показників ЕЕГ у циклі сон — неспання. У групі А достовірно частіше виявлялася епілептиформна активність під час сну в порівнянні з періодом неспання. Ми вважаємо, що дослідження показників ЕЕГ в період сну у пацієнтів з ЛОЕ може допомогти під час діагностики неконтрольованої форми захворювання.

Ключові слова: неконтрольована локально обумовлена епілепсія, епілептиформна активність, сон

Substance for investigation serve patient with locally-associated epilepsy (LAE), taking antiepileptic drugs (AEDs) — 151 men. From them — 73 patients with intractable forms of the disease and 78 patients with control epileptic seizure. The comparison group included 70 patients with rare seizures without taking AEDs. Spend monitoring indicators of EEG during sleep and wakefulness cycle. In the group of patients with intractable forms LAE significantly detected more frequently epileptiform activity during sleep in comparison with period wakefulness. We assume, that the study indicators of EEG during sleep in the patients with intractable LAE can be help in the diagnosis of drug-resistant forms of the disease.

Keyword: intractable locally-associated epilepsy, epileptiform activity, sleep

Локально обусловленная эпилепсия (ЛОЭ) является наиболее распространенным эпилептическим синдромом во взрослом возрасте [1]. Современные подходы к лечению ЛОЭ у взрослых основаны на адекватно подобранной терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП) [3]. В то же время, эффективность терапии ЛОЭ, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 60 % [7, 8]. Одним из предикторов развития ЛОЭ, не контролируемой приемом ПЭП, считается регистрация интериктальных эпилептиформных разрядов (ИЭР) на ЭЭГ [13]. Однако, у взрослых ИЭР в функциональном состоянии (ФС) бодрствования регистрируются только в трети случаев [10]. В то же время в ФС сна меняется возбудимость нейронов, их синхронизация, а смена доминирующей ритмики в цикле сон-бодрствование существенно влияет на приступы [15]. Можно предполагать, что при неэффективности назначенной терапии ПЭП будет наблюдаться обусловленная эпилептогенезом реорганизация церебральной ритмики не только в состоянии бодрствования, но и во сне.

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительной оценки ЭЭГ-показателей в функцио-

нальном состоянии бодрствования и сна у пациентов с локально обусловленной эпилепсией в зависимости от эффективности проводимой терапии ПЭП.

Материалом для исследования послужили карты клинического осмотра и фрагменты ЭЭГ пациентов с симптоматической и вероятно симптоматической формой ЛОЭ, принимающих ПЭП. Из общей когорты (151 человек), в соответствии с критериями включения, была выделена группа с терапевтически резистентной (неконтролируемой) формой заболевания (группа А) и группа пациентов, контролируемых эпилептические приступы на фоне приема ПЭП (группа Б). Были приняты следующие критерии дифференциации исследуемых групп в общей выборке пациентов с ЛОЭ: пациенты обоего пола от 18 до 65 лет, длительность заболевания — не менее 2-х лет. Диагноз ЛОЭ базировался на определении заболевания, сформулированном последней ревизией Международной Противоэпилептической Лиги [3]. В качестве группы сравнения (группа В) была отобрана когорта лиц с редкими судорожными пароксизмами, не принимающих ПЭП. Исследуемые группы были однородны по полу и возрасту (табл. 1). Все испытуемые были проинформированы о целях и процедуре исследования и дали согласие на участие в нем.

Таблиця 1

Поло-возрастная характеристика исследуемых групп
Sex-age characteristics of examined groups

Группа А	Группа Б	Группа В
Пол Ж/М, %		
36 (49)/37	32 (41)/46	25 (38)/41
Возраст (mean ± SD), лет		
29,81 ± 10,56	30,82 ± 12,39	32,18 ± 12,37
Возраст дебюта/длительность заболевания (группы А, Б), (mean ± SD), лет		
$\frac{18,7 \pm 12,2}{11,1 \pm 7,6}$	$\frac{21,5 \pm 12,4}{9,5 \pm 8,4}$	

Клинические методы включали оценку семейного анамнеза по эпилепсии и фебрильным судорогам, неврологического, нейропсихологического дефицита, режима терапии ПЭП.

