

Сравнительная оценка показателей электроэнцефалографии в период сна и бодрствования у пациентов с резистентной локально-обусловленной эпилепсией

Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Бурлаков А.А.

The comparative assessment indicators of EEG during sleep and wakefulness in patients with resistant locally-associated epilepsy

Grebenyuk O.V., Svetlic M.V., Alifirova V.M., Burlakov A.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Бурлаков А.А.

Материалом для исследования послужили пациенты с локально-обусловленной эпилепсией (ЛОЭ), принимающие противоэпилептические препараты, — 151 человек. Из них 73 пациента с резистентной формой заболевания и 78 пациентов, контролируемых эпилептических приступов. Проводили мониторинг показателей ЭЭГ в цикле «сон — бодрствование». В группе с резистентной эпилепсией достоверно чаще выявлялась эпилептиформная активность и повышался индекс α -ритма во время сна по сравнению с периодом бодрствования.

Ключевые слова: резистентная локально-обусловленная эпилепсия, ритмы электроэнцефалографии, сон.

Substance for investigation serve patient with locally-associated epilepsy (LAE), taking antiepileptic drugs — 151 men. From them — 73 patients with drug-resistant forms of the disease and 78 patients with control epileptic seizure. Spend monitoring indicators of EEG during sleep and wakefulness cycle. In the group of patients with drug-resistant forms LAE significantly detected more frequently epileptiform activity and increase index α -rhythm during sleep in comparison with period wakefulness.

Key words: resistant locally-associated epilepsy, EEG rhythm, sleep.

УДК 616.853-073.97-092.4/9

Введение

Локально-обусловленная эпилепсия (ЛОЭ) является наиболее распространенным эпилептическим синдромом в популяции от 20 до 60 лет [1]. Современные подходы к диагностике ЛОЭ у взрослых основаны на выявлении эпилептогенного поражения коры головного мозга методами нейровизуализации [4, 19], а стандарты лечения — на адекватно подобранной терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП) [5].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ЛОЭ, до 40% пациентов остаются резистентными к терапии ПЭП [11].

В настоящее время известно, что в основе патогенеза ЛОЭ лежит патологическая гиперсинхронная

активность нейронных сетей, что фиксируется в виде эпилептиформной активности (ЭА) на ЭЭГ и является предрасполагающим условием для развития терапевтически резистентных форм эпилепсии [17, 20].

В связи с этим общепринятым является способ оценки эффективности фармакотерапии эпилепсии путем регистрации биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга методом ЭЭГ.

У взрослых ЭА регистрируется в 56,3% случаев [6].

До 30—40% больных, страдающих ЛОЭ, не имеют патологических паттернов на ЭЭГ [15].

Как правило, поиск способов повышения диагностических возможностей метода у взрослых проводится по двум направлениям: применяют продолженное мониторирование БЭА мозга в цикле «сон — бодрствование» и методы невизуального анализа ЭЭГ.

Естественным способом конвергенции исследовательских стратегий может оказаться сравнение мониторируемых фазовых состояний, таких как состояния бодрствования и сна у пациентов с ЛОЭ с использованием различных способов анализа получаемых данных.

Известно, что сон меняет возбудимость нейронов, их синхронизацию, а ритмы «сон — бодрствование» существенно влияют на приступы. Состояние сна само по себе неоднородно и является динамическим процессом, подверженным изменениям вследствие эпилептических приступов. Наиболее часто нарушения сна возникают при локально-обусловленных формах эпилепсий [18].

При неэффективной противозепилептической терапии будет наблюдаться обусловленная эпилептогенезом реорганизация церебральной ритмики не только в состоянии бодрствования, но и во сне.

