

# Клинико-нейрофизиологические особенности эпилепсии у лиц, злоупотребляющих алкоголем

В.О.Генералов, А.И.Федин, Т.Р.Садыков, Л.П.Мишнякова, Ю.В.Казакова, Е.В.Амчславская

Российский государственный медицинский университет, кафедра неврологии ФУВ, Москва  
(зав. кафедрой – проф. А.И.Федин)

Представлены клинико-инструментальные характеристики эпилепсии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, определена преимущественная локализация источника эпилептической активности на ЭЭГ в проекции гиппокампальных отделов в отсутствие значимого структурного повреждения головного мозга по данным нейровизуализации.

*Ключевые слова:* симптоматическая эпилепсия, алкоголь, гиппокамп, ЭЭГ-мониторинг

## Clinical-neurophysiologic specifications of epilepsy in patients with alcohol abuse

V.O.Generalov, A.I.Fedin, T.R.Sadykov, L.P.Mishnyakova, Yu.V.Kazakova, E.V.Amtcheslavskaya

Russian State Medical University, Department of Neurology of Faculty of Advanced Medical Studies, Moscow  
(Head of the Department – Prof. A.I.Fedin)

There are presented clinical and instrumental features of epilepsy in alcohol abused patients. It is detected that the most predominant sources of epileptic activity according to EEG are hippocampus areas with absence of significant structural damage of brain according to neurovisualization.

*Keys words:* symptomatic epilepsy, alcohol, hippocampus, EEG-monitoring

**А**лкогольная зависимость является второй по частоте причиной развития эпилепсии у пациентов в возрасте 20–45 лет и регистрируется у 5–8% страдающих эпилепсией в этой возрастной группе. Однако в практике при определении причинно-следственных взаимоотношений между злоупотреблением алкоголем и судорожными приступами возникают определенные сложности. С одной стороны, имеет место гиподиагностика алкогольной эпилепсии, при которой эпилептические приступы расцениваются как неэпилептические абстинентные приступы. Помимо этого имеется тенденция гипердиагностики, когда сам факт употребления алкоголя пациентом с эпилепсией различной этиологии ошибочно определяется как доказательство токсического генеза эпилепсии.

### Пациенты и методы

С целью определения дифференциально-диагностических критериев алкогольной эпилепсии нами проведено комплексное клинико-нейрофизиологическое обследование

81 пациента (77 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $40,4 \pm 9,0$  года), злоупотребляющих алкоголем и имеющих периодические эпизоды отключения сознания с тонико-клоническими судорогами.

После исследования анамнестических данных пациенты были распределены в 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты с абстинентными судорожными приступами (31 пациент), во 2-ую группу – пациенты, имеющие абстинентные приступы и непровоцируемые эпилептические приступы без связи с приемом алкоголя (25 пациентов), в 3-й группе обследованы пациенты, злоупотребляющие алкоголем, не имевшие абстинентных приступов, но периодически развивающие непровоцируемые эпилептические приступы (25 пациентов).

Для всех пациентов было характерно злоупотребление алкоголем и наличие многодневных (не менее 2 дней) эпизодов алкогольной интоксикации (не менее 200 мл спирта в сутки) в анамнезе.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на сверхпроводящей системе Signa Infinity (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследования проводились в трех взаимоперпендикулярных проекциях – аксиальной, фронтальной и сагитальной с использованием стандартного аксиального обзорного дебюта с базовым орбито-меатальным срезом. Применялись следующие стандартные программные режимы:

- T1 и T2 взвешенные изображения в каждом случае;

### Для корреспонденции:

Генералов Василий Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ФУВ Российского государственного медицинского университета

Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23

Телефон: (495) 370-0011

E-mail: v.generalov@rambler.ru

Статья поступила 06.02.2009 г., принята к печати 08.04.2009 г.

