Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №3

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-54-95, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом

Ларькин В. И., Стельмах Н. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, 12, Омск 644099, Россия)

Резюме

Цель – оценить течение эпилепсии у больных с признаками краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом. **Материалы и методы.** В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Проспективно были проанализированы истории болезни 78 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия). Группа I состояла из 36 пациентов с нормальным объемом резервных ликворных пространств и уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы, которым проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента, у которых отмечался малый объем резервных ликворных пространств и ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы, а терапия основного диагноза также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I. **Результаты.** Выявлена корреляционная связь окружности головы и значений ликворо-краниального индекса средней степени. Также корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь частоты приступов со значением ликворо-краниального индекса ($R=0,32$, $p=0,0043$) и в меньшей степени – с окружностью головы ($R=0,11$, $p=0,037$). Показано, что у большинства пациентов группы I отмечались билатеральные приступы, а у пациентов группы II они носили смешанный характер. **Заключение.** В результате проведенного нами клинического исследования можно сделать вывод о том, что течение заболевания у пациентов с низким значением ликворо-краниального индекса, во-первых, зависит от выраженности уменьшения анатомических параметров снижения ликвородинамики, во-вторых, характеризуется более тяжелым клиническим течением. На наш взгляд, это, безусловно, должно учитываться в стартовой терапии, а также в динамической коррекции противосудорожной терапии.

Ключевые слова

Эпилепсия, краниocereбральная диспропорция, ликворо-краниальный индекс.

Статья поступила: 20.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 30.08.2018 г.; **принята к печати:** 21.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Ларькин В. И., Стельмах Н. С. Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 038-043. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.038-043.

Course of epilepsy in patients with clinical manifestations of cranio-cerebral imbalance and a low scf-cranial index

Larkin V. I., Stelmakh N. S.

Omsk State Medical University (12 Lenina Str., Omsk 644099, Russia)

Summary

The aim of the study was to assess the course of epilepsy in patients with signs of cranio-cerebral imbalance with a low CSF-cranial index. **Materials and methods.** We conducted a prospective analysis of clinical, instrumental and laboratory data from the case histories of 78 patients with epileptic seizures (cryptogenic epilepsy). Group I included 36 patients with normal reserve CSF volumes and physiological values of the CSF-cranial index; these patients received standard multicomponent therapy. Group II was comprised of 42 patients with abnormally small reserve CSF spaces and a lower than normal CSF-cranial index; patients in group II received the same treatment as did patients in group I. **Results.** We found a moderate correlation between the head circumference and the values of the CSF-cranial index. A strong correlation between the seizure occurrence rate and the values of the CSF-cranial index was also found ($R=0.32$, $p=0.0043$); the seizure rate correlation with the head circumference was less obvious ($R=0.11$, $p=0.037$). Most of the patients in group I had bilateral seizures, whereas in patients of group II the seizures were of a mixed character. **Conclusion.** The results of this clinical study suggest that the course of epilepsy in patients with a low CSF-cranial index is determined by the severity of anatomical reduction in the CSF dynamics; in most cases of a low CSF-cranial index, the course of epilepsy is severe. These findings should be considered at the starting and the later stages of antiepileptic therapy.

Key words

Epilepsy, cranio-cerebral imbalance, CSF-cranial index.

Received: 20.07.2018; **in the revised form:** 30.08.2018; **accepted:** 21.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Larkin V.I., Stelmakh N.S. Course of epilepsy in patients with clinical manifestations of cranio-cerebral imbalance and a low scf-cranial index. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 038-043. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.038-043 (in Russian).

Corresponding author

Address: 12 Lenina Str., Omsk 644099, Russia.

E-mail address: 19830105@mail.ru (Stelmakh N. S.).

Введение

В настоящее время эпилепсия является серьезной медико-социальной проблемой всего человечества. Международной Противозепилептической Лигой (ILAE) отмечено, что эпилепсия – это расстройство головного мозга, характеризующееся не только повторяющимися приступами, но и ее нейробиологическими, психологическими, когнитивными и социальными последствиями [1-3], тем самым подчеркиваются долгосрочные психосоциальные проблемы и высокая распространенность психических и поведенческих проблем, влияющих на этих пациентов [4].

