

УДК 616.853—092.4/:615.847.8

Оценка ЭЭГ- и УЗДГ-показателей у больных
с резистентными формами эпилепсии
и эпилептических синдромов в динамике лечения
с использованием транскраниальной магнитной
стимуляции затылочной области

Жилинская А.В., Чеботарева Л.Л.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина,
Одесский областной психоневрологический диспансер, г. Одесса, Украина

Ключевые слова: эпилепсия, диагностика, электроэнцефалография, ультразвуковая доплерография, транскраниальная магнитная стимуляция.

Открытие новых магнитохимических явлений непосредственно связано с доказательством магнитных воздействий на протекание химических реакций, влияния на химические и биохимические процессы даже слабых магнитных полей напряженностью 100—1000 эрстед. Проблемы взаимодействия магнитных полей и живых систем являются основой новой области биологии — магнитобиологии [5]. Магнитостимуляция у человека впервые была выполнена А.К'Arsonval в 1896 г. При стимуляции затылочной области испытуемые отмечали зрительные вспышки — фосфены. В 1985 г. группа ученых Шеффилдского университета во главе с А.Barker [9] создала магнитный стимулятор, способный возбуждать двигательную кору человека через кости черепа. Этот метод получил название транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Современные технологии базируются на принципе повторяющейся магнитной стимуляции с частотой до 50 Гц. Рядом исследований было показано, что ТМС, наряду с возбуждающим действием на кору головного мозга, дает и дезактивирующий эффект, что зависит от области приложения воздействия, а также от физических параметров магнитного поля. В последние годы ТМС все более широко используется для диагностики и лечения заболеваний центральной нервной системы, признан биологический эффект электромагнитных полей, хотя механизмы их биологического действия и возможности применения изучены недостаточно [12,13,15—19].

Целью работы была сравнительная оценка

динамики клинических данных, электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей судорожной готовности головного мозга и цереброваскулярной реактивности (по данным ультразвуковой доплерографии — УЗДГ) при комбинированном лечении с использованием дозированной ТМС у больных с резистентными формами эпилепсии и эпилептических синдромов.

У обследованных 36 пациентов (21 мужчина и 15 женщин) в возрасте от 16 до 42 лет в структуре пароксизмов преобладали комплексные парциальные и вторично-генерализованные припадки. Больных распределили по формам эпилепсии, у 26 пациентов преобладала симптоматическая височно-долевая форма (табл. 1). Длительность заболевания составляла от 2 до 12 лет. Необходимыми условиями для проведения курса ТМС являлись: добровольное согласие больного, парциальная резистентная к терапии форма эпилепсии или эпилептического синдрома, прием комбинированной противоэпилептической терапии с контролем припадков менее 50%, частота приступов в течение последних 6 мес — 1 и более в неделю, отсутствие соматической патологии и прогрессирующего неврологического заболевания.

Противопоказаниями к проведению ТМС были: беременность, прием антидепрессантов и нейролептических препаратов, наличие искусственного водителя ритма (согласно протоколу международного исследования №97-N-0092 «Krug Refractory Partial Epilepsy, a Therapeutic Trial with Transcranial Magnetic Stimulation»).

Всем больным проводили комплексное

Таблица 1. Распределение больных по формам эпилепсии

Формы эпилепсии и эпилептических синдромов	Мужчины	Женщины
1. Идиопатические парциальные: доброкачественная парциальная эпилепсия с аффективными симптомами аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами семейная височная эпилепсия	— — 2	1 1 —
2. Симптоматические и криптогенные парциальные: височные лобные теменные затылочные	15 1 1 —	11 1 1
3. Неклассифицируемые	2	—

клинико-нейрофизиологическое обследование, которое включало в себя: исследование неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование, консультации нейроофтальмолога, отоларинголога, терапевта, а также проведение ЭКГ, компьютерной томографии, реоэнцефалографии, эхоэнцефалоскопии, ЭЭГ, УЗДГ сосудов головного мозга, в ряде случаев — магниторезонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Диагноз верифицировали в соответствии с критериями и принципами пересмотренной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (1989) [4,8].

ТМС затылочной области выполняли с помощью серийного стимулятора «АВИМП» (Россия) ежедневно в течение 3 нед в одно и то же время суток в изолированной комнате с исключением внешних раздражений. Катушку диаметром 10 см прикладывали контактно к затылочной области пациента. Использовали следующие параметры воздействия: частота — до 10 Гц, индукция магнитного поля на пике — до 1,2 Тл, экспозиция — 2 мин. Клинико-нейрофизиологическое исследование осуществляли в динамике лечения: до применения дозированной ТМС затылочной области, через 2 нед, в конце курса, спустя 4 нед после окончания комбинированной терапии; ЭЭГ-контроль фоновой активности — еженедельно.

Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали на цифровом электроэнцефалографе «КХ-NT32» (Украина) с использованием общепринятой схемы наложения электродов

«10—20» при различных монтажажах, проводили запись фоновой межприступной активности в течение 20 мин, стандартные пробы с открыванием глаз, гипервентиляцией, ритмической и триггерной фоно-, фотостимуляцией. Определяли следующие количественные показатели: спектральная плотность мощности (в мкВ²) по основным частотным диапазонам (дельта-, тета-, альфа-, бета₁- и бета₂), спектрограммы, срединная частота, индекс пароксизмальности [2], индекс дельта-тета/альфа-бета в фоновой записи, во время гипервентиляции [2—4]. Оценивали также сдвиг в частоте доминирующего ритма, межполушарную асимметрию по альфа-ритму и патологическим формам активности.

УЗДГ-исследование экстра- и интракраниальных артерий выполняли на аппарате «Спектротомед-325» (Россия). Определяли линейные скорости кровотока (ЛСК), индекс циркуляторного сопротивления (ИЦС), индекс пульсации (ИП), коэффициент асимметрии ЛСК, спектральные характеристики, признаки активации коллатерального кровотока. Протокол исследования обязательно включал в себя проведение функционально-компрессионных проб при мониторинговании сегмента М₁ средней мозговой артерии (СМА) для определения степени ауторегуляторных механизмов по «преходящему гиперемическому ответу» [10] с последующим расчетом коэффициента овершута [6]. Для оценки цереброваскулярной реактивности в каротидном и вертебробазиллярном сосудистых бассейнах проводили вентиляционные тест-нагрузки в виде гиповентиляции (задержка дыхания на 30—40 с) и гипервентиляции (40—60 с) [14]

Таблица 2. Данные ЭЭГ-исследований в динамике комбинированного лечения с использованием ТМС затылочной области

Показатели	До применения ТМС	Во время курса ТМС	Спустя 4 нед после окончания курса ТМС
Индекс пароксизмальности в фоне	21±5,8	4,9±1,6*	12±1,9*
Индекс пароксизмальности при гипервентиляции	37±8,1	7,8±1,9*	15±2,7*
Отношение альфа/тета в фоне	3,4±0,5	7,1±1,1*	5,1±0,3*
Отношение альфа/тета при гипервентиляции	0,43±0,025	2,9±0,12*	1,8±0,1*

Примечание: * — Достоверные изменения по отношению к исходным данным (P<0,05).

с последовательной оценкой кровотока в обеих СМА, основной артерии (ОА). По результатам функциональных проб рассчитывали коэффициенты реактивности на гипер- (Kp^+) и гипоксическую (Kp^-) нагрузки, индекс цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [1,7,15].

Статистическая обработка полученных данных была проведена в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием t-теста Стьюдента.

Уже через 2 нед лечения у 28 (76%) больных отмечали снижение частоты, продолжительности и тяжести протекания эпилептических припадков, контроль за припадками увеличился до 75%. Клиническое улучшение прямо коррелировало с положительной динамикой данных ЭЭГ. Спустя одну неделю на фоне проводимой ТМС регистрировали улучшение пространственно-частотной структуры альфаритма, уменьшение дезорганизации и гиперсинхронии, увеличение мощности альфа-активности, снижение индексов эпилептических паттернов, пароксизмальности (табл. 2), спектральной плотности мощности фокусов дельта- и тета-активности. Также наблюдали смещение пика частот в диапазоне 10—12 Гц. Следует отметить, что, несмотря на проводимую стимуляцию затылочной области, ни у одного из больных не зарегистрировали ирритативно-пароксизмальных изменений биоэлектrogenеза в затылочных отведениях. У 6 (16%) пациентов отсутствовала динамика клинико-нейрофизиологических показателей. У 2 больных после третьего сеанса ТМС отменили из-за появления жалоб на головную боль.

При проведении УЗДГ до начала комбинированного лечения у 32 (89%) пациентов выя-

вили асимметричный магистральный кровоток по СМА, из них у 23 (64%) — со снижением ЛСК, у 9 (25%) — с гиперперфузией на стороне идентифицированного эпилептического очага. Колебания коэффициента асимметрии составили 20%. Следует отметить, что показатели ЛСК не выходили за пределы возрастных величин. У 29 (80,5%) человек отмечали одностороннее повышение ИП и ИЦС по интракраниальным сосудам, что косвенно свидетельствовало о вазоконстрикции артерий малого калибра на стороне очага эпилептической активности, подтвержденного клинико-инструментальными данными. При исследовании метаболического контура ауторегуляции мозгового кровотока у данной категории больных выявили преимущественное снижение цереброваскулярного резерва ОА по сравнению с таковым бассейнов обеих СМА. При этом регистрировали гипореактивную реакцию на дилатацию в сочетании с гиперреактивной или нормореактивной реакцией сосудистой стенки на констрикцию (табл. 3). При анализе спектрограмм патологических паттернов не отмечали. У 7 (19%) человек результаты УЗДГ-исследования не исключали возможности наличия задней трифуркации на стороне локализации фокуса эпилептической активности.

