ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено
к печати решением
Ученого Совета
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
Протокол № 5 от 24.09.2020

Клинико-нейрофизиологическая диагностика больных фармакорезистентной эпилепсией

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2020

УДК: 616.853-07(075.4)

Клинико-нейрофизиологическая диагностика больных фармакорезистентной эпилепсией: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Н.А. Сивакова, Е.А. Корсакова, В.А. Михайлов. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 27 с.

Организация-разработчик: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы-составители: Сивакова Н. А., Корсакова Е.А., Михайлов В.А.

Рецензенты:
Киссин М.Я. – профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом общей и медицинской психологии и психосоматической медицины с основами психотерапии ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н., профессор.
Одинцова Г.В. – старший научный сотрудник, руководитель НИЛ эпилептологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

Аннотация
Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и труднокурабельных заболеваний. Фармакорезистентность у больных эпилепсией определяются невозможностью получить достаточный контроль приступов с помощью консервативной терапии. В настоящее время количество таких пациентов остается по-прежнему значительным. В методических рекомендациях изложены современные представления о резистентности к антиэпилептическим препаратам и механизмах ее формирования. Подробно рассматриваются клинические и нейрофизиологические предикторы труднокурабельных эпилептических приступов. Приводятся новые сведения об углубленных подходах к решению практических и научных задач в области клинической и электроэнцефалографической диагностики фармакорезистентной эпилепсии, которые помогают осуществлять своевременный выбор правильной лечебной тактики.
Методические рекомендации предназначены для врачей-неврологов, врачей-психиатров, врачей функциональной диагностики, врачей общей практики, нейрофизиологов, а также для научных работников, занимающихся проблемой клинического применения ЭЭГ.

ISBN 978-5-94651-082-0

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ 5

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ 8

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ 11

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ 11

МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ 15

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ 16

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЭГ-ИССЛЕДОВАНИЯ 24

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 17

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 27

УДК: 616.853-07 (075.4)

Клинико-нейрофизиологическая диагностика больных фармакорезистентной эпилепсией

Н. А. Сивакова, Е. А. Корсакова, В. А. Михайлов

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, сформулированному Международной противоэпилептической лигой (МПЭЛ), эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов и нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга (Fisher R. S. et al., 2005). Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и труднокурабельных заболеваний как среди детей и подростков, так и взрослого населения. Заболеваемость эпилепсией в мировой популяции составляет 50–70 на 100 000 человек в год, распространенность от 2 до 12,6 случаев на 1000 населения (Jallon P., 2006). Распространенность эпилепсии в Российской Федерации находится пределах 2,24–4,16 на 1000 населения (Гехт А. Б., 2005). Эпилепсия является серьезной медицинской проблемой, имеющей отчетливую социально-экономическую составляющую. В Российской Федерации траты общественного здравоохранения большей части денежных средств, выделяемых на лечение больных эпилепсией, связаны с терапией фармакорезистентных пациентов (Рудакова И. Г. и соавт., 2013). Так, на 20–30% больных с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), требующих частых посещений врача (в том числе по поводу полученных во время приступа травм и осложнений соматических заболеваний) и непрерывного медицинского ухода, приходится 75% всех прямых финансовых расходов, предназначенных для пациентов, страдающих эпилепсией (Белоусов Ю. Б. и соавт., 2004). Такая же ситуация и в других странах, в частности, в США, где 80% «стоимости эпилепсии» приходится на фармакорезистентных больных, у которых припадки продолжаются, несмотря на лечение (Begley C. E., Famulari M., Annegers J. F. et al., 2000).

При этом, по данным многочисленных авторов, несмотря на достигнутые в течение последних десятилетий успехи в лечении эпилепсии, количество фармакорезистентных пациентов за последние десятилетия сократилось только на 4%, а у 25–30% по-прежнему не удается получить достаточного контроля припадков с помощью консервативной терапии (Карлов В. А., 2010a; Mohanraj R., Brodie M. J., 2005). Это обстоятельство связано как с терапевтической брутальностью отдельных форм эпилепсии, обусловливающих устойчивость к современным лекарственным препаратам, так и с повышенным риском развития у этих пациентов угрожающего жизни эпилептического статуса или получаемых во время приступа серьезных травматических повреждений.

Считается, что ФРЭ — мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные механизмы (Карлов В. А., 2010а).

Учитывая недостаточную эффективность существующих терапевтических воздействий при лечении больных с ФРЭ, особое внимание в последнее десятилетие уделяется поиску причин, обусловливающих такого рода невосприимчивость больных к лекарственным препаратам и усовершенствованию диагностический мероприятий.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения механизмов формирования фармакорезистантных форм эпилепсии и выявления предикторов резистентности к противоэпилептическим препаратам с целью усовершенствования диагностики ФРЭ. Повышение информативности клинико-нейрофизиологических диагностических методов у больных с ФРЭ может позволить оптимизировать медикаментозную терапию и разработать новые подходы к лечению этих состояний.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Эпилепсия является заболеванием, для которого характерно хроническое течение, повторные эпилептические припадки и психопатологические расстройства (Томсон Т., 2009). В последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении больных эпилепсией (Незнанов Н. Г., Громов С. А., Михайлов В. А., Табулина С. Д., 2005; Perruca E., 2009; Glauser T. et al., 2013, Сивакова Н. А., Корсакова Е. А., Липатова Л. В., 2018). Создание международной классификации эпилепсии и эпилептических приступов, активная образовательная деятельность Международной, Европейской и Российской противоэпилептических лиг, успехи нейрохимии и фармакологии, использование методов нейрофизиологии и нейровизуализации, нейробиологических и нейроиммунобиохимических исследований способствовало выделению эпилептологии как самостоятельной клинической дисциплины и созданию во всем мире специализированных центров и кабинетов по диагностике и лечению эпилепсии.

Одновременно это позволило исследователям сосредоточиться на вопросах, которые раньше часто оказывались вне их внимания, в частности — на вопросах фармакорезистентных форм заболевания. Эксперты МПЭЛ рекомендуют использовать в этом случае термин «фармакорезистентная» вместо «рефрактерная», «не поддающаяся лечению антиэпилептическими препаратами (АЭП)» эпилепсия (medicallyintractable, refractory) (Kwan P. et al., 2010). Ряд экспертов предлагает рассматривать приступы как резистентные лишь в том случае, когда лечение АЭП неэффективно в течение 12 месяцев (Kwan P., Brodie M. J., 2000). По мнению Л. Р. Зенкова, под фармакорезистентной (труднокурабельной, не поддающейся лечению, рефрактерной) эпилепсией следует понимать заболевание, при котором тяжесть и частота припадков, сопутствующие неврологические

и психопатологические симптомы, а также побочные действия лекарств не поддаются удовлетворительной коррекции и неприемлемы для больного и/или их близких (Зенков Л. Р., 2017). Наиболее же признанным является определение фармакорезистентной эпилепсии, данное A. T. Berg, согласно которому признаками терапевтической резистентности можно считать: 1) неэффективное использование двух АЭП, которые последовательно применялись в монотерапии или одновременно при комбинированном лечении, и 2) сохраняющиеся приступы (1 и более в месяц) на протяжении 18 месяцев (Berg A. T. et al., 2006).

Несмотря на появление новых АЭП, проблема излечимости эпилепсии не утрачивает своей актуальности, поскольку количество пациентов с ФРЭ остается по-прежнему значительным, составляя, по разным оценкам, 25–30% от общего числа лиц с этим заболеванием (Карлов В. А., 2010a; Kwan P., Brodie M. J., 2000; Mohanraj R., Brodie M. J., 2005).

Эпилептические приступы, не поддающиеся контролю терапией, несут определенный риск физическому и психическому здоровью пациента. Так, во время психомоторных эпилептических приступов с неконтролируемым сознанием и двигательной активностью существует высокая опасность несчастных случаев и травм. С тяжело протекающими судорожными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом связаны повышенная смертность, возникновение или декомпенсация имевшихся у пациента соматических заболеваний.

