

Электроэнцефалографические предикторы эффективности стартовой терапии в дебюте эпилепсии у взрослых

Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Жанкова В.И.

EEG-predictor's effectiveness of starting therapy in epilepsy *de novo* by adult

Grebenyuk O.V., Svetlic M.V., Alifirova V.M., Jankova V.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Жанкова В.И.

Представлено исследование реактивности церебральных ритмов при функциональных нагрузках у 49 пациентов с дебютом эпилепсии. Проводились световая стимуляция и когнитивная активация. Показано, что пациенты, достигшие ремиссии на стартовом антиконвульсанта, имели сохранную реактивность мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, реактивность церебральных ритмов, противосудорожная терапия.

The study cerebral rhythm reactivity by functional load at 49 patient's with epilepsy *de novo*. Make photic stimulation and cognitive activation. It was demonstrated that patients, who get remission on starting anticonvulsant therapy have intact brain reactivity.

Key words: epilepsy, brain reactivity, anticonvulsant therapy.

УДК 616.853-053.8-036.1-085:615.213]-036.8-073.97

Введение

Эпилепсия и эпилептические синдромы являются одними из распространенных заболеваний центральной нервной системы. В настоящее время известно, что частота заболеваемости эпилепсией различается в разных возрастных группах. В популяции от 20 до 60 лет она составляет 30—40 новых случаев на 100 тыс. населения в год [16]. Дебютировать во взрослом возрасте могут как идиопатические, так и локально обусловленные формы заболевания [2, 15].

Общепризнанным стандартом лечения эпилепсии считается монотерапия препаратом, адекватно подобранным соответственно виду эпилептического синдрома, что предполагает освобождение пациента от приступов при сохранении адаптационного потенциала в социуме [8]. В то же время успешность стартового лечения эпилепсий, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 50% [7, 14].

Согласно результатам отечественных исследований, эффективную терапию получают до 30% пациентов [3]. Зачастую срыв медикаментозной ремиссии возникает по причине необоснованной замены правильно назначенного антиэпилептического препарата (АЭП) [1].

Предрасполагающим условием для развития терапевтически резистентных форм эпилепсии считается комплекс исходных клинко-anamnestических, нейрофизиологических и морфологических факторов, таких как наличие семейной отягощенности по эпилепсии, органического поражения мозга, вторично генерализованных приступов, склонность к серийности или высокая частота приступов, изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в состоянии расслабленного бодрствования и при функциональных нагрузках [18, 20].

К плохому прогнозу эпилепсии предрасполагает не только регистрация эпилептиформных паттернов, но и выявление периодического регионального замедления, что может рассматриваться как следствие реализации собственных механизмов противоэпилептической защиты при неблагоприятном варианте течения заболевания [9].

Наряду с интерпретацией визуально определяемых патологических паттернов ЭЭГ одним из современных методов количественной оценки нейродинамических нарушений является спектральный анализ, позволяющий оценить реактивность мозговых структур [6].

Обычно в рамках спектрального анализа рассматриваются средний, максимальный, минимальный ритм частотного диапазона, индекс определенного ритма в совокупности ко всем ритмам, взаимная корреляция ритмов, когерентность ритмов, а также частота доминирующего ритма в определенном частотном диапазоне. В литературе подробно описаны значения ритмов, характеризующих состояние мозга [5]. Имеются сведения, что соотношение ритмов в процессе регистрации ЭЭГ показывает картину реактивности мозга в ответ на функциональные нагрузки [11].

В последние годы накапливаются клинические данные о реорганизации спектрального состава ЭЭГ под влиянием различных психотропных препаратов. Показано влияние АЭП на церебральную ритмику в высокочастотных («невизуальных») диапазонах [12]. Можно предполагать, что существующие возможности методов математической обработки ЭЭГ далеко не исчерпаны, и их применение в диагностике неврологических заболеваний, в том числе и при эпилепсии, будет только возрастать. Безусловным преимуществом спектрального анализа над визуальной оценкой ЭЭГ является получение и документирование количественных характеристик исследуемого набора данных, что уже в настоящее время представляется полезным как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Актуальность ранней диагностики эпилепсий, рефрактерных к монотерапии АЭП, несомненна, и при отсутствии показаний к хирургическому лечению на первый план выходит стратегия рациональной политерапии, способной повысить вероятность контроля над приступами у этой категории пациентов [13].