Достоверных отличий УЗДГ-показателей до и после курса ТМС не выявили.

В специальной литературе [12,13,15—19] приводятся данные о том, что применение низкочастотной магнитной стимуляции затылочной и теменной областей у больных эпилепсией дает положительный эффект в виде снижения частоты, тяжести и длительности течения эпилептического судорожного пароксизма, что

Таблица 3. УЗДГ-показатели у больных с резистентными формами эпилепсии

УЗДГ-показатели	До применения ТМС	Стандартное отклонение	После применения ТМС	Стандартное отклонение
Средняя ЛСК (см/с) по СМА на стороне эпилептогенного фокуса	62,7±5,3	2,721	63,4±6,1	2,811
Средняя ЛСК по СМА (см/с) на интактной стороне	68,1±6,8	2,823	68,2±7,0	2,894
Средняя ЛСК (см/с) по ОА	42,3±4,2	1,957	43,4±4,25	1,612
Кр+ по СМА (см/с) на стороне эпилептогенного фокуса	1,24±0,012	0,191	1,24±0,015	0,192
Кр+ по СМА (см/с) на интактной стороне	1,28±0,025	0,168	1,28±0,025	0,167
Кр+ по ОА (см/с)	1,03±0,01	0,196	1,10±0,021	0,199
ЦВР (%) по СМА на стороне эпилептогенного фокуса	57±4,1	2,122	57±4,4	2,187
ЦВР (%) по СМА интактной стороне	63±5,1	2,675	63±5,2	2,689
ЦВР (%) по ОА	39±3,9	1,467	41±4,0	1,568

сопоставляется с положительной динамикой показателей биоэлектрической активности мозга. Эффект лечения ТМС у этих больных сохранялся на протяжении 6 нед наблюдения. Больные отмечали улучшение сна, памяти, внимания, работоспособности, стабилизацию эмоционального состояния. Обращает на себя внимание тот факт, что ТМС оказалась эффективной при комбинированном лечении больных симптоматической парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсией.

Наши данные свидетельствуют о целесообразности применения ТМС в лечении больных с резистентными парциальными формами эпилепсии.

Таким образом, дозированная ТМС затылочной области положительно влияла на течение заболевания у больных парциальной эпилепсией, резистентной к терапии, при условии строгого соблюдения критериев отбора (см. выше). Не противопоставляя другим методам терапии способ комбинированного лечения данной категории пациентов с использованием ТМС, мы предприняли попытку на основании результатов клинического и инструментального исследований разработать комплекс информативных клиничко-нейрофизиологических критериев оценки функционального состояния головного мозга, обоснования выбора комбинированного метода лечения с применением ТМС,

текущего контроля во время лечения. Нам представляются обоснованными и перспективными дальнейшие исследования с целью оптимизации тактики и повышения эффективности комбинированного лечения с использованием ТМС у больных с резистентными формами эпилепсии и эпилептических синдромов.

Список литературы

1. Гайдар Б. В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при нейрохирургической патологии головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990. — 42 с.
2. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. — Таганрог: Изд-во ТРГУ, 2000. — 636 с.
3. Громов С.А. Критерии выздоровления больных эпилепсией // Невролог. вестн. — 1997. — №3. — С.71.
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. — Таганрог: Изд-во ТРГУ, 1996. — 357 с.
5. Кузнецов В.И. Общая химия: тенденции к развитию. — М.: Высш. шк., 1989. — 288 с.
6. Свистов Д.В. Полуколичественная доплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии: Метод. разработки. — СПб, 1997.
7. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М. Никитина,