Всем пациентам проводили МР-сканирование для выявления эпилептогенного повреждения коры головного мозга (табл. 2).

Таблиця 2

Клиническая характеристика исследуемых групп
Clinical characteristics of examined groups

Группа А		Группа Б		Группа В
Дебют до 14 лет (n = 28)	Дебют после 14 лет (n = 45)	Дебют до 14 лет (n = 16)	Дебют после 14 лет (n = 62)	
Этиология ЛОЭ (симптоматическая/вероятно симптоматическая), в %				
44/56		29/71		
39/61	47/53	44/66	26/74	
Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии и фебрильным судорогам, в %				
26		13		15
25	27	6	15	
Клинический осмотр				
Во всех группах не выявлено грубых нарушений в интеллектуально-мнестической сфере и неврологическом статусе				
Структура распределения вторично генерализованных приступов в зависимости от ФС сон/бодрствование (в период бодрствования/в период сна/вне связи), в %				
23/21/56		28/21/51		
Структурное нарушение мозга, выявленное при МР-сканировании, %				
51		32		10
50	51	50	27	
Режим фармакотерапии ЛОЭ (монотерапия/политерапия), в %				
42/58		83/17		Без приема ПЭП

Для оценки визуальных паттернов, спектральных характеристик и значений когерентности в ЭЭГ регистрировали биоэлектрическую активность (БЭА) мозга в ФС расслабленного бодрствования и физиологического сна в дневное время. В качестве функциональной нагрузки использовали 24-часовую депривацию сна. Продолженный мониторинг ЭЭГ проводили на

аппарате «Нейрон-Спектр-4ВП» фирмы «Нейрософт». Визуальную оценку и интерпретацию эпилептических паттернов на ЭЭГ проводили по общепринятым критериям [6]. Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами Краскала — Уоллиса, Манна — Уитни, Фридмана, Вилкоксона с использованием пакета Statistica 6.0. За достоверный принимался уровень значимости $p < 0,05$.

Лечение ЛОЭ у взрослых представляет собой сложную терапевтическую задачу, в ряде случаев подчиненную достижению компромисса между контролем над приступами и сохранением адаптационного потенциала пациента. Невозможность прекращения приступов, несмотря на адекватную терапию несколькими ПЭП, была положена в основу понятия неконтролируемой ("intractable"), или, согласно последним рекомендациям по терминологии, медикаментозно-резистентной ("drug-resistant") эпилепсии [12]. При составлении дизайна исследования было принято разделение группы пациентов с ЛОЭ по степени контроля вторично генерализованных приступов на период включения в исследование с учетом анамнестических сведений и различных факторов, характеризующих клиническую картину заболевания.

На первом этапе работы проводили оценку клинико-анамнестических сведений, полученных в исследуемой группе пациентов с ЛОЭ. Состояние резистентности к проводимой терапии ПЭП может быть обусловлено многими предикторами [14]. Усредненные показатели, характеризующие возраст дебюта и длительность заболевания, по сформированным группам у пациентов с ЛОЭ оказались статистически сопоставимы. Однако известно, что дебют ЛОЭ в детском возрасте оказывает существенное влияние на качество жизни у взрослых, а само заболевание часто оказывается устойчивым к проводимой фармакотерапии [4]. Действительно, у 38 % пациентов из группы А дебют заболевания наступил до 14 лет, тогда как в группе Б — у только 21 % ($p = 0,016$). Симптоматическая форма заболевания достоверно чаще диагностировалась у пациентов с неконтролируемой ЛОЭ с дебютом во взрослом возрасте: 47 % в группе А против 26 % в группе Б ($p = 0,025$). В целом, МР-признаки эпилептогенного поражения коры головного мозга достоверно реже выявлялись у пациентов с редкими приступами, не принимающих ПЭП ($p = 0,00003$), тогда как у пациентов с ЛОЭ межгрупповых различий по признаку фармако-резистентности выявлено не было. Эпилептические припадки у пациентов и их родственников, фебрильные приступы в раннем детстве в настоящей выборке выявлялись при исследовании анамнеза достоверно реже у пациентов из группы Б ($p = 0,02$). В то же время наличие отягощенного анамнеза по эпилепсии оказалось неспецифичным признаком ЛОЭ, в том числе и по отношению к возрасту дебюта и длительности заболевания. Контролируемое течение ЛОЭ в режиме монотерапии достоверно чаще достигалось у пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте ($p = 0,00033$), тогда как прием двух и более ПЭП наблюдался при дебюте заболевания до 14 лет, независимо от исследуемой группы ЛОЭ. В свою очередь, пациенты, получающие политерапию, имели достоверно ($p = 0,01$) большую длительность заболевания ($12,45 \pm 8,83$ лет)