В настоящее время признано, что одним из наиболее значимых предикторов достижения ремиссии в дебюте эпилепсии является эффективность стартового АЭП при условии его адекватного назначения в режиме монотерапии [17].

Однако литературные данные, характеризующие особенности нейродинамики в дебюте заболевания у взрослых, носят противоречивый характер.

В связи с этим ретроспективное изучение спектральных характеристик ЭЭГ пациентов с эпилепсией *de novo*, достигших ремиссии на стартовой терапии АЭП, представляется актуальным как в методологическом аспекте дальнейшей разработки количественных методов оценки нейродинамических наруше-

ний, так и в клинической плоскости уточнения ранних предикторов эффективности стартовой терапии этого заболевания.

Цель исследования — оценить динамику спектрального состава ЭЭГ у взрослых пациентов с дебютом эпилепсии, достигших ремиссии на стартовом антиконвульсанте.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили файлы, содержащие наборы данных, полученных при регистрации ЭЭГ у 49 пациентов с эпилепсией (26 женщин, 23 мужчины), впервые обратившихся для назначения противоэпилептической терапии.

Все пациенты до начала терапии имели два или более неспровоцированных тонико-клонических приступа.

Приступы были расценены как фокальные с генерализацией у 62% пациентов, как первично генерализованные — у 8%. Не удалось уточнить характер приступов по анамнестическим данным у 30% пациентов.

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

Межприступные эпилептиформные паттерны при регистрации ЭЭГ были зафиксированы у 67% больных, из них в период бодрствования у 49%, в период сна — у 56% пациентов (от числа прошедших мониторинг цикла сон — бодрствование). Регионарные и диффузные межприступные эпилептиформные паттерны были зарегистрированы у 36%, генерализованные — у 18% пациентов.

В исследовании не включались лица с документированным по результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга дебютом миоклонических и абсансных форм идиопатических эпилепсий.

Магнитно-резонансная томография на момент включения в исследование была проведена 55% пациентов. Томографические признаки эпилептогенного поражения коры головного мозга выявлены у 44%, не выявлены у 56% пациентов.

В исследование не включались также пациенты после перенесенных нейрохирургических вмешательств по поводу объемных образований головного мозга и черепно-мозговых травм.

Симптоматические локально обусловленные формы эпилепсии (СПЭ) диагностированы у 24,5%,

вероятно симптоматические (КПЭ) — у 63,5%, идиопатическая эпилепсия с приступами Grand mal (ГСП) — у 12%.

У всех пациентов стартовая терапия проводилась карбамазепином (CBZ) и вальпроевой кислотой (VPA). Препараты CBZ были назначены 13 пациентам с КПЭ, 10 больным с СПЭ и 1 пациенту с ГСП. VPA применялась в качестве стартового АЭП у 18 пациентов с КПЭ, у 5 — с ГСП и у 2 пациентов с СПЭ. Оценка эффективности лечения проводилась через год после начала терапии.

За критерий разделения по группам приняли факт смены стартового АЭП в связи с его неэффективностью. Таким образом, были сформированы две группы. Основную группу (АЭП+) составили 19 пациентов в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст $30,9 \pm 12,9$ года) с дебютом эпилепсии, достигшие ремиссии после назначения стартового АЭП. Группу сравнения (АЭП-) составили 30 пациентов в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $28,7 \pm 11,4$ года) с дебютом эпилепсии, не достигшие ремиссии после назначения стартового АЭП.

Достоверных различий между группами КПЭ, СПЭ и ГСП по исследуемым признакам в основной и сравняемой группах не выявлено, поэтому дальнейший анализ проводился безотносительно клинической формы заболевания.

В обеих группах проводилось стандартное ЭЭГ-исследование на компьютерном энцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВП» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново) с наложением поверхностных электродов по системе 10—20, с использованием монополярного способа регистрации электрической активности головного мозга. В качестве референтного использовался ушной электрод.