- А.И. Труханова. — СПб: ЦМ Видар, 1998. — 432 с.
8. *Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей / Под ред. П.А.Темина, М.Ю. Никаноровой.* — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.
 9. *Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.* Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex // *J.Physiol.* — 1985. — V.369. — P.3.
 10. *Giller C.A.* // *Acta Neurochir.* — 1991. — V.108, Fasc. 1—2. — P.7—14.
 11. *Lisanby S.H., Luber B.L., Schroeder C. et al.* rTMS in primates: intracerebral measurement of rTMS and ECS induced voltage in vivo // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1998. — V.107. — P. 79.
 12. *Lisanby S.H., Luber B.M., Finck K. et al.* Magnetic stimulation therapy: a novel convulsive technique // *Biological Psychiatry.* — 1999. — N 45. — P. 64—65.
 13. *Markus H.S., Harrison M.J.G.* // *Stroke.* — 1992. — V. 23, N 5. — P.668—673.
 14. *Ringelstein E.B., Sievers C., Ecker S. et al.* // *Stroke.* — 1989. — V.19, N 8. — P.963—969.
 15. *Tergau F., Naumann U., Paulus W. et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy // *Lancet.* — 1999. — P. 353.
 16. *Wassermann E.M., Cohen L.G., Flitman S.S. et al.* Seizures in healthy people with repeated “safe” trains of transcranial magnetic stimuli // *Lancet.* — 1996. — N 347. — P. 825—826.
 17. *Wassermann E.M.* Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop in the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1998. — V.108. — P. 1—16.
 18. *Weissman J.K., Epstein C.M., Kavey K.R.* Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1992. — V.85. — P. 215—219.
 19. *Ziemann U., Steinhoff B.J., Tergau F., Paulus W.* Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research // *Epilepsy Res.* — 1998. — V.30. — P. 11—30.

Оцінка ЕЕГ- та УЗДГ-показників у хворих з резистентними формами епілепсії та епілептичних синдромів у динаміці лікування з використанням транскраніальної магнітної стимуляції потиличної ділянки

Жилінська Г.В., Чеботарьова Л.Л.

В роботі представлено результати клінічних, електроенцефалографічних та ультрасонодоплерографічних досліджень у 36 хворих на епілепсію та епілептичні синдроми з формами, резистентними до медикаментозної терапії. Дослідження проведені в динаміці курсу комбінованого лікування з використанням низькочастотної транскраніальної магнітної стимуляції потиличної ділянки. Встановлено, що позитивний клінічний ефект супроводжується позитивними змінами індексів пароксизмальності, спектральної щільності потужності в різних частотних діапазонах, цереброваскулярної реактивності.

Estimation of EEG and USKG indices in patients suffering of drug resistant epilepsy and epilepsy seizures during treatment with use TMS on the occipital area

Zhylynska A.V., Chebotaryova L.L.

Clinical, electroencephalographical and transcranial ultrasound dopplerography parameters were investigated in 36 patients suffering of drug resistant epilepsy and epilepsy seizures in dynamics of the combined treatment with use low-frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) of the occipital area. Changes were estimated according to a control above seizures, index of paroxysm and spectral density of power on various frequency ranges, and cerebrovascular reactivity. The interrelation of clinical improvement with researched parameters on a background of application low-frequency TMC of occipital area was established.

КОМЕНТАР

до статті Жилінської Г.В., Чеботарьової Л.Л. «Оцінка ЕЕГ- та УЗДГ-показників у хворих з резистентними формами епілепсії та епілептичних синдромів у динаміці лікування з використанням транскраніальної магнітної стимуляції потиличної ділянки»

Питання лікування хворих на резистентні форми епілепсії та епілептичних синдромів досі залишаються актуальними. Для оптимізації методики лікування таких хворих велике значення надається діагностиці з використанням сучасних інтроспективних та електрофізіологічних методів, індивідуальному та раціональному підходу до медикаментозної, останнім часом — і немедикаментозної терапії. У роботі представлено результати клінічних, електроенцефалографічних та ультрасонодоплерографічних досліджень у хворих на епілепсію та епілептичні синдроми в динаміці курсу комбінованого лікування з використанням низькочастотної транскраніальної магнітної стимуляції потиличної ділянки. Автори роботи, ґрунтуючись на загальноприйнятих та новітніх електрофізіологічних критеріях оцінки клінічної форми епілепсії та судомної готовності головного мозку, мають на меті використовувати також оцінку особливостей церебральної гемодинаміки та реактивності артерій головного мозку з метою визначення показань і здійснення контролю ефективності комбінованого лікування з використанням магнітотерапії. Статистична обробка результатів ЕЕГ досліджень підтверджує клінічні дані авторів про позитивний вплив застосованого лікувального комплексу. Слід відзначити, що транскраніальна магнітна стимуляція в останнє десятиріччя набуває все більшого поширення в неврології, як з діагностичною, так і лікувальною метою. Проведене авторами дослідження узгоджується з цією тенденцією. Проте, на жаль, в статті відсутні катамнестичні дані, рекомендації з впровадження запропонованого алгоритму комбінованого лікування потребують порівняльної оцінки на значному за обсягом матеріалі, бажане більш детальне обговорення інформативності позитивних змін індексів пароксизмальності, спектральної щільності потужності в різних частотних діапазонах, цереброваскулярної реактивності. Ці недоліки в цілому цікавої роботи, як і здобутки авторів, роблять обґрунтованим їх висновок про доцільність подальшого дослідження з метою оптимізації тактики та підвищення ефективності комбінованого лікування хворих на резистентні форми епілепсії та епілептичних синдромів.

*Доктор мед. наук проф. Лапоногов О.О.
Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України*