Больные эпилепсией с активными, то есть наличествующими в обозримом периоде, эпилептическими приступами даже в том случае, если они дееспособны и работоспособны, часто испытывают трудности в трудоустройстве, груз социальной дискриминации и стигматизации (O'Donoghue M.F., Sander J. W. A. S., 1997; Вольф П., 2006).

Кроме того, наличие труднокурабельных эпилептических приступов у больных часто отягощено психологическими проблемами вследствие возникающего у них чувства неполноценности и зависимости от окружения, снижения самооценки, депрессий и других психических расстройств.

Очень часто в основе причин, приводящих к неэффективности терапии и частому срыву ремиссии, лежит нонкомплаентность больного. Несоблюдение больным приема лекарственных средств может проявляться в его несогласии с рекомендациями врача, нерегулярности посещения медицинских учреждений, прекращении лечения, отказе от психотерапии и других психосоциальных программ. Наблюдаемые нарушения часто имеют общие причины и оказывают взаимное влияние.

Нонкомплаетность приводит к приему больным алкоголя, пропуску АЭП по разным причинам, их самостоятельной отмене или снижению дозы АЭП, нарушению режима сна и бодрствования (в т. ч. депривации сна). При этом возобновление приема того же АЭП в прежней дозе у 2/3 пациентов с ФРЭ оказывалось неэффективным (Карлов В. А., 2008).

В связи со сказанным следует различать истинную фармакорезистентность и псевдорезистеность, которая, помимо нонкомплаентности пациента, может

явиться результатом ошибочной диагностической квалификации заболевания и связанного с этим обстоятельством неправильного выбора характера и алгоритма используемых терапевтических препаратов, некорректной их дозировки (недостаточные или чрезмерные дозы), нерационального сочетания АЭП, а также наличия ряда факторов, приводящих к срыву имеющейся в течение достаточно продолжительного срока ремиссии (Зенков Л. Р., 2017).

Достоверные и общепризнанные предикторы истинной некурабельности таких состояний отсутствуют. S. Sisodiya (2006) подчеркивает, что могут быть два пациента с одними и теми же пароксизмальными характеристиками заболевания, данными нейровизуализации и гистопатологией, один из которых «отвечает» на первый АЭП, а второй никогда не будет респондентом (Sisodiya S. et al., 2006).

Относительными предикторами резистентности являются: ранний дебют заболевания, симптоматическая (особенно мезиальная височная с левосторонней локализацией эпилептического очага) форма заболевания, сочетание нескольких типов припадков, их асинхронность, высокая частота, серийность, эпилептический статус в анамнезе, большая частота приступов до начала лечения, отсутствие ответа на первый АЭП, задержка психического развития, наличие психических расстройств, срыв медикаментозной ремиссии (Карлов В. А., 2008). О терапевтически малой курабельности заболевания могут также свидетельствовать и обнаруживаемые нарушения фоновой записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ): диффузные изменения ЭЭГ, высокий индекс эпилептиформной активности, очаговая эпилептиформная активность с ее генерализацией в фоне и/или при гипервентиляции, полиморфизм эпилептиформных изменений, сочетание с диффузной медленной активностью, наличие нескольких независимых очагов (Карлов В. А., 2008).

Считается, что фармакорезистентность — мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные механизмы (Карлов В. А., 2010б).

В настоящее время активно обсуждается генетическая обусловленность фармакорезистентности. Основное значение при этом придают генетическим механизмам, которыми объясняют то известное обстоятельство, что все пациенты по ответу на первый, адекватно подобранный препарат, делятся на респондентов и нон-респондентов (Kwan P., Brodie M. J., 2000). Этот ответ является важным, если не основным предиктором дальнейшей курабельности или некурабельности больного. Объясняется этот феномен «гипотезой мишени», которая трактует фармакорезистентность как результат отсутствия или потери чувствительности рецепторов ионных каналов, постсинаптических рецепторов к АЭП, т. е. рецепторов к соответствующему АЭП (Schmidt D., Löscher W., 2005). Генетический фактор может быть ответственным и за другой гипотетический вариант — формирование толерантности к АЭП в ходе лечения, в результате чего использование препаратов дает только временный эффект (Boggs J. G., Nowack W. J., Drinkard C. R., 2000).

Другое объяснение фармакорезистентности связано с теорией сверхэкспрессии мультилекарственных транспортеров («multidrugtransporters») и базируется

на наличии в организме генетически детерминированной системы, управляющей процессом перемещения веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (Карлов В. А., 2008). Представляют большой интерес сведения о том, что сверхэкспрессия мультилекарственных транспортеров обнаружена именно в эпилептогенных очагах больных с некурабельной височной эпилепсией (Dombrowsky S. M. et al., 2001; Sisodiya S. M., 2006). Эта генетически детерминированная система ограничивает прохождение через ГЭБ ионизированных и гидрофильных веществ, а также крупных молекул. Транспорт липофильных веществ, к которым относятся и АЭП, через ГЭБ осуществляется с помощью ряда протеинов, в частности Р-гликопротеина и семейства MRP-протеинов (Multidrugresistance-associated protein), находящихся в мембране эндотелия капилляров (Карлов В. А., 2008).

Наконец, в настоящее время выявлено, что в формировании ФРЭ несомненна также роль ГАМК-ергических сетей и нейротрансмиттерных систем (Карлов В. А., 2008). Фармакогенная резистентность при эпилепсии в значительной степени имеет возраст-зависимый характер. В раннем детском возрасте решающим фактором фармакорезистентности, как правило, является незрелость ГАМК-ергических сетей и нейротрансмиттерных систем: опережающее формирование возбуждающей (глутаматергической) и запаздывающее — тормозной (ГАМК-ергической) системы, а позже к этим факторам присоединяется также морфологическая и функциональная перестройка мозга под воздействием эпилептических припадков (Kwan P., Brodie M. J., 2000), что сочетается с аббератным функционированием формирующихся патологических мозговых систем (Гуляева Н. В., Гехт А. Б., 2009). Приведенные данные могут служить обоснованием третьей гипотезы — «нервной сети», когда резистентность объясняется преобладанием пула возбуждающих нейронов над пулом тормозных (Карлов В. А., 2008).

На международной конференции в США в 2006 г. была утверждена обоснованность всех трех вышеперечисленных гипотез, каждая из которых имеет значимые подтверждения: «гипотезы мишени», «транспортеров» и «нервной сети» (Карлов В. А., 1988; Schmidt D., Löscher W., 2006).

Таким образом, из вышеизложенного следует, что фармакорезистентность при эпилепсии является мультифакторным феноменом, до конца не исследованным, что определяет актуальность дальнейшего его изучения.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ

В области эпилептологии ЭЭГ является обязательным обследованием, которое позволяет устанавливать диагноз, определять локализацию эпилептического очага, степень функционального воздействия на близлежащие или отдаленные от него участки мозга, оценивать эффективность противоэпилептической терапии и составлять прогноз течения болезни. Наиболее диагностически значимым нарушением биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии является пароксизмальная активность (ПА). В электроэнцефалографии пароксизмом на-

зывается появление на фоне доминирующего ритма (активности) другой частотной компоненты с амплитудой, превышающей фоновую активность (Поворинский А. Г., Заболотных В. А., 1987). ПА также называют вспышки эпилептиформных волн, даже если они не превышают по амплитуде фоновую активность (Зенков Л. Р., 2017). Если пароксизм составляют специфические, эпилептиформные волны, то часто он обозначается как разряд. Таким образом, под ПА понимают внезапно возникающие, внезапно исчезающие и снова появляющиеся паттерны, состоящие из высокоамплитудных волн и/или эпилептиформных графоэлементов.