После регистрации фоновой ЭЭГ в состоянии расслабленного бодрствования всем пациентам проводилась проба с открыванием и закрыванием глаз и 25 пациентам — регистрация когнитивных аудиальных вызванных потенциалов (ВП) P300 по стандартной методике в ситуации случайно возникающего события (в ответ на слуховую невербальную стимуляцию). Условия стимуляции: бинауральная, длительность стимула 50 мс, интенсивность 80 дБ, период между стимулами 1 с. Параметры регистрации: стимул частотой тона 2 000 Гц с вероятностью 30% (значимый), 1 000 Гц с вероятностью 70% (незначимый) [4].

С использованием пакета SciLab-5 методом спектрометрии оценивали состав мозговых ритмов в исследованных физиологических состояниях и их реактивность при функциональных нагрузках.

Для проведения спектрального анализа отбирались безартефактные участки, свободные от визуальных патологических паттернов в состоянии спокойного бодрствования при открывании и закрывании глаз и при выполнении пробы когнитивных аудиальных ВП. Данные выбирались не менее чем через 1 с после смены функционального состояния, а при когнитивных нагрузках не ранее 30-го стимула с обязательным включением участка 500 мс до предъявления стимула, длительность эпохи анализа составила 3 с. Для оценки реактивности рассчитывали отношение в парах «открывание глаз» и «закрывание глаз», «когнитивные ВП» и «спокойное бодрствование». Участок записи ЭЭГ «спокойное бодрствование» отбирался не ранее чем за 4 с до начала регистрации ВП P300.

Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета R-2.10.1 с использованием непараметрических статистических методов анализа, а также метода сравнения Вилкоксона.

Данные представлены в виде медианы Me , первого (25%-го) квартиля Q_1 и третьего (75%-го) квартиля Q_3 .

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты спектрометрии в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Спектральный состав мозговых ритмов существенно не различался в исследованных группах пациентов с дебютом эпилепсии перед проведением функциональных проб. У представителей группы АЭП- отмечалась большая активность в диапазоне β -ритма в состоянии расслабленного бодрствования, однако различия не были достоверными.

При открывании глаз в исследованных группах пациентов с дебютом эпилепсии выявлены достоверные различия изучаемых показателей (табл. 2). Так, у пациентов из группы АЭП- установлено достоверное повышение по сравнению с группой АЭП+ уровня α - и Δ -ритмов. Другие показатели спектрального состава не достигли уровня статистической значимости различий.

Известно, что в физиологических условиях основной нейродинамической характеристикой α -ритма и непатологических вариантов медленно-волновой активности в период бодрствования является уменьшение их выраженности при активации мозга.

Согласно литературным данным, слабая реактивность α -ритма на открывание глаз считается феноменом, отражающим нарушение физиологической нейродинамики, и может являться маркером некоторых форм генерализованной эпилепсии [10]. Нельзя исключить, что зарегистрированные межгрупповые различия в спектральном составе мозговых ритмов по отношению к эффективности терапии стартовым АЭП могут быть обусловлены генетическими факторами, характеризующими данные особенности нейродинамики.

Общепринятых стандартов стимуляции умственной активности в настоящее время не существует. Обычно при регистрации ЭЭГ пациенту предлагается выполнить различные тесты и задачи. В литературе приводятся данные о высокой эффективности когнитивной нагрузки при провокации эпилептической активности у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями по сравнению с локально обусловленными формами заболевания [19]. В настоящей

работе в качестве теста, вызывающего когнитивную активацию, была использована методика ВП Р300 с задачей дифференциации значимого и незначимого аудиального стимула в случайно предъявляемом порядке. Результаты спектрального анализа во время когнитивной нагрузки представлены в табл. 3. У пациентов из группы АЭП– отмечалось достоверное повышение относительного значения Δ -активности по сравнению с группой пациентов, удержавших ремиссию на стартовом АЭП. Следует заметить, что межгрупповых различий в показателях высокочастотной полосы спектра не установлено, однако в группе АЭП+ отмечался более высокий уровень β -ритма, что наряду с γ -активацией характерно для физиологической реактивности мозга в ответ на когнитивную нагрузку.

На следующем этапе работы оценивали реактивность ритмов мозга в реакции открывания-закрывания глаз (табл. 4). Установлено, что у пациентов из группы АЭП– наблюдалось увеличение показателей, характеризующих реактивность α - и Δ -ритмов в ответ на световую стимуляцию, по сравнению с группой АЭП+, однако различия в значениях рассчитанных коэффициентов не достигли уровня достоверных.