По данным литературы, эпилепсия может быть прямым следствием гидроцефалии или ассоциироваться с гидроцефальным синдромом [5]. Сообщается, что у 30-90% больных эпилепсией встречается гидроцефалия. Исследований, посвященных роли гидроцефального синдрома в патогенезе эпилепсии, практически нет. Интересные данные были получены в исследовании Г.Е. Чмутина с соавт. [6]. В исследовании определяли числовые параметры ликвородинамики у больных эпилепсией и гидроцефалией одновременно. Ученым удалось выявить существенные сдвиги в ликвородинамике

и биохимических показателях спинномозговой жидкости у подавляющего большинства (порядка 67%) пациентов с эпилепсией осложненным гидроцефальным синдромом. По мнению авторов, нарушения ликвородинамики, обусловленные гидроцефальным синдромом, у больных, страдающих эпилепсией, являются важнейшим патогенетическим звеном прогрессивного течения заболевания. Одним из путей повышения эффективности лечения эпилепсии у данной категории пациентов является своевременная коррекция ликвородинамических нарушений [6].

В другом исследовании Г.Е. Чмутина с соавт. [7] был выявлен разнообразный характер и выраженность проявлений гидроцефального синдрома у пациентов с эпилепсией. Авторы достаточно убедительно показали, что у 76,2% больных эпилепсией, осложненной гидроцефалией, с высокой долей вероятности обнаруживается умеренно выраженная или асимметричная гидроцефалия с рубцовой деформацией желудочков [7].

Цель работы – оценить течение эпилепсии у больных с признаками краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Проспективно были проанализированы истории болезни 78 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия), поставленными на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 10 ч. Возрастной диапазон больных на момент включения в исследование составил 18–45 лет. Половой состав обследованных пациентов был представлен 41 мужчинами и 37 женщинами, средний возраст участников исследования составил $35,9 \pm 6,8$ лет. Все пациенты прошли лечение в Эпилептологическом центре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» в период с 2011 по 2017 г. в условиях амбулаторно-поликлинической помощи.

Согласно предварительно разработанному и согласованному дизайну исследования на основании определения ликворо-краниального индекса [8,9] было выделено две группы. В соответствии с данным дополнительным критерием каждая из групп была поделена на три подгруппы: подгруппы 1 в каждой группе были представлены пациентами с длительностью заболевания до 1 года (численность в подгруппах I_1 – 12, II_1 – 14, III_1 – 13), подгруппы 2 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (численность в подгруппах I_2 – 12, II_2 – 16, III_2 – 17).

Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст в группе – $34,0 \pm 7,2$) с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, при среднем значении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст в группе – $37,7 \pm 8,2$), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении $1,0 \pm 0,1$), а терапия основного диагноза также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование составила 2 года. При этом в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: госпитализация/обращение за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включение в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность исследования составила 5 лет.

Согласно дизайну исследования в группах I и II проводилась идентичная терапия основного заболевания. Согласно принятым стандартам основными факторами, влияющими на выбор препарата, были следующие: форма эпилепсии, тип и частота приступов, распределение приступов в циркадном ритме (во время сна или бодрствования, смешанный вариант), возраст, пол, коморбидные заболевания, социальный статус. Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежением на 50% и более частоты эпилептических приступов. Стартовое лечение больных эпилепсией всегда проводили в формате монотерапии препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации для использования в данном режиме. При постановке предварительного и окончательного диагноза по МКБ учитывались: история жизни и болезни, имеющиеся клинические проявления, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6 (StatSoft Inc, США). Каждому статистическому анализу предшествовало определение нормальности распределения числовых значений внутри выборки (по критерию Колмогорова-Смирнова и правилу двух и трех сигм). При сравнении числовых параметров двух не связанных между собой выборок с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении двух зависимых (парных) совокупностей рассчитывали парный t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни использовали для статистического анализа не связанных между собой совокупностей с ненормальным распределением. При сравнении параметров, которые выражались в качественных признаках, применяли χ^2 .

Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение групп пациентов с криптогенной (неуточненной, по классификации ILAE 2017 г. [1]) формой эпилепсии с проявлениями краниocereбральной диспропорции с ликворо-краниальным индексом в пределах нормы (группа I) и ниже нормы (группа II). При первичном осмотре всем пациентам проводили измерение окружности головы. Установлено, что в группе I окружность головы колебалась от 50 до 60 см, составляя в среднем $55,1 \pm 2,4$ см, и была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($53,2 \pm 3,2$ см против $57,3 \pm 4,1$ см) (табл. 1). В группе 2 окружность головы колебалась от 47 до 57 см, составляя в среднем $52,4 \pm 3,1$ см, и также была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($50,2 \pm 2,3$ см против $55,1 \pm 1,5$ см).

Выявлена корреляционная связь окружности головы и значений ликворо-краниального индекса средней степени ($R=0,47$; $p=0,0023$) (рис. 1). Дебют заболевания у всех больных произошел в возрасте до 35 лет.