Наличие эпилептиформных феноменов в ЭЭГ является прямым свидетельством того, что в соответствующей области в данный момент происходят эпилептические разряды больших групп нервных клеток. Повторное обнаружение подобных разрядов в определенной постоянной области мозга свидетельствует о наличии эпилептического фокуса. Распространение эпилептических разрядов в мозге говорит о генерализации процесса, а анализ локализации фокусов этой активности и их временные взаимоотношения дают представление о путях и направлении распространения эпилептической активности (Зенков Л. Р., 2017). Обнаружение на ЭЭГ межприступных эпилептиформных разрядов и ЭЭГ-коррелятов приступов с позиций функциональной диагностики эпилепсии рассматривается как патогномоничный признак заболевания (Зенков Л. Р., 1991). При совпадении фокуса ПА на ЭЭГ со структурно-морфологическими изменениями головного мозга и клиническими проявлениями заболевания диагноз становится патогенетически обоснованным (Алиханов А. А., с соавт., 2009).

Общепринятая методика оценки уровня эпилептических нарушений основана на определении характера ЭЭГ в состоянии пассивного бодрствования и при воздействии различных функциональных проб, таких как ритмическая фотостимуляция, гипервентиляция, депривация сна, направленных на провокацию ПА. Однако далеко не всегда в межприступный период удается выявить специфическую, эпилептиформную активность, отражающую протекание эпилептогенеза. Большинство исследователей отмечают недостаточную информативность интериктальной записи рутинной ЭЭГ (Salinsky M. et al., 1987, Поворинский А. Г., Заболотных В. А., 1987, Морозов В. И. и соавт., 1988). В связи со стремительным совершенствованием медицинского оборудования для диагностики эпилепсии в последнее время все больше используются методики ЭЭГ-мониторирования, позволяющие проводить длительные исследования функционального состояния головного мозга, в том числе во время сна, что повышает эффективность выявления эпилептических нарушений (Александров М. В., Чухловин А. А., 2017).

В зависимости от частоты приступов и характера ЭЭГ-нарушений выделяется три степени тяжести эпилепсии (Ананьева Н. И. и соавт., 2014).

1. Легкая степень тяжести — частота приступов до нескольких (1–3) в год; ЭЭГ показывает незначительные изменения биоэлектрической активности головного мозга (временной индекс альфа-ритма 70–100%).

2. Средняя степень тяжести — частота припадков до нескольких (1–3) в месяц; ЭЭГ характеризуется дальнейшим снижением частоты альфа-ритма (временной

индекс альфа-ритма 30–70%) и продолжением замещения его альфаподобными тета- и дельта-ритмами. При этом может наблюдаться переход к доминированию альфаподобного тета-ритма частотой 5–6 колебаний в секунду, без зональных различий по коре больших полушарий, с амплитудой более 60–80 мкВ. На этом фоне наблюдаются различные патологические знаки: острые волны, пики, комплексы «острая волна — медленная волна», «пик — волна».

3. Тяжелая степень — частота приступов от нескольких в неделю до ежедневных. Продолжается резкое снижение представленности альфа-ритма на ЭЭГ (временной индекс альфа-ритма 0–30%) вплоть до его исчезновения. Замещение данного ритма происходит за счет увеличения индекса либо медленной (тета-, дельта-), либо высокочастотной активности (бета-волн). Амплитудные значения ЭЭГ достигают максимальных величин, отражая высокую степень церебральных нейроморфофункциональных нарушений. Частота представленности графоэлементов эпилептиформной активности наибольшая.

Динамика электроэнцефалографической картины больных на фоне противоэпилептической терапии позволяет объективно оценивать изменения функционального состояния головного мозга и в совокупности с клиническими данными определять эффективность проводимого лечения (Громов С. А. с соавт., 2017). Известно, что при ФРЭ церебральные нарушения, в особенности эпилептиформная активность, остаются более выраженными, чем в случае КЭ (Карлов В. А., 2008).

В клинической электроэнцефалографии наиболее распространен визуальный анализ ЭЭГ, который позволяет выявлять и качественно описывать как особенности спонтанной, фоновой ритмики головного мозга, так и основной маркер эпилептических нарушений — ПА. В дополнении к традиционному, визуальному анализу могут применяться различные методы математических обработок ЭЭГ-сигнала. Спектральный анализ, основанный на быстром преобразовании Фурье, зарекомендовал себя как надежный метод количественной оценки функционального состояния головного мозга. Спектральные показатели успешно применяются для улучшения диагностики различных психоневрологических расстройств, в том числе эпилепсии, составления прогноза течения этого заболевания и определения эффективности терапии (Липатова Л. В. и соавт., 2012; Зенков Л. Р., 2017). Расчет спектральной мощности позволяет количественно объективизировать выраженность патологической церебральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения. Совокупное применение рутинных и математических методов анализа ЭЭГ больных с ФРЭ помогает определять нейрофизиологические факторы резистентности к АЭП (Сивакова Н. А., 2015; Сивакова Н. А. и соавт, 2018).

Появление в ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), впервые описанного H. C. Jasper и K. Tuckel как «билатерально синхронный разряд, который исходит из унилатерального коркового фокуса», клинически характеризуется появлением вторично-генерализованных и новых видов припадков у пациентов с фокальной эпилепсией (Tuckel K., Jasper H., 1952).

W. T. Blume и N. Pillay определили ВБС как энцефалографический паттерн, состоящий из последовательности фокальных спайков, полиспайков или спайк-волновых комплексов, реже — медленных волн, за которыми следует вспышка билатеральных, синхронных и симметричных спайк-волновых комплексов с распространением на обе гемисферы, при этом данный феномен должен в неизменном виде повторяться хотя бы дважды в течение одной записи ЭЭГ. Авторы сформулировали следующие критерии ВБС: во время записи ЭЭГ должны быть зарегистрированы по крайней мере два эпизода с фокальным разрядом, предшествующим билатерально синхронной вспышке; фокальная активность, которая предшествует разряду, должна быть по своей морфологии похожа на межприступную фокальную активность и локализоваться в тех же отведениях; между фокальным разрядом и первым элементом вторичного билатерального разряда должен иметься временной интервал (Blume W. T., Pillay N., 1985).

Формирование ВБС у больных эпилепсией является одним из факторов, определяющих неблагоприятное, резистентное течение эпилепсии (Rougier A. et al., 1997; Tinuper P. et al., 1998; Федин А. И. и соавт., 2008). Возникновение ВБС приводит к появлению новых типов приступов, ранее не отмечавшихся у пациента: абсансов, миоклонических, тонико-клонических, тонических версивных, атонических. Значительная часть этих приступов (74% по данным Tinuper P. et al., 1998) сопровождается внезапными падениями, что часто приводит к тяжелой инвалидизации больного. ВБС является фактором риска развития эпилептического статуса (Белоусова Е. Д. и соавт., 2006). По результатам разных исследований от 31% до 74% фокальных эпилепсий, резистентных по отношению к противоэпилептическим средствам, сопровождаются развитием ВБС (Tinuper P. et al., 1995; Tinuper P. et al., 1998; Beaumanoir A., Mira L., 2003).

Таким образом, нейрофизиологическая диагностика фармакорезистентной эпилепсии может быть основана на данных визуального и спектрального методов анализа стандартной, рутинной ЭЭГ и ЭЭГ-мониторирования, с обязательным учетом наличия и степени выраженности ВБС.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ

Общая характеристика исследуемых групп пациентов

В настоящее исследования было включено 160 больных эпилепсией, находившихся на стационарном лечении в отделении лечения больных органическими психическими заболеваниями и эпилепсией СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. В ходе исследования больные эпилепсией были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. Фармакорезистентность определялась по критериям МПЭЛ: неэффективность терапии двумя и более АЭП в терапевтических дозах, применяемых как в режиме монотерапии, так и комбинации АЭП.

Во вторую группу вошли 80 пациентов с контролируемым течением заболевания, у которых при назначении АЭП приступов не наблюдалось более 12 месяцев.