Таблица 1

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

Показатель	Δ , %		θ , %		α , %		β , %		γ , %	
	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–
Q_1	29,46	26,12	24,60	23,14	9,91	6,76	14,94	10,86	1,06	1,06
Me	33,27	28,64	30,61	33,54	13,09	9,75	15,69	22,49	1,57	1,75
Q_3	36,21	33,46	40,15	44,53	19,67	12,85	18,74	34,25	3,59	2,15

Таблица 2

Статистические характеристики относительных значений ритмов в состоянии спокойного бодрствования при открытых глазах

Показатель	Δ , %		θ , %		α , %		β , %		γ , %	
	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–
Q_1	32,11	37,07	36,13	30,33	6,54	10,45	3,64	3,72	0,91	1,04
Me	34,22*	39,78	44,05	34,72	9,46*	14,57	6,01	7,72	1,50	1,55
Q_3	37,52	43,24	53,32	43,35	13,09	18,88	9,65	9,18	2,09	2,41

Примечание. Для Δ -ритма — $W = 390$, $p = 0,002$; для α -ритма — $W = 383$, $p = 0,003$ (здесь и в табл. 3–5 W — значение статистики Вилкоксона, p — достоверность статистического результата).

* Здесь и в табл. 3, 4 достоверные различия исследуемых показателей нейродинамики.

Таблица 3

Статистические характеристики относительных значений ритмов в состоянии когнитивной активации

Показатель	Δ , %		θ , %		α , %		β , %		γ , %	
	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+	АЭП–	АЭП+
Q_1	27,21	18,29	28,61	30,03	13,00	13,85	6,42	13,98	0,82	1,43

Me	33,13	23,44*	33,77	31,98	14,98	20,70	12,12	16,56	1,70	1,53
Q ₃	38,56	26,74	36,62	35,12	19,40	24,72	25,56	19,22	2,21	2,30

Примечание. Для Δ-ритма — $W = 155, p = 0,05$.

Таблица 4

Статистические характеристики реактивности относительных значений ритмов при открывании-закрывании глаз

Показатель	Δ, %		θ, %		α, %		β, %		γ, %	
	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+
Q ₁	0,64	0,83	0,73	0,61	0,51	1,16	1,45	1,72	0,66	0,82
Me	0,73	0,95	0,83	0,72*	0,67	1,55	2,39	2,64	0,87	1,32
Q ₃	0,91	1,03	1,23	0,83	0,92	1,86	5,61	3,91	1,63	2,05

Примечание. Для Δ-ритма — $W = 352, p = 0,023$.

Таблица 5

Статистические характеристики реактивности относительных значений ритмов в состоянии когнитивной активации

Показатель	Δ, %		θ, %		α, %		β, %		γ, %	
	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+	АЭП-	АЭП+
Q ₁	0,89	1,15	0,78	0,85	0,55	0,72	0,80	0,69	0,64	0,59
Me	1,06	1,61	0,92	0,96	0,84	0,79	1,23	0,79	0,89	0,88
Q ₃	1,22	1,77	1,07	0,99	1,19	0,91	2,07	1,06		1,471,21

Примечание. Для Δ-ритма — $W = 155, p = 0,05$.

В группе АЭП+ обнаружено статистически значимое повышение реактивности в диапазоне θ-ритма при проведении пробы с открыванием-закрыванием глаз. При этом в группе АЭП+ отмечался более высокий уровень среднего значения θ-ритма и большая вариабельность исследуемого признака.

Как известно, повышение θ-активности как в период расслабленного бодрствования, так и при функциональных нагрузках характерно для пациентов с эпилепсией [6]. Однако работ, содержащих систематизированные данные спектрометрической оценки ритмов мозга в сочетании с уточнением статуса пациентов с эпилепсией по отношению к терапии АЭП, найти не удалось.

Можно предположить, что активация медленных ритмов в θ-полосе, являясь нефизиологическим паттерном, у пациентов с благоприятным прогнозом при дебюте эпилепсии характеризует компенсаторные механизмы, вероятно сдерживающие распространение эпилептической активности при функциональной нагрузке.