- стандартный режим SE (спин-эхо) для регистрации грубых структурных изменений и состояния ликворных пространств, а также для оценки костных и деструктивных изменений;

- стандартный режим FSE (быстрое спин-эхо) для более контрастной визуализации серо-белой демаркации, а также для тонкой оценки структуры белого вещества, измерения толщины кортикальной пластинки, наличия или отсутствия перивентрикулярного отека.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась в вариантах рутинной ЭЭГ и длительного видео-ЭЭГ-мониторирования (ВЭЭГ) на аппаратах «Нейрокартограф» (МБН, Москва), «Энцефалан 131-03» (Таганрог) и «Нейрософт» (Иваново). Рутинная ЭЭГ проводилась в состоянии бодрствования, пролонгированный ВЭЭГ проводился в состоянии бодрствования, ночного сна. Длительность записи составляла 30 мин при рутинной ЭЭГ, 10–12 часов – при ночном видео-ЭЭГ исследовании. При проведении ЭЭГ исследований использовались 19 электродов, наложенных по стандартной системе «10–20». Во всех исследованиях использовалась фотостимуляция на частотах 3, 6, 10, 15, 20, 3–27 Гц, длительность каждого режима – до 1 мин. Гипервентиляция проводилась всем пациентам, длительность варьировала от 1 до 5 мин в зависимости от состояния пациента. Визуальный анализ ЭЭГ проводился с использованием моно- и биполярных отведений. Для определения локализации эпилептической активности использовалась программа многошаговой локализации диполя «BrainLoc 6.00».

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведение нейровизуализации (МРТ головного мозга) пациентам всех групп не выявило значимых структурных изменений в головном мозге.

В семиологии приступов различных групп имелись различия. Для всех пациентов 1-й группы было характерно наличие генерализованных тонико-клонических приступов, возникавших через 6–48 ч после резкого прекращения употребления алкоголя. Длительность предшествующей алкогольной интоксикации варьировала от нескольких недель до 2 дн. Другие типы приступов, а также приступы, возникавшие в отсутствие приема алкоголя, в данной группе не отмечались.

Все пациенты 2-й группы имели генерализованные тонико-клонические приступы, которые возникали в течение 6–48 ч после внезапного прекращения приема алкоголя. Кроме этого, у всех пациентов отмечались приступы отключения сознания с тонико-клоническими судорогами, которые возникали вне связи с приемом алкоголя, иногда через несколько лет после окончания злоупотребления алкоголем. Такие приступы характеризовались неожиданным отключением сознания, сопровождалась вскриком, резким падением с возможным насильственным заведением головы и глаз в стороны, после развивались тонические разгибательные судороги в руках и ногах длительностью до 1 мин, клонические подергивания в руках и ногах длительностью до 1 мин, слюнотечение. С учетом энцефалографических данных такие приступы расценивались как парциальные вторично-генерализованные с быстрой генерализацией. Длительность приступов составляла в среднем 3–5 мин. У большинства

пациентов данной группы (17 пациентов – 68%) непровоцируемые приступы возникали в дневное время. У 8 (32%) пациентов непровоцируемые приступы возникали в ночное время.

Пациенты 3-й группы приступов, спровоцированных внезапной отменой алкоголя, не имели. Для всех пациентов приступы протекали с внезапным отключением сознания, вскриком, резким падением, после которого отмечалось насильственное заведение головы и глаз в стороны, после развивались тонические разгибательные судороги в руках и ногах длительностью до 1 мин, клонические подергивания в руках и ногах длительностью до 1 мин, слюнотечение. Длительность приступов составляла в среднем 3–5 мин. После приступа пациент вялый, сонливый. Большинство пациентов о начале приступов не помнили.