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных с фармакорезистентной и контролируемой эпилепсией (абс. ч. и%)

Признаки	ФРЭ		КЭ	
	Абс.	%	Абс.	%
Пол:				
М	27	33,8	39	48,8
Ж	53	66,3	41	51,3
Возраст:				
16–25	27	33,8	32	40
26–35	25	31,3	28	35
> 35	28	35	20	25
Образование:				
Неполное среднее	7	8,8	-	-
Общее среднее	16	20	14	17,5
Специальное среднее	27	33,8	16	20
Учится в ПТУ, лицее	5	6,3	3	3,8
Высшее	20	25	39	48,8
Учится в ВУЗе	5	6,3	8	10
Трудовая деятельность:				
Не работает	43	53,8	16	20
Трудоустроены	37	46,3	64	80
Инвалидность:				
Нет	21	26,3	72	90
III группа	28	35	6	7,5
II группа	31	38,8	2	2,5
Семейное положение:				
Женат (замужем)	31	38,8	41	51,3
Разведен (разведена)	15	18,8	3	3,8
Не состояли в браке	34	42,5	36	45

Первую группу больных эпилепсией с ФРЭ составили 27 мужчин (33,8% от данной группы) и 53 женщины (66,3%) в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст 30,91 ± 1,1 год. Распределение больных в группе по возрасту было равномерно: от 16 до 25 лет — 33,8%, от 26 до 35 лет — 31,3%, более 35 лет — 35%.

Группу больных с КЭ составили 39 мужчин (48,8% от данной группы) и 41 женщина (51,3%) в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст 30,6 ± 1,2 год. Также не отмечалось четкой разницы между возрастными группами: от 16 до 25 лет — 40%, от 26 до 35 лет — 35%, более 35 лет — 25%.

Исследуемые группы по возрасту распределены равномерно, без статистически значимых различий (t = 0,207; p = 0,837).

По представленным данным в таблице 1 в группе с ФРЭ 33,8% имели среднее специальное образование, 25% получили высшее образование, 6,3% учились в высшем учебном заведении и 6,3% — в техникуме. Подавляющее большинство пациентов второй группы (48,8%) имели высшее образование, 10% обучались в высшем учебном заведении.

Около трети наблюдаемых лиц в группе с ФРЭ (46,3%) работали на обычном производстве, 53,8% пациентов были не трудоустроены. Инвалидность имели 73,8% больных с ФРЭ (28 человек III группу и 31 — II группу). В группе пациентов с КЭ занято трудовой деятельностью 80% обследованных, только 20% были не трудоустроены. Из этой группы 10% больных имели инвалидность (6 человек III группу и 2 — II группу нетрудоспособности).

Среди больных с ФРЭ замужних (женатых) было 42,5% и разведенных — 18,8%. По семейному положению во второй группе в браке состояли 51,3% пациентов, в разводе было 3,8%.

Таблица 2

Средний возраст начала и длительности заболевания в группах больных с фармакорезистентной и контролируемой эпилепсией

Параметры	ФРЭ M ± m	КЭ M ± m	Значение t-критерия Стьюдента	Уровень статистической значимости, p
Возраст начала заболевания	12,3 ± 0,1	22,8 ± 1,1	-7,232	<0,001
Длительность заболевания	18,6 ± 1,1	7,7 ± 0,7	8,639	<0,001

По данным, представленным в таблице 2, в группе с ФРЭ средний возраст начала заболевания составил 12,3 ± 0,1 год, при этом минимальный возраст был 1 год, а максимальный — 46 лет. В группе больных с КЭ средний возраст начала заболевания составил 22,8 ± 1,1 год.

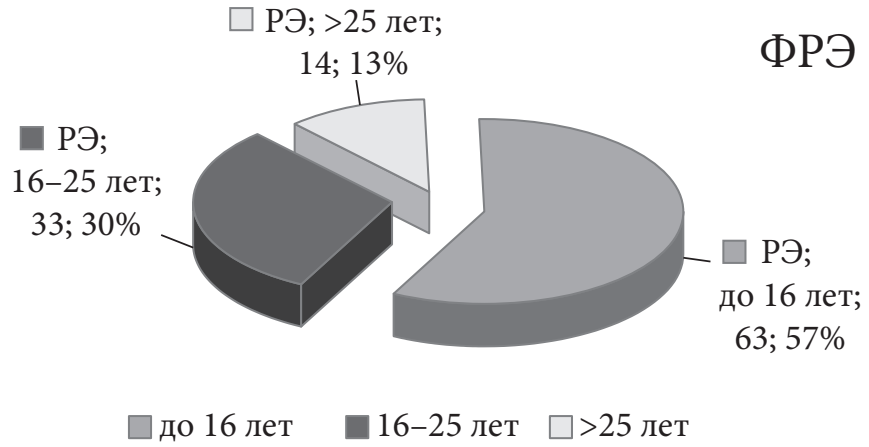

Рис. 1. Распределение больных с фармакорезистентной эпилепсией с учетом возраста начала заболевания

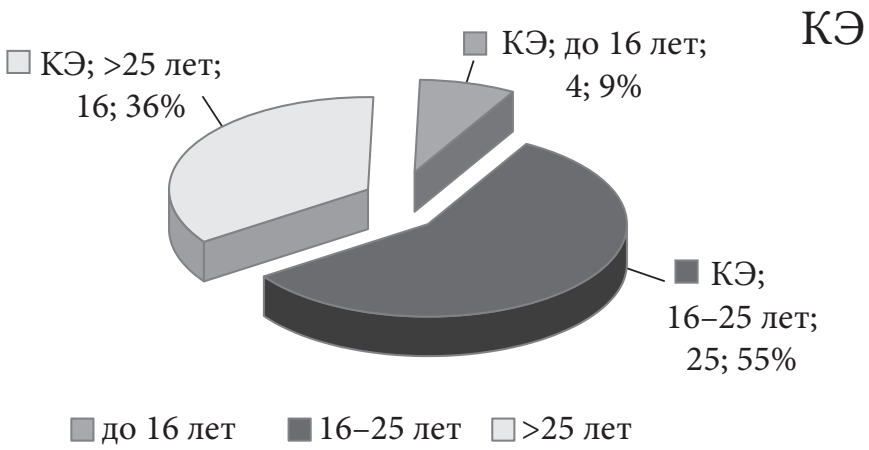

Рис. 2. Распределение больных с контролируемой эпилепсией с учетом возраста начала заболевания

На рисунке 1 указано распределение больных с ФРЭ с учетом возраста начала заболевания.

У большинства пациентов с ФРЭ (57% от данной группы) дебют начала заболевания приходился на ранний возраст (до 16 лет), у 30% пациентов приступы впервые возникли в возрасте от 16 до 25 лет, только у 13% больных — в более позднем возрасте.

Как видно из рисунка 2, в группе с КЭ превалировали пациенты (55% от данной группы) с началом заболевания в возрасте от 16 до 25 лет, только у 9% впервые припадки появились до 16 лет.

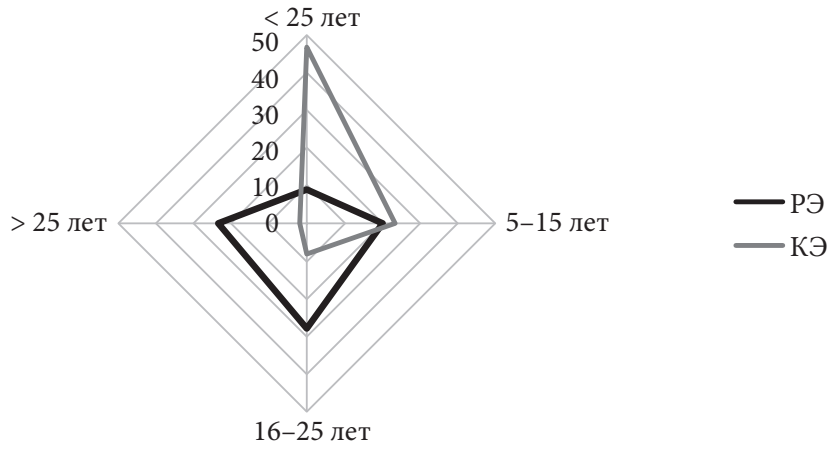

Рис. 3. Распределение больных с резистентной эпилепсией (РЭ) и контролируемой эпилепсией (КЭ) по длительности анамнеза заболевания

Средняя длительность заболевания на момент обследования составила 18,6 ± 1,1 год в группе с ФРЭ и 7,7 ± 0,7 в группе с КЭ ($t = 8{,}639$; $p < 0{,}001$).