Исследование реактивности спектральных характеристик мозговых ритмов при когнитивной нагрузке выявило достоверное повышение уровня β-активности и недостоверное повышение уровня γ-активности (табл. 5), что отражает сохранность нормальной активации коры у пациентов с благоприятным прогнозом при дебюте эпилепсии. Напротив, профиль реактивности в группе с неблагоприятным прогнозом характеризовался активацией медленно-волновой части спек-

тра, что согласуется с данными, полученными в пробе открывания-закрывания глаз, однако различия не достигали достоверных уровней.

Суммируя полученные результаты, необходимо отметить, что выявленные в данной работе изменения спектрального состава оказались неспецифичными по отношению к нозологии вошедших в исследование форм эпилепсии.

Можно предполагать, что не только генетическая предрасположенность, но и реактивная перестройка нейронных структур в условиях развивающегося патологического процесса могут оказывать свое влияние на эффективность стартовой терапии АЭП.

Более значимым фактором успешности противосудорожной терапии оказалась степень сохранности функциональных систем головного мозга. Исследование динамики церебральных ритмов в реакции открывания-закрывания глаз и при когнитивной активации показало, что у пациентов, не достигших ремиссии на стартовом АЭП, исходно наблюдались нарушения реактивности в проведенных тестах.

Вероятно, выявление аномальной, нефизиологической реактивности может оказаться более ранним, чем регистрация визуальных паттернов, признаком патологической активности мозга, однако диагностическая специфичность спектрометрии при различных эпилептических синдромах нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

1. Физиологическая реактивность нейронов головного мозга является ведущим ЭЭГ-предиктором эффективности стартовой противосудорожной терапии.

2. Выявленные нарушения мозговой ритмики в α - и Δ -полосе при световой стимуляции у пациентов с дебютом эпилепсии могут рассматриваться как потенциально неблагоприятный прогностический фактор при оценке эффективности терапии стартовым АЭП.

3. Нарушение реактивности ритмов в высокочастотной части спектра при когнитивной стимуляции может рассматриваться как потенциально неблагоприятный прогностический фактор для достижения ремиссии при начале терапии АЭП.

Литература

1. Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях // Фарматека. 2006. № 7. С. 96—104.
2. 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.
3. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. «Эпилепсия». 2006. № 1. С. 3—7.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы в клинической практике. Таганрог, 1997. 252 с.
5. Докукина Т.В., Мисюк Н.Н. Картирование ЭЭГ в выявлении признаков органического поражения головного мозга у больных с психическими заболеваниями // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 5. С. 39—44.
6. Зенков Л.П. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
7. Зенков П.С., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 208 с.
8. Карлов В.А. Стратегия и тактика эпилепсии сегодня // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 8. С. 28—34.
9. Карлов В.А., Теплышова А.М., Андреева О.В. Возможности ранней идентификации медикаментозно-резистентной эпилепсии // Невролог. вестн. 2004. Т. XXXVI, вып. 1—2. С. 35—39.
10. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с.
11. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005. Т. 55, № 4. С. 496—504.
12. Arzy S., Allali G., Brunet D. et al. Antiepileptic drugs modify power of high EEG frequencies and their neural generators // Eur. J. Neurol. 2010. (<http://www3.interscience.wiley.com/journal/123340844/abstract>)
13. Brodie M. Natural history and rational treatment of epilepsy // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2005. Т. 105 (10). P. 62—68.
14. Brodie M.J. Management strategies for refractory localization related seizures // Epilepsia. 2001. V. 42, suppl. 3. P. 27—30.
15. 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. V. 46. P. 470—472.
16. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935—1984 // Epilepsia. 1993. V. 34 (3). P. 453—68.
17. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // N. Engl. J. Med. 2000. V. 341. P. 314—323.
18. 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.
19. Matsuoka H., Takahashi T., Sasaki M. et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy // Brain, 2000. V. 123, № 2. P. 318—330.
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 18.10.2010 г.

Утверждена к печати 21.02.2011 г.

Сведения об авторах

О.Г. 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. Алифиров — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

В.И. Жанкова — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Гребенюк Олег Валерьевич, тел. 8-913-801-2011; e-mail: ovg@inet.tsu.ru