Цель работы — проведение сравнительной оценки ЭЭГ-показателей бодрствования и сна у пациентов с резистентной формой ЛОЭ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили фрагменты ЭЭГ, полученных у пациентов с ЛОЭ (151 человек). В выборку вошли 73 пациента (36 женщин и 37 мужчин) с резистентной формой заболевания, принимающих ПЭП (группа 1), и 78 пациентов (32 женщины и 46 мужчин), контролируемых эпилептические приступы на фоне приема ПЭП (группа 2). Средний возраст в группе 1 составил $(29,9 \pm 10,9)$ года, в группе 2 — $(31,2 \pm 12,9)$ года.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст от 16 до 65 лет; длительность заболевания не менее 2 лет.

Диагноз «ЛОЭ» базировался на определении заболевания, сформулированном последней ревизией Международной противозепилептической лиги [10].

Резистентный (активный) характер эпилепсии. Под резистентной подразумевается эпилепсия, протекающая в течение 2 лет или более, при которой наблюдаются фокальные и вторично-генерализованные приступы частотой 1 раз в 3 мес и чаще, несмотря на лечение минимум двумя зарегистрированными противозепилептическими препаратами по отдельности или вместе в адекватных дозах.

Контролируемая эпилепсия. Под контролируемой эпилепсией подразумевается отсутствие приступов с вторичной генерализацией в течение последних 3 мес на фоне проводимого лечения ПЭП.

В качестве группы сравнения (группа 3, 70 человек, из них 28 женщин и 42 мужчины) была отобрана когорта лиц с редкими пароксизмами, не принимающих ПЭП. Средний возраст в группе составил $(31,37 \pm 12,8)$ года.

Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Методы исследования включали оценку пароксизмального, перинатального анамнеза, пароксизмального синдрома, неврологического и когнитивного статусов.

Всем пациентам проводилось магнитно-резонансное сканирование для выявления эпилептогенного повреждения коры головного мозга. Для оценки визуальных паттернов и спектральных характеристик ЭЭГ регистрировали БЭА мозга в цикле «сон — бодрствование». Продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг выполнялись на аппарате «Нейрон-Спектр-4ВП» фирмы «Нейрософт» (Россия).

Визуальную оценку и интерпретацию эпилептических паттернов на ЭЭГ проводили по общепринятым критериям [7, 16].

В качестве материала для анализа использовали участки ЭЭГ, лишенные артефактов в период расслабленного бодрствования и во 2—3-ю стадию фазы медленного сна непосредственно перед наступлением Δ -сна.

Математическая обработка включала в себя этап нахождения индексов ЭЭГ (θ , Δ , α , β), усреднение значений индексов от всех отведений использованного монтажа, поиск статистических различий между сформированными группами, сравнение полученных данных.

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами Манна—Уитни и Фридмана с использованием пакета Statistica 6.0 for Windows. Полученные данные были представлены в виде медианы Me , первого Q_1 и третьего Q_3 квартилей. За достоверный принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пароксизмальный анамнез был отягощен у 26% пациентов из группы 1, у 13% из группы 2 и у 19%

больных в группе 3. При объективном исследовании не выявлено грубых нарушений в интеллектуально-мнестической сфере и неврологическом статусе у всех пациентов.

Признаки эпилептогенного поражения коры головного мозга были выявлены у 51% пациентов группы 1, 32% — группы 2 и 10% больных из группы 3.

В группе 1 лобная локализация ЛОЭ была установлена у 20,03% пациентов, височная — у 63,01%, теменная и затылочная — у 5,48%. В 11,48% диагностировалась мультифокальная форма заболевания.

У представителей группы 2 лобная локализация установлена в 30,77% случаев, височная — в 57,69%, теменная — в 3,85% и затылочная — в 7,69%.

На первом этапе работы проводилась оценка визуально выявляемых паттернов ЭЭГ. ЭА достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов с резистентной формой ЛОЭ (табл. 1). Причем ЭА преобладала в группе 1 в период сна.