Как видно из рисунка 3, в группе с ФРЭ длительность анамнеза заболевания у 23,8% пациентов составила от 5 до 15 лет, у 35% — от 16 до 25 лет, у 30% — 25 лет, у 7,8% — менее 5 лет. В группе больных с КЭ более высокий процент (58,8%) приходился на длительность заболевания менее 5 лет и только у 2,5% обследованных длительность заболевания была более 25 лет.

Таким образом, больные с ФРЭ чаще уступали по уровню образования пациентам с КЭ, чаще имели инвалидность и реже были трудоустроены, несколько чаще состояли в разводе. ФРЭ в сравнении с КЭ характеризовалась более ранним дебютом, чаще приходящимся на детский возраст (до 16 лет) и бóльшей длительностью заболевания (от 5 лет). Можно говорить о том, что начало заболевания в детском возрасте является одним из относительных предикторов ФРЭ.

Методы электрофизиологического обследования

В работе использовалось оборудование, разрешенное к применению в Российской Федерации:

- электроэнцефалограф-регистратор «Энцефалан 131-03», зарегистрирован в государственном реестре средств измерений под № 17829-98;
- электроэнцефалограф «Телепат 104Д», зарегистрирован в государственном реестре средств измерений под № 20295-00.

Обследуемым был проведен комплекс нейрофизиологических исследований, который включал рутинную ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинг. Рутинное исследование осуществлялось при закрытых глазах в состоянии пассивного бодрствования, а ЭЭГ-видеомониторинг — в состоянии пассивного бодрствования и во время

дневного сна. Оба вида ЭЭГ-обследований включали в себя проведение стандартных функциональных ЭЭГ-проб: ритмическая фотостимуляция (от 3 до 18 Гц) и гипервентиляция (3 мин). Рутинная ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинг регистрировалась монополярно с расположением электродов на поверхности головы по международной системе «10–20». В качестве индифферентных использовались электроды, располагающиеся на мочках левого и правого уха.

Общий характер нарушений биоэлектрической активности головного мозга оценивался посредством клинического визуального анализа ЭЭГ. Диффузные изменения выявлялись по отклонениям фоновой активности от нормальных показателей (Поворинский А. Г., Заболотных В. А., 1987) Локальные изменения диагносцировались по вспышкам дельта-, тета-, альфа-, бета-1-волн в тех или иных отведениях, без значимого превышения амплитуд относительно фоновой активности. Латерализация и акцент ПА определялись посредством выявления полушарного акцента и зоны преобладания по максимуму амплитудных значений, опережению волн в начале и запаздыванию в конце разряда, наибольшей представленности эпилептиформных графоэлементов. Выраженность ВБС оценивалась по степени распространения ПА из тех или иных зон на все отведения ЭЭГ. За легкую степень выраженности ВБС принималась генерализация ПА с сохранением существенной межполушарной асимметрии; за умеренную степень — без значительной межполушарной асимметрии, но с преимущественным распространением разрядов либо на передние, либо на задние отведения; за выраженную — без существенных полушарных преобладаний и фронто-окципитальных градиентов.

ПА анализировалась также с помощью спектрального метода. Спектральный анализ проводился на участках рутинной ЭЭГ, содержащих ПА, с расчетом усредненных спектральных показателей по эпохам анализа в 4 сек. При статистической обработке полученных результатов рассчитывались средние значения спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ, входящих в структуру церебральных пароксизмов, их стандартные отклонения, стандартные ошибки среднего значения. Далее производилось топографическое картирование спектральной мощности в заданных диапазонах частот с нормированием показателей.

Определение степени достоверности различий визуального анализа ЭЭГ проводилось с использованием критериев ф-Фишера и χ^2-Пирсона, усредненных показателей спектрального анализа — с применением критерия Манна-Уитни в статистическом пакете программ «Statistica 8».

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Общие данные о частоте эпилептических приступов в сравниваемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота эпилептических приступов у больных с фармакорезистентной и контролируемой эпилепсией

Частота приступов	Группа 1 ФРЭ		Группа 2 КЭ		ϕ	p
	n	%	n	%		
Единичные в анамнезе	—	—	4	5	—	—
1–2 в год	5	6,3	25	31,3	4,301	< 0,01
1–3 в месяц	13	16,3	30	37,5	3,08	< 0,01
Еженедельные	51	63,8	18	22,5	5,452	< 0,01
Ежесуточные	11	13,8	3	3,8	2,334	< 0,01
Всего	80	100	80	100		

Примечание: ϕ — угловое преобразование Фишера; p — уровень статистической значимости.

Как видно, в большинстве наблюдений у пациентов с ФРЭ отмечались частые припадки (93,8% от данной группы), причем у 63,8% больных приступы были еженедельные, а у 13,8% — ежесуточные, из числа которых у 7 человек (8,8%) — имели склонность к серийному проявлению. У 6,3% обследуемых припадки были редкими, то есть 1–2 раза в год.

В группе с КЭ у 36,3% респондентов приступы были редкие (единичными в анамнезе или 1–2 раза в год), у 37,5% — 1–3 раза в месяц, у 22,5% — еженедельные и только у 3,8% отмечались ежедневные приступы, без склонности к серийному течению.

Общие данные о клинической характеристике припадков в сравниваемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика припадков у больных с фармакорезистентной и контролируемой эпилепсией согласно классификации МПЭЛ (1981)

Тип припадка*	ФРЭ		КЭ		φ	p
	n	%	n	%		
Парциальные простые	69	86,3	62	77,5	1,455	> 0,05
С двигательным компонентом	16	20	27	33,8	1,986	**< 0,05**
Фокальные моторные без марша	3	3,8	10	12,5	2,093	**< 0,05**
Фокальные моторные с маршем	1	1,3	6	7,5	2,062	**< 0,05**
Адверсивные	9	11,3	3	3,6	1,859	**< 0,05**
Постуральные	2	2,5	5	6,3	1,195	> 0,05

Окончание таблицы 4

Тип припадка*	ФРЭ		КЭ		φ	p
	n	%	n	%		
Фонаторные	1	1,3	3	3,6	1,031	> 0,05
С сенсорными симптомами	22	27,5	20	25	0,36	> 0,05
Соматосенсорные	5	6,3	4	5	0,354	> 0,05
Зрительные	3	3,8	2	2,5	0,468	> 0,05
Обонятельные	2	2,5	3	3,8	0,468	> 0,05
Слуховые	1	1,3	2	2,5	0,563	> 0,05
Вкусовые	2	2,5	4	5	0,817	> 0,05
С головокружением	9	11,3	5	6,3	1,132	> 0,05
С вегетативно-висцеральными симптомами	7	8,8	6	7,5	0,297	> 0,05
С психическими симптомами	24	30	3	3,8		**< 0,01**
Дисфатические	6	7,5	1	1,3	2,062	**< 0,05**
Дисмнестические	4	5	2	2,5	0,841	> 0,05
С нарушением мышления	4	5	-	-	-	-
Аффективные	8	10	1	1,3	2,625	< 0,01
Иллюзорные	1	1,3	-	-	-	-
Галлюцинаторные	1	1,3	—	—	—	—
Парциальные сложные	59	73,5	14	17,5		< 0,01
С простыми парциальными и дальнейшим выключением сознания	21	26,3	8	10	2,739	**< 0,01**
С автоматизмами	38	47,5	6	7,5	6,11	**< 0,01**
Парциальные припадки со вторичной генерализацией	42	77,5	7	8,8		< 0,01
Простые парциальные с генерализацией	8	10	3	3,8	1,594	> 0,05
Сложные парциальные с генерализацией	18	22,5	2	2,5	4,237	**< 0,01**
Простые парциальные припадки, переходящие в сложные, а затем в генерализованные	36	45	2	2,5	7,292	**< 0,01**
Абсансы	3	3,8	5	6,3	0,68	> 0,05
Миоклонии	—	—	4	5	—	—
Генерализованные тонико-клонические	—	—	—	—	—	—

Примечание: φ — угловое преобразование Фишера; p — уровень статистической значимости. * Сумма (%) количества эпилептических припадков превышает 100%, т. к. учтены составляющие полиморфных припадков.