Таблица 1. Возраст дебюта заболевания и антропометрические характеристики пациентов с эпилепсией ($M \pm \sigma$).**Table 1.** The age of the disease onset and anthropometric characteristics of patients with epilepsy ($M \pm \sigma$).

Показатель / Parameter	I группа / Group I (n=36)	II группа / Group II (n=42)	P
Возраст дебюта заболевания, годы / Age of the debut, years	26,7±9,4	21,9±8,3	0,039
Окружность головы, см / Head circumference, cm	55,1±2,4	52,4±3,1	0,028

По результатам проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга структурные изменения были зафиксированы у 96,1% больных. При этом среди полученных результатов чаще всего (чуть более половины случаев) наблюдались диффузные атрофические явления в коре больших полушарий. Практически в трети случаев была отмечена незначительная атрофия, умеренная атрофия обнаруживалась практически у каждого второго, выраженная атрофия была зарегистрирована только в 5% случаев. Среди редких обнаруженных изменений (1,3%) наблюдались следующие: кисты прозрачной перегородки, гетеротопия серого вещества, агенезия *septum pellucidum*, а также их сочетания.

При проведении магнитно-резонансной томографии всем пациентам была выполнена краниометрия для определения бипариетального размера и вентрикулометрия для определения ширины боковых желудочков и третьего желудочка. Данные параметры, согласно проведенным нами ранее исследованиям на пациентах без грубых отклонений от нормы, позволяют рассчитать значение ликворо-краниального индекса. Согласно данным корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная связь средней степени между значением ликворо-краниального индекса и бипариетальным размером ($R=0,31$, $p<0,05$); значением ликворо-краниального индекса и суммой ширины боковых желудочков и третьего желудочка ($R=0,25$, $p<0,05$). После проведения непрямого регрессионного анализа было установлено, что значение ликворо-краниального индекса можно рассчитать по формуле:

$$\text{ЛКИ} = 0,50102 \times N^{0,4103},$$

где ЛКИ – ликворо-краниальный индекс; N – показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка, мм.

У обследованных нами пациентов показатель N колебался от 10 до 35 мм, в среднем составляя

Рисунок 1. Корреляционная связь между окружностью головы и ликворо-краниальным индексом у пациентов с эпилепсией.**Figure 1.** Correlation between the head circumference and the CSF-cranial index in patients with epilepsy.

24,4±7,3 мм. При этом у пациентов группы I показатель N входил в диапазон от 14 до 35 мм (в среднем 26,2±5,7 мм), у пациентов группы II – от 10 до 31 мм (в среднем 22,8±6,6 мм).

При исследовании неврологического статуса почти у половины пациентов группы I (44,4%) и чуть более, чем у половины пациентов группы II (57,1%; $p=0,066$) была выявлена органическая микроочаговая симптоматика.

Частота приступов варьировала в широких пределах: приступы несколько раз в месяц («частые») преобладали у подавляющего числа пациентов (табл. 2), на втором месте были «редкие приступы» – от одного до нескольких в год, «очень редкие» – менее одного приступа в год и «очень частые» – ежедневно или почти ежедневно – отмечались в меньшем проценте

Таблица 2. Частота эпилептических приступов у пациентов с разным ликворо-краниальным индексом.**Table 2.** Occurrence of epileptic seizures in patients with different CSF-cranial indices.

Частота приступов / Occurrence rate	I группа (n=36) / Group I		II группа (n=42) / Group II		P
	Абс / Abs. value	%	Абс / Abs. value	%	
«Очень редкие» / Very rare	6	16,7	4	9,5	0,55
«Редкие» / Rare	9	25,0	8	19,0	0,44
«Частые» / Frequent	17	47,2	23	54,8	0,51
«Очень частые» / Very frequent	4	11,1	7	16,7	0,48

случаев. Необходимо отметить, что в группе I была выше доля пациентов с «редкими» и «очень редкими» приступами (на 31,6 и 75,8% соответственно), а в группе II – с «частыми» и «очень частыми» приступами (на 16,1 и 50,5% соответственно).

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь частоты приступов со значением ликворо-краниального индекса ($R=0,32$, $p=0,0043$) и, в меньшей степени, с окружностью головы ($R=0,11$, $p=0,037$).

Во время беседы с врачом 5 (13,9%) пациентов группы I и 8 (19%) пациентов группы II смогли выделить провоцирующие эпилептические приступы факторы: трое обозначили повышение температуры тела на фоне инфекционного заболевания до 39,5-41°C, на фоне которой появились приступы, как пусковой фактор дебюта заболевания: еще двое пациентов назвали употребление избыточного количества алкоголя на фоне эмоционального стресса в качестве триггерного фактора при отсутствии у них алкогольной зависимости.