Таблица 1

Частота выявления эпилептиформной активности в исследуемых группах, %

Группа	ЭА	ЭАБ	ЭАС	ДРБ	ДРС	ГРБ	ГРС	РРБ	РРС
1	59	37	44	25	19	19	16	23	27
2	31	22	17	12	8	14	5	6 ¹	9
3	40	31	20	19	9	23	7	7 ¹	9

Примечание. ЭАБ — эпилептиформная активность бодрствования, ЭАС — эпилептиформная активность сна, ДРБ — диффузные разряды бодрствования, ДРС — диффузные разряды сна, ГРБ — генерализованные разряды бодрствования, ГРС — генерализованные разряды сна, РРБ — региональные разряды бодрствования, РРС — региональные разряды сна.

Частота выявления диффузных и генерализованных разрядов в состоянии расслабленного бодрствования не различалась в исследуемых группах, однако региональная ЭА у пациентов из группы 1 чаще регистрировалась независимо от мониторируемого функционального состояния мозга. Согласно литературным данным, обнаружение регионарных патологических паттернов на ЭЭГ рассматривается как маркер активности нейронов эпилептогенного фокуса и является нейрофизиологическим критерием диагноза ЛОЭ [8].

Можно предполагать, что регионарная ЭА, определяемая у представителей группы 1, свидетельствует о наличии генераторов патологической активности, не компенсированных приемом ПЭП.

По мнению некоторых авторов, частое отсутствие ЭА в интериктальный период при фокальных эпилепсиях у взрослых заставляет сомневаться в необходимости проведения рутинного исследования ЭЭГ в период бодрствования [14]. С другой стороны, в период бодрствования у лиц, не имеющих эпилепсии, даже в короткой записи могут выявляться пароксизмальные паттерны, рассматриваемые в качестве ЭЭГ-эквивалентов предрасположенности к синхронизации нейронов коры головного мозга.

В настоящей выборке обращает на себя внимание высокий процент обнаружения ЭА в группе 2. Генерализованные и диффузные разряды в период бодрствования наблюдались у лиц с редкими приступами, не принимающих ПЭП, и интерпретировались как пароксизмальные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к гиперсинхронизации в центральной нервной системе.

Для различения 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 ЭА [13]. Однако, анализируя результаты визуальной оценки ЭЭГ в исследуемых группах, следует отметить, что практически половина пациентов с эпилепсией не имели ЭА как в период бодрствования, так и в период сна.

На втором этапе работы проводили оценку спектрального состава ЭЭГ в исследованных функциональных состояниях.

Результаты спектрального анализа ЭЭГ в группах в период бодрствования приведены в табл. 2.

Таблица 2

Статистические характеристики относительных значений ритмов в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах, %

Ритм	Группа								
	1			2			3		
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃
Δ	21,27	29,57	41,47	20,41	28,01	39,73	26,60	31,64 ¹	42,50
θ	22,18	25,64	29,88	24,66	27,52 ¹	32,46	22,95	28,28	33,21
α	8,50	11,03	15,31	9,73	14,33 ¹	18,85	6,90	9,98 ¹	13,77
β	15,59	26,07	36,41	14,00	24,83	31,54	12,38	20,07 ¹	29,72

Примечание. Здесь и в табл. 3: ¹ — достоверные различия по сравнению с группой 2.

У пациентов в состоянии ремиссии в период бодрствования наблюдались большие значения индекса

α -ритма по сравнению с группами 1 и 3, в свою очередь, у пациентов с резистентной формой отмечены более высокие значения индекса β -активности по сравнению с группой 3. В целом у пациентов с эпилепсией достоверно отмечалось преобладание высокочастотных ритмов в спектре ЭЭГ (α - и β -ритмы) в период бодрствования по сравнению с группой 3. Так, суммарный индекс α - и β -ритмов в группах 1 и 2 не различался и составил 29,08; 39,23; 48,82 и 27,4; 39,96; 48,6 соответственно, а в группе 3 был достоверно ниже — 21,4; 31,66; 45,32 (первый квартиль Q_1 , медиана Me , третий квартиль Q_3 соответственно).