Согласно данным, представленным в таблице 4, в группе больных с ФРЭ наибольший удельный вес занимают сложные парциальные приступы с автоматизмами (47,5% от данной группы). Вторично-генерализованные припадки были отмечены у 77,5% пациентов в группе больных с ФРЭ. Среди простых парциальных с психическими симптомами наблюдались у 30% больных с ФРЭ, с сенсорными симптомами — у 27,5%, с вегетативными-висцеральными симптомами — у 8,8% и с двигательным компонентом — у 20%. Ни у одного больного в группе больных с ФРЭ не было первично-генерализованных или неклассифицируемых припадков.

В группе больных с КЭ основную часть составили простые парциальные приступы (у 77,5% пациентов), сложные парциальные приступы выявлены у 17,5% больных, вторично-генерализованные — у 8,8%.

При ФРЭ наблюдается больший клинический полиморфизм, представленный сочетанием простых, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов (у 91,3% пациентов). В группе с КЭ у 83,8% больных приступы были мономорфны и только в 16,3% случаев имело место сочетание нескольких видов приступов.

Таким образом, относительными клиническими предикторами ФРЭ можно считать:

— высокую частоту эпилептических приступов, от еженедельных до ежесуточных;
— приступы со склонностью к серийному течению;
— вторично-генерализованные приступы;
— клинический полиморфизм, представленный сочетанием простых, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов.

Результаты ЭЭГ-исследования

В ходе обследований у пациентов были выявлены умеренные, средней степени и выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствующие о нарушениях функционального состояния нейронов коры. На этом фоне, как показано в таблице 5, регистрировались локальные изменения: в правом полушарии — у 48,8% пациентов с ФРЭ и у 31,3% с КЭ ($p(\varphi) < 0,05$); в левом полушарии — у 33,8% больных с ФРЭ и 28,8% с КЭ ($p(\varphi) > 0,05$); в обоих полушариях — у 17,5% от группы с ФРЭ и 10% от группы с КЭ ($p(\varphi) > 0,05$). Локальные нарушения в исследуемых группах были распределены следующим образом: в лобной области — у 35,0% больных с ФРЭ и 10,0% с КЭ ($p(\varphi) < 0,01$), в височной — соответственно у 42,5% и 11,3% ($p(\varphi) <0,01$), в центральной — у 6,3% и 16,3% ($p(\varphi) < 0,05$), в теменной — у 8,8% и 20% ($p(\varphi) < 0,05$), затылочной — у 7,5% и 12,5% ($p(\varphi) > 0,05$).

Таким образом, наибольший удельный вес локальных изменений в группе больных ФРЭ пришелся на височную и лобную области.

Таблица 5

Топографическая характеристика ЭЭГ у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания

№	Характеристика ЭЭГ	ФРЭ		КЭ		φ	p
		n	%	n	%		
1	1.1. Локализация очаговых изменений	80	100	56	70		
	1.1.1. По полушариям						
	правое	39	48,8	25	31,3	2,277	**< 0,05**
	левое	27	33,8	23	28,8	0,683	> 0,05
	с двух сторон	14	17,5	8	10	1,385	> 0,05
	1.1.2. По областям						
	лобная	28	35	8	10	3,934	**< 0,01**
	височная	34	42,5	9	11,3	4,642	**< 0,01**
	центральная	5	6,3	13	16,3	2,049	**< 0,05**
	теменная	7	8,8	16	20	2,055	**< 0,05**
	затылочная	6	7,5	10	12,5	1,063	> 0,05
2	2.1. Наличие ПА						
	не выявляется	–	–	8	10	–	–
	в фоновой записи	77	96,3	31	38,8	8,911	**< 0,01**
	при ФН	3	3,8	41	51,3	7,621	**< 0,01**
	2.2. Локализация ПА по полушариям						
	в правом	43	53,8	24	30	3,086	**< 0,01**
	в левом	26	32,5	40	50	2,214	**< 0,05**
	в обоих	11	13,8	7	8,8	1,006	> 0,05
	2.3. Локализация ПА по областям						
	лобно-височная	36	45	7	8,8	5,496	**< 0,01**
	височная	20	25	6	7,5	3,112	**< 0,01**
	височно-теменная	11	13,8	6	7,5	1,303	> 0,05
	центрально-височная	6	7,5	10	12,5	1,063	> 0,05
	центрально-теменная	4	5	22	27,5	4,13	**< 0,01**
	теменно-затылочная	3	3,8	21	26,3	4,332	**< 0,01**

Окончание таблицы 5

№	Характеристика ЭЭГ	ФРЭ		КЭ		φ	p
		n	%	n	%		
3	3.1 Наличие ВБС	69	86,3	35	43,8	5,926	< **0,01**
	Легкой степени	10	12,5	20	25	2,049	< **0,05**
	Умеренной степени	23	28,8	12	15	2,138	< **0,05**
	Выраженной степени	36	45	3	3,8	6,824	< **0,01**

Примечание: φ — угловое преобразование Фишера; p — уровень статистической значимости.

ПА, включая пароксизмы неспецифических волн и эпилептиформную активность, зафиксирована и при ФРЭ, и при КЭ. Основными элементами ПА являлись комплексы «острая — медленная волна», «пик — волна», «множественный пик — волна», острые волны, пики, полипики, дельта-, тета-волны. Данные, приведенные в таблице 5, свидетельствуют о том, что в группе с ФРЭ у всех пациентов регистрировалась ПА. В фоновой записи ПА чаще возникала у больных с плохо контролируемыми припадками (в 96,3% случаев), чем с хорошо курабельными (38,8%) (p (ϕ) < 0,01). В результате проведения провоцирующих проб (гипервентиляции, фотостимуляции) в группе с ФРЭ процент выявления церебральных пароксизмов повышался до 100%. В группе с КЭ функциональные нагрузки вызывали пароксизмы еще у 51,3% обследованных, однако у 10% ПА так и не появлялась.

Локализация очаговых и пароксизмальных изменений в группе с ФРЭ чаще встречалась в лобной и височной долях (p (φ) < 0,01), а в группе с КЭ — в центральной и теменной областях (p (φ) < 0,05).

У большинства больных с ФРЭ акцент ПА определялся в лобно-височных и височных областях (45% и 25% от данной группы соответственно), у 13,8% пациентов — в височно-теменных, у 7,5% — в височно-центральных, у 5% — в центрально-теменных и у 3,8% — в теменно-затылочных зонах. Преобладание ПА в правом полушарии отмечено у 53,8% обследованных, в левом полушарии — у 32,5%, переменные акценты в обоих полушариях — у 11%. ПА с первичной заинтересованностью ствола мозга без значимых латеральных акцентов не обнаружена (таблица 5).

В группе больных с КЭ акцент ПА сформирован в левом полушарии у 50% обследованных, в правом полушарии — у 30%, в обоих полушариях — у 8,8%, в центрально-теменной области — у 27,5%, в теменно-затылочной — у 26,3%, в центрально-височной — у 12,5%, в лобно-височной — у 8,8%, в височной доле — у 7,5%, в височно-теменной области — у 7,5%. В 9% случаев регистрировалась ПА с первичной заинтересованностью ствола мозга.