С учетом кинематики-энцефалографических характеристик такие приступы расценивались как вторично-генерализованные. У большинства (19 пациентов – 76%) указанные непровоцируемые приступы возникали в дневное время. 6 (24%) пациентов имели сложные парциальные приступы в виде кратковременного «застывания» пациента, во время которого он не отвечал на вопросы.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов 1-й группы типичная эпилептическая активность не определялась. У пациентов 2-й группы на рутинной ЭЭГ типичная эпилептическая активность выявлена у 3 (12%) пациентов и была представлена одиночными комплексами «острая – медленная волна» амплитудой до 100 мкВ, регистрирующимися в лобно-височных отделах (у 1 пациента – в правых лобно-височных отделах, у 2 пациентов – в левых лобно-височных отделах). У пациентов 3-й группы типичная эпилептическая активность по данным рутинной ЭЭГ была выявлена у 4 (16%) пациентов в виде комплексов «острая – медленная волна» амплитудой до 120 мкВ, регистрирующихся в лобно-височных отделах (у 2 пациентов – в правых лобно-височных отделах, у 2 пациентов – в левых лобно-височных отделах).

Для уточнения семиологии и кинематики эпилептических пароксизмов, а также с целью уточнения локализации и определения количества источников эпилептической активности всем пациентам был проведен ВЭЭГ-мониторинг, включающий в себя энцефалографию ночного сна. По результатам исследования эпилептическая активность была выявлена в 1-й группе у 3 (9,7%) пациентов, во 2-й группе – у 25 (100%) пациентов, в 3-й группе – у 25 (100%) пациентов. У всех пациентов эпилептическая активность была представлена фокальными комплексами «острая – медленная волна» амплитудой до 200 мкВ, регистрирующимися в лобно-височных отделах.

Особенности распределения эпилептической активности во сне, бодрствовании и при функциональных нагрузках представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что вероятность выявления эпилептической активности во время сна по сравнению с бодрствованием значительно увеличивается. Этот факт объясняет низкую информативность рутинной ЭЭГ бодрствования в детекции эпилептической активности у пациентов с алкогольной эпилепсией. Обращает на себя внимание выявление эпилептической активности у 3 пациентов с абстинентными приступами. В период катмнеза (1 год) непровоцируемых приступов

Таблица 1. Выявление эпилептической активности при пролонгированной ЭЭГ у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, во сне, в состоянии бодрствования и при функциональных нагрузках

Циркадное распределение	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абсолютно	%	абсолютно	%	абсолютно	%
Бодрствование	0	0,0	9	36,0	9	36,0
Фотостимуляция	0	0,0	5	20,0	8	32,0
Гипервентиляция	0	0,0	9	36,0	7	28,0
I-II стадии сна	3	9,7	25	100,0	25	100,0
Всего	31		25		25	

у них отмечено не было, но с учетом энцефалографических данных эти пациенты составляют группу риска по развитию алкогольной эпилепсии.

Топографическое картирование источника эпилептической активности проводилось с помощью обработки ЭЭГ в программе многошаговой дипольной локализации «BrainLoc 6.00» (табл. 2).

Как видно из табл. 2, все пациенты с непровоцируемыми эпилептическими приступами 2-й и 3-й групп имели источники эпилептической активности в проекции гиппокампальных отделов мозга (рисунок). Эпилептическое повреждение обоих гиппокампов определялось у 4 (16%) пациентов 2-й группы и 4 (16%) пациентов 3-й группы.

Таблица 2. Локализация источника эпилептической активности у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (n = 81)

Локализация источника	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абсолютно	%	абсолютно	%	абсолютно	%
Левая гиппокампальная область	0	0,0	12	48,0	10	40,0
Правая гиппокампальная область	3	9,7	9	36,0	11	44,0
Источники в области обоих гиппокампов	0	0,0	4	16,0	4	16,0
Экстрагиппокампальные источники	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Не зарегистрирована	28	90,3	0	0,0	0	0,0
Всего	31	100,0	25	100,0	25	100,0

Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к значительным метаболическим нарушениям в головном мозге. В частности, показано нарушение внутриклеточного транспорта кальция и хлора, транспорта в глутаматзависимых каналах и функционирования рецепторов гамма-аминомасляной кислоты. В течение пролонгированной интоксикации происходит адаптация к алкогольиндуцированным метаболическим эффектам, однако эти эффекты имеют транзиторный характер и редуцируются при отмене алкоголя. В приведенном исследовании показано, что даже короткий период интоксикации (1–2 дня) может провоцировать развитие су-

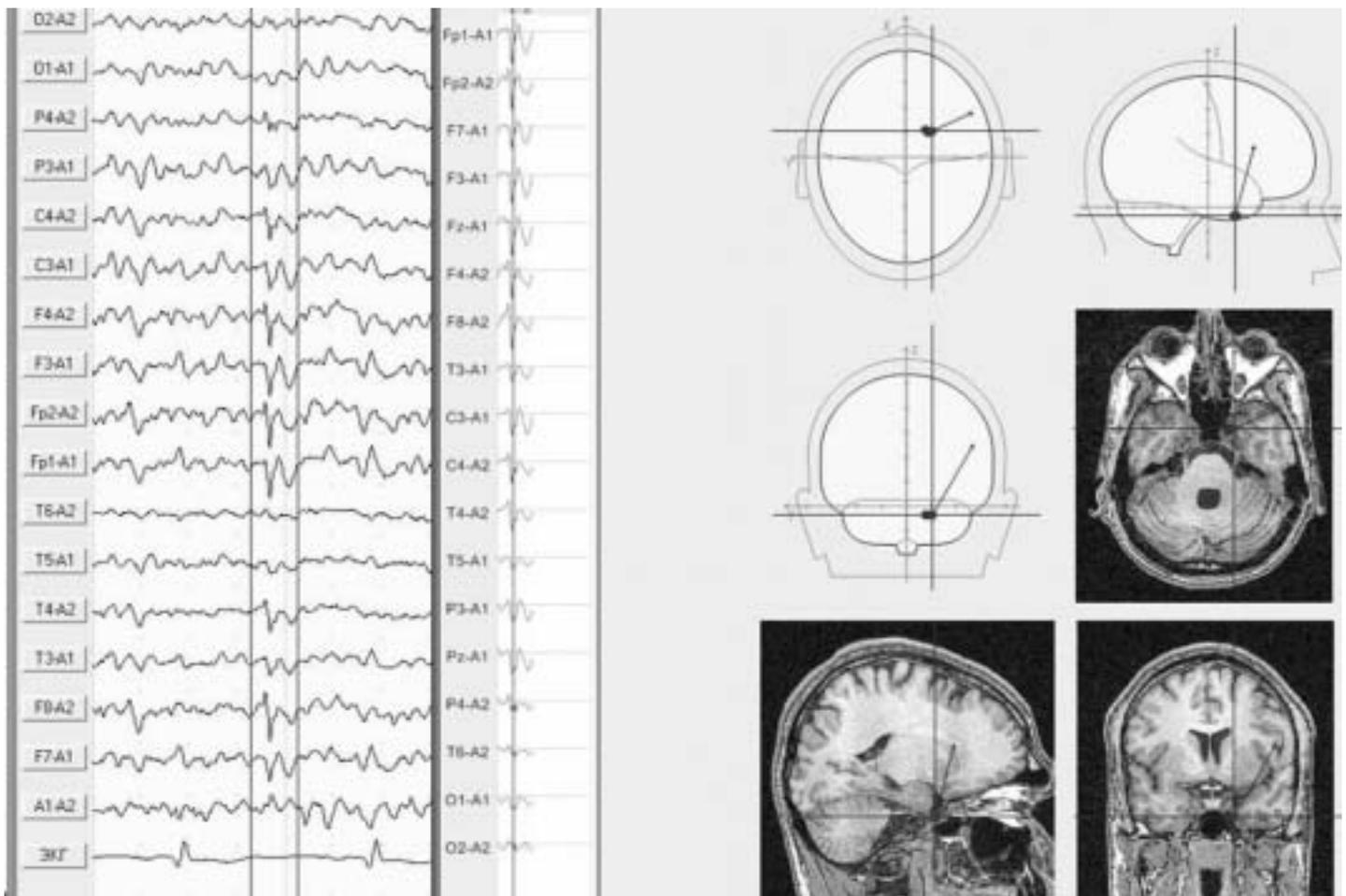


Рисунок. ЭЭГ больного Ш., 32 года. Алкогольная эпилепсия. Парциальные вторично-генерализованные приступы. ВЭЭГ ночного сна. Во время II стадии медленного сна в правой лобно-височной области зарегистрирована эпилептическая активность, представленная комплексами «острая – медленная волна» амплитудой 80 мкВ. Использование программы локализации диполя BrainLoc позволяет определить источник эпилептической активности в медиобазальных отделах правой височной области (проекция гиппокампа). Масштаб 30 мм/с, 7 мкВ/мм.

дорог [1]. В нашей серии абстинентные приступы развивались у 4 пациентов после 2-дневной алкогольной интоксикации, не злоупотреблявших ранее алкоголем.

По мнению большинства исследователей, отмена алкоголя приводит к снижению судорожного порога мозга, при этом определена достоверная зависимость вероятности развития абстинентных судорог от длительности злоупотребления и доз алкоголя [2]. Употребление этанола оказывает влияние на обменные процессы посредством влияния на нейротрансмиттерные механизмы головного мозга. Молекулярная основа этих механизмов еще не до конца изучена, а идеальная модель для их изучения еще недоступна. В качестве факторов, взаимовлияющих на переносимость алкоголя, авторы указывают генетическую предрасположенность, концентрацию этанола, наличие стрессов, социальное положение и т.д. [3].