В отдельных работах показано, что ЭЭГ пациентов с эпилепсией в период бодрствования отличается повышением индексов в диапазонах α - и β -ритмов [3]. Можно предполагать, что выявленный феномен выступает признаком избыточной синхронизации нейронов головного мозга в высокочастотной полосе ритмов, что характерно для эпилепсии.

В то же время в исследуемых группах пациентов с эпилепсией наблюдались различия по уровням медленно-волновой активности (Δ - и θ -ритм). Так, суммарный индекс Δ - и θ -ритмов в группе 1 был достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составил 46,12; 56,07; 69,94 против 50,4; 63,72; 75,76 соответственно. Суммарный индекс медленно-волновой активности в группе 2 был также снижен по сравнению с группой 3 и составил 28,27; 56,01; 71,56 (Q_1 , Me , Q_3), однако уровень различий не достигал статистически значимого.

Нельзя исключить, что миграция доминирующей активности в диапазонах низко- и высокочастотных ритмов в группах 1 и 2 может быть обусловлена как особенностями течения заболевания, так и влиянием применяемых ПЭП.

Следует заметить, что определенное воздействие на разброс показателей спектрометрии при исследовании БЭА головного мозга в период бодрствования могут оказывать электрические процессы, связанные с поддержанием фоновой активности мозга. Поскольку период сна характеризуется наличием стабильных фазовых процессов, образующих циклы сна, исследование ЭЭГ во сне при эпилепсии, по классическим представлениям, имеет большую диагностическую значимость [12].

Спектрометрия ЭЭГ в период сна у пациентов с резистентной эпилепсией в большинстве случаев выявляет нарушение физиологической реорганизации циркадной ритмики [2].

Результаты спектрального анализа в исследуемых группах в период сна приведены в табл. 3.

У пациентов из группы 1 наблюдалось достоверное повышение исследуемых показателей в высокочастотной полосе спектра, включающей α - и β -активность и снижение содержания Δ -ритма по сравнению с группой больных с ремиссией эпилепсии.

Так, суммарный индекс α - и β -ритмов в группах 2 и 3 составил 10,1; 18,8; 25,31 и 12,18; 20,31; 25,81 соответственно, а в группе 1 — 17,31; 23,18; 30,01 (Q_1 , Me , Q_3).

Таблица 3

Статистические характеристики относительных значений ритмов в состоянии сна, %

Ритм	Группа								
	1			2			3		
	Q_1	Me	Q_3	Q_1	Me	Q_3	Q_1	Me	Q_3
Δ	31,40	35,93	44,19	31,75	40,22 ¹	51,23	33,71	39,91 ¹	52,69
θ	32,44	37,99	41,64	34,99	38,31	42,13	32,66	37,50	41,75
α	11,41	15,70	18,94	7,04	12,69 ¹	18,32	8,49	13,91	18,56
β	4,73	7,30	10,62	2,87	4,95 ¹	7,40	2,99	5,07 ¹	8,00

В свою очередь, суммарный индекс Δ - и θ -ритмов в группах 2 и 3 составил 73,95; 80,72; 89,06 и 72,93; 79,49; 87,51 соответственно, а в группе 1 — 68,48; 75,69; 81,37 (Q_1 , Me , Q_3).

Следует отметить, что, согласно полученным данным, нейродинамика в период сна у представителей из группы 2 достоверно не различалась с показателями, характеризующими процессы реорганизации циркадной ритмики у пациентов с редкими приступами вне приема ПЭП. Расценивая преобладание высокочастотных ритмов в период сна у пациентов с резистентной формой как показатель не компенсированной приемом ПЭП патологической активности, необходимо заметить, что, согласно литературным данным, процессы саногенеза при ЛОЭ, как правило, ассоциируются с появлением медленно-волновой низкочастотной десинхронизирующей активности [3]. Можно предположить, что преобладание θ -активности в период бодрствования и Δ -активности в период сна у пациентов из группы 2 по сравнению с группой 1 является функциональным отражением нейродинамических процессов, лежащих в основе формирования ремиссии ЛОЭ.