Установлена зависимость очаговых и пароксизмальных ЭЭГ-изменений от резистентности заболевания ($\chi^2 = 26,42$; $p < 0,01$). В целом, при ФРЭ как локальные

Рис. 4. Распределение пациентов с резистентной эпилепсией (РЭ) и контролируемой эпилепсией (КЭ) по степени выраженности вторичной билатеральной генерализации

изменения, так и акцент ПА чаще регистрировались в височных и лобных долях, существенно реже — в затылочных, теменных и центральных областях головного мозга. При КЭ отмечалась обратная закономерность. Кроме того, в случае ФРЭ доминировала правосторонняя, а при КЭ — левосторонняя локализация ПА.

При резистентной эпилепсии на ЭЭГ наиболее часто регистрировались мультифокальные патологические изменения и ВБС различной степени выраженности (86,3%) (таблица 5). В группе больных с ФРЭ синдром ВБС зарегистрирован у 86,3% обследованных, а в группе больных с КЭ — только у 43,8% пациентов ($p(\varphi) < 0{,}01$). Клинически это выражалось в появлении у пациентов новых видов эпилептических припадков — генерализованных судорожных (тонико-клонических, клонических, тонических, миоклонических), абсансов, ранее не отмечавшихся у пациентов.

Распределение синдрома ВБС по степени выраженности в исследуемых группах представлено на рисунке 4.

Как видно, в группе с ФРЭ превалировали пациенты с выраженной степенью ВБС (45% случаев). Напротив, в группе с КЭ такие больные были в меньшинстве (3,8%) ($p(\varphi) < 0{,}01$). Итак, синдром ВБС при ФРЭ встречается в 1,91 раза чаще, чем при КЭ, при этом наиболее высокой степени выраженности он достигает, в основном, при наличии резистентности к АЭП.

Изучены спектральные характеристики ПА и оценена их связь с формированием синдрома ВБС, играющего важную роль в патоморфозе эпилепсии и развитии фармакорезистентности заболевания. Анализ данных спектрального анализа

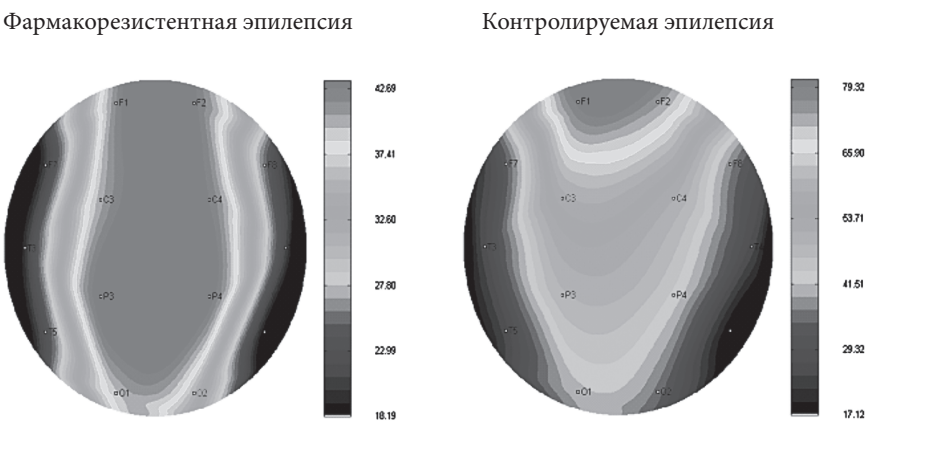

Рис. 5. Топограммы средних значений спектральной мощности пароксизмальной активности в тета-диапазоне при эпилепсии с контролируемыми приступами и фармакорезистентным течением. Справа от топограмм приведена цветовая шкала в мкВ^2

пароксизмальных изменений на ЭЭГ выявил как количественные, так и топографические различия спектральной мощности волн ПА между сравниваемыми группами пациентов. При рассмотрении всех основных ритмических ЭЭГ-диапазонов наиболее значимые результаты получены по дельта- и тета-ритмам, входящим в волновой состав церебральных пароксизмов (рисунок 5).

В группе больных с ФРЭ средние значения спектральной мощности дельта-волн в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, C3 и C4 были достоверно более низкими, чем в группе с КЭ ($p < 0,05$). Подобная тенденция отмечается и в диапазоне тета-ритма в Fp1, Fp2, F3 и F4. У пациентов с ФРЭ не выявлены значимые фронто-окципитальные различия, распределение величин спектральной мощности ПА в диапазонах дельта- и тета-ритмов по всем анализируемым ЭЭГ-отведениям равномерное. В группе с КЭ происходит градиентный рост показателей спектральной мощности тета-активности по направлению от затылочных областей к лобным, с повышением средних значений от O1 и O2 к отведениям Fp1 и Fp2 соответственно в 2,02 и 2,07 раза ($p < 0,05$).

Сглаженность фронто-окципитальных различий ПА у больных ФРЭ характеризует сходную степень участия диэнцефальных и мезэнцефальных отделов головного мозга в генерализации ПА, в то время как для больных с КЭ свойственна более активная роль диэнцефальных структур и менее активная — мезэнцефальных отделов. Подобные различия по характеру генерализации ПА и особенностям вовлечения в пароксизмы ствола головного мозга указывают на умеренный уровень ВБС при КЭ и значительный — при ФРЭ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что синдром ВБС является одним из неблагоприятных факторов, определяющих тяжелое, резистентное течение эпилепсии, что подтверждает литературные данные (Gobbi G. et al., 1989; Tinuper P. et al., 1998).

По результатам проведенных исследований нами рекомендуется проводить нейрофизиологическую диагностику у больных с ФРЭ, обращая особое внимание на следующие факторы, затрудняющие медикаментозный контроль над приступами:

— локальные изменения на ЭЭГ, которые определяются по вспышкам непароксизмальных тета-, дельта-, альфа-, бета-волн в тех или иных зонах коры;
— ПА в состоянии пассивного бодрствования, ее спорадическое появление на ЭЭГ в фоновой записи без дополнительных провокаций;
— правосторонняя латерализация ПА, проявляющаяся формированием пароксизмального акцента в тех или иных областях правого полушария;
— устойчивые нарушения нейрональной активности лобных и височных долей в виде соответствующих локальных изменений и/или пароксизмального фокуса;
— явление ВБС, которое оценивается по наличию вторичной генерализации ПА из зоны эпилептического очага на все отведения ЭЭГ;
— сглаживание фронто-окципитальных различий спектральной мощности ПА, связанное с выраженной степенью ВБС.

Данные нарушения церебральной активности у больных эпилепсией могут рассматриваться как относительные предикторы ФРЭ и должны учитываться как неблагоприятные, снижающие эффективность противоэпилептической терапии. Их совокупность коррелирует с высокой резистентностью к АЭП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение диагностических возможностей для больных с ФРЭ является важным шагом к оптимизации противоэпилептической терапии и разработке новых подходов к лечению заболевания. Особенности клинической картины эпилепсии с резистентными к АЭП приступами, а также нейрофизиологические корреляты фармакорезистентности могут рассматриваться как относительные предикторы ФРЭ. Наиболее существенными факторами риска формирования фармакорезистентых форм эпилепсии служат детский возраст начала заболевания, высокая частота эпилептических приступов, сочетание вторично-генерализованных приступов с простыми и сложными парциальными припадками, нарушения биоэлектрической активности лобных и височных долей, появление ПА на ЭЭГ в состоянии пассивного бодрствования, правосторонняя латерализация ПА, выраженная ВБС со сглаженностью фронто-окципитальных различий спектральной мощности ПА. Необходимо подчеркнуть, что синдром ВБС, будучи важным звеном в патоморфозе эпилепсии, играет одну из главных ролей в развитии фармакорезистентности заболевания. В целом, проведение углубленной клинико-нейрофизиологической диагностики больных ФРЭ позволяет обогатить представления о механизмах формирования резистентности к противоэпилептической терапии и наметить пути своевременного выбора правильной лечебной тактики.