Провокаторы приступов во время активной фазы заболевания смогли назвать 10 респондентов (76,9%): двое пациентов указали на нарушение приема антиэпилептических препаратов, двое – на нарушение сна, двое (женщины) на изменение гормонального фона перед менструациями и во время беременности, один пациент – громкую музыку и яркий мелькающий свет, один – чрезмерную физическую нагрузку, один – стрессовые ситуации, требующие напряженной мыслительной деятельности и один – горячую воду (в т.ч. посещение бани).

Фокальные приступы регистрировались у 30,6% пациентов I группы и 28,6% – II группы ($p=0,88$), билатеральные приступы – у 36,1 и 31% ($p=0,63$), сме-

шанные – у 33,3 и 40,5% соответственно ($p=0,52$). Таким образом, у большинства пациентов группы I отмечались билатеральные приступы, а у пациентов группы II они носили смешанный характер.

При электроэнцефалографическом исследовании у 74 (94,9%) пациентов обнаружены диффузные изменения биоэлектрической активности, представленные дезорганизацией альфа-ритма. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме регистрировали у 35 (44,8%) обследуемых, под действием функциональных нагрузок – у 39 (50%). Диффузная эпилептиформная активность в форме спайк-волновых комплексов и разрядов острая-медленная волна установлена у 10 пациентов (12,8%). Региональная эпилептиформная активность верифицировалась у 15 пациентов (19,2%). Региональное замедление основной биоэлектрической активности до тета-ритма отмечалось у 21 пациента (26,9%) и в одном случае – до дельта-ритма. Лишь у 4 (5,1%) пациентов, которые страдали редкими приступами, вообще не было зарегистрировано пароксизмальных изменений.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что течение заболевания у пациентов с низким значением ликворо-краниального индекса, во-первых, зависит от выраженности уменьшения анатомических параметров снижения ликвородинамики, во-вторых, характеризуется более тяжелым клиническим течением. На наш взгляд, это, безусловно, должно учитываться в стартовой терапии, а также в динамической коррекции противосудорожной терапии.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противосудорожной Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2016; (4): 17-24.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475-482.
4. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. Curr Treat Options Neurol. 2017; 19 (12): 11-44.
5. Tully H. M., Dobyns W. B. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. Eur J Med Genet. 2014; 57 (8): 359-368.
6. Чмутин Г.Е. Изменение параметров ликвородинамики и биомеханических свойств краниоспинальной полости у больных эпилепсией с гидроцефальным синдромом. Профилактическая и клиническая медицина. 2005; (4): 120-123.
7. Чмутин Г.Е., Пошатов К.Е., Макаров К.В. и др. Клинические аспекты нарушения ликвородинамики и их роль в повышении эффективности лечения больных с эпилепсией. Клиническая геронтология. 2005; 12: 98-101.
8. Ларькин В.И. Особенности клиники и хирургического лечения черепно-мозговой травмы у детей с низким ЛКИ: автореф. ...канд. мед. наук. Омск. 2000; 16 с.
9. Ларькин В.И., Игнатьев Ю.Т., Ларькин И.И. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2005; 5: 129-133.

References:

1. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Gromov S. A., Lipatova L. V., Yakunina O. N. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psihologii*. 2016; (4): 17-24.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
4. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19 (12): 11-44.
5. Tully H. M., Dobyns W. B. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014; 57 (8): 359-368.
6. Chmutin G. E. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2005; (4): 120-123.
7. Chmutin G. E., Poshatev K. E., Makarov K. V. et al. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005; 12: 98-101.
8. Lar'kin V. I. Features of the clinic and surgical treatment of craniocerebral trauma in children with a low cerebrovascular index. PhD diss. [*Osobennosti kliniki i hirurgicheskogo lecheniya cherepno-mozgovoy travmy u detey s nizkim LKI: avtoref. ...kand. med. Nauk (in Russian)*]. Omsk. 2000; 16 s.
9. Lar'kin V. I., Ignat'ev YU. T., Lar'kin I. I. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2005; 5: 129-133.

Сведения об авторах:

Ларькин Валерий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Стельмах Наталья Сергеевна – заочный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: 19830105@mail.ru.

About the authors:

Larkin Valery Ivanovich – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery “Omsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Stelmakh Natalia Sergeevna – Correspondence Post-graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery “Omsk Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 19830105@mail.ru.