На третьем этапе оценивали реактивность ритмов ЭЭГ в исследованных физиологических состояниях.

Оказалось, что у пациентов из группы 1 по сравнению с представителями группы 2 наблюдалось достоверное преобладание α -активности в период сна по отношению к периоду бодрствования (0,56; 0,75; 0,98 против 0,78; 1,17; 1,89 (Q_1 , Me , Q_3 соответственно)). Различия в циркадных колебаниях других ритмов оказались статистически не достоверны.

Выявленное нарастание индекса α -ритма в период сна у взрослых больных ЛОЭ, резистентных к проводимой терапии ПЭП, может рассматриваться в сочетании с оценкой клинической картины и визуальной характеристикой ЭЭГ как показание к модификации терапевтического протокола [9].

Выводы

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

2. У пациентов с эпилепсией вне зависимости от частоты припадков в период бодрствования наблюдается преобладание ритмов в высокочастотной полосе спектра (α - и β -ритмы).

3. У пациентов с резистентной эпилепсией наблюдалось нарастание индекса α -активности в период сна.

Литература

1. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе // Журн. неврологии и психиатрии. 1999. Т. 99, № 7. С. 4—7.
2. Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Пеккер Я.С. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ в цикле сон — бодрствование у пациентов с локально-обусловленной эпилепсией // Бюл. сиб. медицины. 2008. Прил. 1. С. 218—222.
3. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 280 с.
4. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармако-резистентные эпилепсии. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 208 с.
5. Карлов В.А. Стратегия и тактика эпилепсии сегодня // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. № 8. С. 28—34.
6. Карлов В.А. Эпилепсия. М., 1990. 336 с.
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с.
8. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. СПб.: Политехника, 1997. 233 с.
9. Пат. 2409216. Способ оценки локально-обусловленной эпилепсии у взрослых // Изобретения полезные модели. № 2. М., 2011. С. 15.
10. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии: справочное руководство / сост. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. М., 2005. 143 с.
11. Brodie M.J. Management strategies for refractory localization related seizures // *Epilepsia*. 2001. V. 42. Suppl. 3. P. 27—30.
12. Gibbs F.A., Gibbs E.L. In: Atlas of electroencephalography. Vol. II: Cambridge, Mass: Addison-Wesley. 1952. P. 346.
13. 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 (www.sign.ac.uk).
14. Doppelbauer A., Zeithofer J., Zifko U. et al. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients // *Acta Neurol. Scand.* 1993. V. 87. P. 345—352.
15. Ketz E. Occurrence of epilepsies in family members of probands with different epileptic syndromes // *Internist (Berl.)*. 1977. V. 18, № 2. P. 86—89.
16. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. 2000. 208 p.
17. MacDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M. et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures // *Ann. Neurol.* 2000. V. 48. P. 833—841.
18. Malow B.A. Sleep and epilepsy // *Neurologic Clinics. Sleep Disorders II* / Ed. M.S. Aldrich. Saunders, Philadelphia, 1996. P. 765—791.
19. Reid S. Therapeutic approaches in Adults // *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1998. P. 21.
20. Shafer S.Q., Hauser W.A., Annegers J.F. et al. EEG and other early predictors of epilepsy remission — a community study // *Epilepsia*. 1988. V. 29. P. 590—600.

Поступила в редакцию 01.11.2011 г.

Утверждена к печати 15.12.2011 г.

Сведения об авторах

О.В. Гребенюк — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

М.В. Светлик — канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ (г. Томск).

В.М. Алифирова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

А.А. Бураков — врач функциональной диагностики кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Бурлаков А.А.

Сравнительная оценка показателей ЭЭГ...

Для корреспонденции

Гребенюк Олег Валерьевич, тел./факс (382-2) 53-34-65; e-mail: oleg129@sibmail.com