по сравнению с пациентами, принимающими один ПЭП ($9,1 \pm 7,2$ лет). С другой стороны, пациенты, получающие монотерапию, чаще имели приуроченность приступов к ФС сна или бодрствования ($p = 0,015$). Таким образом, большую статистическую значимость при анализе атрибутов клинической картины заболевания показали факторы, косвенно характеризующие нейродинамические характеристики ЦНС, такие как склонность к пароксизмальным реакциям в раннем онтогенезе, число ПЭП, необходимых для компенсации патологической эпилептиформной активности, преимущественное время генерации приступов в определенном ФС нервной системы, что перекликается с литературными данными [17].

На втором этапе работы проводили оценку визуально выявляемых паттернов ЭЭГ, характеризующих особенности БЭА мозга при ЛОЭ. ЭЭГ-эквивалентом эпилептической синхронизации активности нейронов является нарастание амплитуды волн на ЭЭГ с появлением интериктальных эпилептиформных разрядов (ИЭР) [10]. ИЭР достоверно чаще регистрировались в группе пациентов с неконтролируемой формой ЛОЭ (табл. 3).

Частота выявления диффузных разрядов в состоянии расслабленного бодрствования не различалась в исследуемых группах пациентов с ЛОЭ, однако региональные ИЭР достоверно чаще регистрировались в группе А.

Таблица 3

Частота выявления интериктальных эпилептиформных паттернов в исследуемых группах
Incidence rate of recognition of interictal epileptiform patterns in examined groups

Группа	А	Б	В
ИЭР	60 (44)	32 (25) ^A	
ИЭРБ	41 (30)	22 (17) ^A	
ИЭРС	44 (32)	19 (15) ^A	
ДИЭРБ	30 (22)	22 (17)	30 (20)
ДИЭРС	27 (20)	12 (9) ^A	15 (10)
РИЭРБ	23 (17)	6 (5) ^A	
РИЭРС	27 (20)	9 (7) ^A	

Примечание. ИЭР — интериктальные эпилептиформные разряды; ИЭРБ — интериктальные эпилептиформные разряды бодрствования; ИЭРС — интериктальные эпилептиформные разряды сна; ДИЭРБ — диффузные разряды бодрствования; ДИЭРС — диффузные разряды сна; РИЭРБ — региональные разряды бодрствования; РИЭРС — региональные разряды сна.

Здесь: ^A — достоверные различия текущей подгруппы с подгруппой А

Согласно литературным данным, устойчивое выявление региональных паттернов на ЭЭГ рассматривается как маркер активности нейронов эпилептогенного фокуса и является нейрофизиологическим критерием диагноза ЛОЭ [3]. С другой стороны, в ФС бодрствования у лиц, не имеющих эпилепсии, даже в короткой записи могут выявляться диффузные разряды, клинически интерпретируемые как пароксизмальные, свидетельствующие о предрасположенности к гиперсинхронизации в центральной нервной системе [2]. Для дифференциации патологических и условно нормальных визуальных феноменов ЭЭГ

рекомендуется продолженная регистрация БЭА мозга в период сна, когда маскирующий эффект экзогенных генераторов активности снижается, что способствует выявлению ИЭР [9]. В ФС сна ИЭР преобладали в группе пациентов с неконтролируемой формой ЛОЭ как за счет регионарных, так и диффузных эпилептиформных паттернов. Согласно данным, получаемым при длительном мониторинге ЭЭГ у взрослых пациентов с ЛОЭ, известно, что интериктальные эпилептиформные паттерны могут быть выявлены в период сна при неинформативности регистрации в период бодрствования [16]. ИЭР в ФС сна достоверно реже регистрировались у пациентов с дневными приступами ($p = 0,005$). В группе А ИЭР в период сна регистрировались у 55 % пациентов с дебютом заболевания до наступления взрослого возраста, против 30 % — с дебютом после 14 лет ($p = 0,04$).