Список литературы

1. *Александров М. В., Чухловин А. А.* Видео-ЭЭГ-мониторинг. Стратегия будущего. СПб., 2017; 145.
2. *Алиханов А. А., Генералов, В.О., Демушкина, А.А., Перепелова, Е. М.* Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей. М.: Видар М, 2009; 272.
3. *Ананьева Н. И., Громов С. А., Липатова Л. В., Табулина С. Д., Хоршев С. К., Корсакова Е. А., Якунина О. Н.* Органическая энцефалопатия и эпилептический синдром (обоснованность диагностики). Методические указания. СПб: СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. 2014: 30.
4. *Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С. и др.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Качественная клиническая практика. 2004; 4 (Спец. вып.): 89.
5. *Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю., Горчханова З. К., Коваленко Г. И.* Вторичная билатеральная синхронизация: проблемы диагностики и лечения. Фарматека 2006; Спец. вып.: Психиатрия/Неврология: 2–6.
6. *Вольф П.* Фармакорезистентность и эпилепсия. Международный неврологический журнал. 2006; 4(8) URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/2445.
7. Г*ехт А. Б.* Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 8: 63–68.
8. *Громов С. А., Сивакова Н. А., Корсакова Н. А., Катаева М. Ф.* Эпилепсия: классификация ремиссий припадков и болезни, их клинико-психолого-нейрофизиологические обоснования. Вопросы диагностики и фармакотерапии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2017; 3: 24–40.
9. *Гуляева Н. В.* Эпилепсия, гибель нейронов и нейрогенез. Эпилептология в медицине XXI века: материалы международной конференции, Москва, 6 апреля 2009 г. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М.: Светлица, 2009: 119–131.
10. *Зенков Л. Р.* Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991; 640.
11. *Зенков Л. Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М.: Медпресс-информ, 2017; 360.
12. *Карлов В. А.* Височная эпилепсия с дебютом в возрасте от 6 до 12 и от 12 до 16 лет. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1988; 88(6): 37–41.
13. *Карлов В. А.* Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108(10): 75–81.
14. *Карлов В. А.* Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Эпилепсия. Под ред. Н. Г. Незнанова. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2010а; 26 (III): 730–741.
15. *Карлов В. А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010б; 720.
16. *Липатова Л. В., Корсакова Е. А., Сивакова Н. А.* Спектральные характеристики ЭЭГ у больных симптоматической височной эпилепсией. Тезисы докладов X Всероссийский съезда неврологов, Н. Новгород, 17–21 июня 2012 г. 2012: 286–287.
17. *Морозов В. И., Слезин В. Б., Рыбина И. Я., Табулина Л. Д.* Электроэнцефалографическое исследование больных с бессудорожной формой и начальными проявлениями эпилепсии. Методические рекомендации. Л.: Изд-во ЛНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1988; 26.
18. *Незнанов Н. Г., Громов С. А., Михайлов В. А., Табулина С. Д., Ерошина Е. С., Коровина С. А.* Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб., 2005; 294.
19. *Поворинский А. Г., Заболотных В. А.* Пособие по клинической электроэнцефалографии. Л.: Наука, 1987; 62.
20. *Рудакова И. Г., Белова Ю. А., Котов А. С.* Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3–7.

21. *Сивакова Н. А.* Оптимизация диагностики и лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией и непсихотическими психическими расстройствами: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06. СПб., 2015; 173.
22. *Сивакова Н. А., Корсакова Е. А., Липатова Л. В.* Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(1): 6–13.
23. *Томсон Т.* Приступы, эпилепсия и коморбидные состояния. Эпилептология в медицине XXI века: материалы международной конференции, Москва, 6 апреля 2009 г.: 163–169.
24. *Федин А. И., Генералов В. О., Амчеславская Е. В., Мишнякова Л. П., Садыков Т. Р.* Клинические проявления синдрома вторичной билатеральной синхронизации у взрослых пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108(2): 13–18.
25. *Beaumanoir A., Mira L.* Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures/Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children. Ed. by. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel, L. Mira, B. Zifkin. France, Montrouge: John LibbeyEurotext. 2003: 195–205.
26. *Begley C. E., Famulari M., Annegers J. F. et al.* The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. Epilepsia. 2000; 41: 342–351.
27. *Berg A. T., Vickrey B. G., Testa F. M. et al.* How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. Ann. Neurol. 2006; 60: 73–79.
28. *Blume W. T., Pillay N.* Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. J. Epilepsia. 1985; 26(6): 636–641.
29. *Boggs J. G., Nowack W. J., Drinkard C. R.* Analysis of the «honey moon effects' in adult epilepsy patients. Epilepsia. 2000; 41(Suppl. 7): 222.
30. *Dombrowsky S. M., Desai S. V., Marrini M. et al.* Overtreatment of multidrug resistance genes in endothelial cells from patients of refractory epilepsy. Epilepsia. 2001; 42: 1501–1506.
31. *Fisher R. S., van Emde Boas W., Elger C. et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005; 46(4): 470–472.
32. *Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54(3): 551–563.
33. *Gobbi G., Tassinari C., Roger J. et al.* Particularites electro-encephalographiques des epilepsies partielles symptomatiques severes de l'enfant. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 1989; 19(3): 209–218.
34. *Jallon P.* Epidemiology of epilepsies. A practical guide to childhood epilepsies. Oxford, 2006: 17–20.
35. *Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J. et al.* Definition of drug resistant epilepsy. Epilepsia. 2010; 51(6): 1069–1077.
36. *Kwan P., Brodie M. J.* Early identification of refractory epilepsy. New Engl. J. Med. 2000; 342: 314–319.
37. *Mohanraj R., Brodie M. J.* Pharmacological outcome in early diagnosed epilepsy. Epilepsy Behavior. 2005; 6: 382–387.
38. *O'Donoghue M. F., Sander J.* The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. Epilepsia. 1997; 38: 15–19.
39. *Perruca E.* Current trends in antiepileptic drug therapy. Эпилептология в медицине XXI века: материалы международной конференции, Москва, 6 апреля 2009 г. 2009: 370–383.
40. *Rougier A., Claverie B., Pedespan J. M., Marchal C., Loiseau P.* Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. J. Neurosurg. Sci. 1997; 41(1): 51–57.

41. *Salinsky M., Knter R., Dasheiff R. M.* Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia. 1987; 28(4): 331–334.
42. *Schmidt D., Löscher W.* Drug resistance in epilepsy: putative neurological and clinical mechanisms. Epilepsia. 2005; 46: 858–877.
43. *Sisodiya S. M., Martinian L., Scheffer G. L., Van Der Valk P., Scheper R. J., Harding B. N., Thom M. et al.* Vascular colocalization of P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 1, breast cancer resistance protein and major vault protein in human epileptogenic pathologies. Neuropathology and applied neurobiology. 2006; 32(1): 51–63.
44. *Tinuper P., Cerullo A., Marini C., Avoni P., Rosati A., Riva R., Lugaresi E.* Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998; 64(2): 231–237.
45. *Tinuper P., Cerullo A., Riva R., Marini C., Provini F., Plazzi G., Lugaresi E.* Clinical and EEG features of partial epilepsy with secondary bilateral synchrony. Journal of Epilepsy. 1995; 8(3): 210–214.
46. *Tuckel K., Jasper H.* The ECG in Parasagittal lesions. Electroencephalogram. Clin. Neurophysiol. 1952; 4: 481–494.

Список использованных сокращений

АЭП — антиэпилептические препараты

ВБС — вторичная билатеральная синхронизация

КЭ — контролируемая эпилепсия

МПЭЛ — Международная противоэпилептическая лига

ПА — пароксизмальная активность

ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия

ЭЭГ — электроэнцефалограмма