Можно предполагать, что дебют ЛОЭ в детско-подростковом периоде оказывает свое влияние на процессы созревания и дифференцировки нейронных сетей, что проявляется повышенной склонностью к их синхронизации в различных диапазонах спектра БЭА мозга. При этом в исследуемых группах пациентов с ЛОЭ наблюдались синхронные разряды в полосе Δ- и θ-ритмов достоверно чаще в группе А с дебютом заболевания до наступления взрослого возраста по сравнению с пациентами из группы А с дебютом после 14 лет в период регистрации БЭА в ФС сна (23 % против 9 %).

Наряду с ИЭР у пациентов с ЛОЭ выявлялись эпизоды билатеральной синхронизации θ- и Δ-волн, преимущественно у лиц с дебютом ЛОЭ в детском возрасте. Полученные данные представляют интерес в связи с последними публикациями о взаимоотношении онтогенеза нервной системы и эпилептогенеза. Предполагается, что патофизиологические процессы, обусловленные эпилептогенезом, способны привести к задержке созревания, или редукции к ранней стадии развития вовлеченных в патологический процесс нейронных структур, что может проявляться наличием билатеральных разрядов на ЭЭГ, а клинически — состоянием абсолютной резистентности к приему ПЭП [5].

В опубликованных продолженных клинических наблюдениях показано, что пациенты с эпилепсией, с нарушениями БЭА мозга при длительном катамнестическом прослеживании имели худшие показатели социальной адаптации и контроля над приступами [11]. Однако, семейная отягощенность по эпилепсии и фебрильным приступам, равно как и условно нормальные паттерны при ЭЭГ-исследовании, наблюдались не только у пациентов с ЛОЭ, но и в группе сравнения, у лиц, имеющих редкие судорожные пароксизмы и не принимающих ПЭП, что подтверждает сложившееся в литературе представление о необходимости клинической интерпретации факторов, указывающих на генетическую предрасположенность к пароксизмальным реакциям в ЦНС [3].

В настоящем исследовании ИЭРС, включая диффузную и регионарную активность, регистрировались достоверно реже у пациентов с контролируемой формой эпилепсии, имеющих циркадную приуроченность к генерации судорожных приступов в ФС бодрствования, и наоборот, возникновение приступов вне связи

с каким-либо ФС мозга ассоциировалось с резистентной формой ЛОЭ и эпилептиформными паттернами в период сна.

Неконтролируемая эпилепсия чаще развивалась у пациентов с дебютом в детском возрасте, большей длительностью заболевания, наличием структурных нарушений вещества мозга, принимающих несколько противозепилептических препаратов.

У пациентов с неконтролируемой эпилепсией чаще наблюдалось преобладание региональной эпилептиформной активности, причем генерализованные и диффузные паттерны регистрировались преимущественно во сне.

Для дифференциации эпилептиформных и пароксизмальных паттернов на ЭЭГ необходимо проведение регистрации биоэлектрической активности в функциональных состояниях бодрствования и сна.

Список литературы

1. Гехт А. Б. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе [Текст] / Гехт А. Б., Авакян Г. Н., Гусев Е. И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова — 1999. — Т. 99. — № 7. — С. 4—7.
2. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) [Текст] / Л. Р. Зенков. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 368 с.
3. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : руководство для врачей [Текст] / В. А. Карлов. — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2010. — 720 с.
4. Симптоматические и предположительно симптоматические фокальные эпилепсии с дебютом в детском возрасте: взгляд «взрослого» эпилептолога / [Котов А. С., Рудакова И. Г., Белова Ю. А. и др.] [Электронный ресурс]. — Режим доступа: //www.epileptologist.ru
5. Крикова К. В. Возможные патогенетические механизмы неэффективности терапии эпилепсии карбамазепином [Текст] / К. В. Крикова, С. Г. Бурд // Эпилепсия. — 2011. — № 1. — С. 20—26.
6. Мухин К. Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики [Текст] / Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. — М.: АльваресПублишинг, 2004. — 440 с.

7. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском крае (по данным неврологического центра университетской клиники) [Текст] / [Шнайдер Н. А., Пилюгина М. С., Дмитренко Д. В. и др.] // Эпилепсия. — 2010. — № 4. — С. 32—36.

8. Brodie M. J. Management strategies for refractory localization-related seizures [Text] / M. J. Brodie // Epilepsia. — 2001. — Vol. 42. Suppl. 3. — P. 27—30.

9. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National Clinical Guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Pilot Edition. 1997 [Electronic Resource]. — Mode of access : URL : www.sign.ac.uk

10. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients [Text] / [Doppelbauer A., Zeitlhofer J., Zifko U. et al.] // Acta Neurol. Scand. — 1993. — Vol. 87. — P. 345—352.

11. The prognostic value of electroencephalography in epilepsy: a long-term follow-up study [Text] / [Gatzonis S., Triantafyllou N., Kateri M. et al.] // Neurology International. — 2010. — Vol. 2(e18). — P. 72—75.

12. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [Text] / [Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al.] // Epilepsia. — 2010. — P. 1051—1069.

13. Leppik I. E. Intractable epilepsy in adults [Text] / I. E. Leppik. In: Intractable Seizures Diagnosis, Treatment and Prevention (Burnham W. M., Carlen P. L., Hwang P. A., eds). — New York, USA : Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002. — P. 1—7.

14. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures [Text] / [MacDonald B. K., Johnson A. L., Goodridge D. M. et al.] // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 48. — P. 833—841.

15. The relationship between sleep and epilepsy: Evidence from clinical trials and animal models [Text] / [Matos G., Andersen M., Valle A. C., Tufik S.] // Journal of the Neurological Sciences. — 2010. — Vol. 295. — P. 1—7.

16. Panayiotopoulos C. P. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management [Text] / C. P. Panayiotopoulos. — Oxfordshire (UK) : Bladon Medical Publishing; 2005 [Electronic Resource]. — Mode of access : URL : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2601/

17. Profile of Intractable Epilepsy in a Tertiary Referral Center [Text] / [Singhvi J. P., Sawhney I. M. S., Lal V. et al.] — Neurol. India. — 2000. — Vol. 48. — P. 351—356.

Надійшла до редакції 30.09.2013 р.

БОХАН Николай Александрович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН), Российская Федерация, г. Томск, e-mail: bna909@gmail.com; redo@mail.tomsknet.ru

ГРЕБЕНЮК Олег Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России), Российская Федерация, г. Томск, e-mail: oleg129@sibmail.com

КАЗЕННЫХ ТАТЬЯНА Валентиновна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, г. Томск, e-mail: kazennyh@sibmail.com; redo@mail.tomsknet.ru

АЛИФИРОВА ВАЛЕНТИНА МИХАЙЛОВНА, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, e-mail: v.alifirova@mail.ru

BOKHAN Nikolay Alexandrovich, Corresponding Member of RAMSci, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Federal State Budgetary Institution "Mental Health Research Institute" of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (FSBI "MHRI" SB RAMSci), Russian Federation, Tomsk, e-mail: bna909@gmail.com; redo@mail.tomsknet.ru

GREBENYUK Oleg Valerievich, MD, PhD, Lecturer of Neurology and Neurosurgery Department of State Budgetary Educational Institution of High Professional Education "Siberian State Medical University" of Ministry of Healthcare of Russian Federation (SBEI HPE SibSMU of MH of Russia), Russian Federation, Tomsk, e-mail: oleg129@sibmail.com

KAZENNYH Tatiana Valentinovna, MD, PhD, Scientific Secretary of FSBI "MHRI" SB RAMSci, Tomsk, e-mail: kazennyh@sibmail.com; redo@mail.tomsknet.ru

ALIFIROVA Valentina Mikhailovna, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Neurology and Neurosurgery Department of SBEI HPE SibSMU of MH of Russia, Tomsk, e-mail: v.alifirova@mail.ru