Исследование кидлинговой модели на крысах показало наличие метаболических изменений в СА3 сегменте гиппокампа. Эти изменения длительно сохраняются после исключения алкоголя из рациона животных [4]. В другом исследовании на животных исследовались изменения биоэлектрической активности при чередовании трехдневных периодов приема алкоголя. Регистрация изменений проводилась посредством имплантированных записывающих и стимулирующих электродов. После отмены алкоголя проводилась стимуляция поля СА3 гиппокампа. Результаты показали, что хроническое злоупотребление алкоголем, а также его отмена приводят к изменению нейрональных связей в гиппокампе, что подтверждает предположение о развитии гиппокампального кидлинга. Эти нарушения сохраняются длительное время после отмены алкоголя, их выраженность усиливается при повторных эпизодах отмены [5].

В нашей серии отмечалось сочетание метаболических, токсических и кидлинг-механизмов в формировании эпилептического очага, клинически проявляющегося вторично-генерализованными приступами. Важное практическое значение имеет тот факт, что прекращение употребления алкоголя не обладало противозипилептическим эффектом, т.е. эпилептические приступы повторялись, что свидетельствует о необратимости сформировавшихся нарушений.

## Выводы

У пациентов с алкогольной эпилепсией выявлено эпилептогенное повреждение гиппокампальных отделов мозга. В периоде эпилептогенеза в формировании эпилептогенного

повреждения принимают участие токсические, метаболические факторы и кидлинг-механизмы вследствие повторных абстинентных приступов. Клинической реализацией такого повреждения является персистирование парциальных вторично-генерализованных эпилептических приступов с быстрой генерализацией.

Оптимальным методом выявления эпилептической активности у пациентов с алкогольной эпилепсией является проведение пролонгированной ВЭЭГ с включением периода сна, что связано с циркадными особенностями эпилептической активности у этой группы пациентов.

## Литература

1. Hillbom M.E. Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse // *Epilepsia*. – 1980 Oct. – V.21(5). – P.459–466.
2. McCown T.J., Breese G.R. Multiple withdrawals from chronic ethanol «kindles» inferior collicular seizure activity: evidence for kindling of seizures associated with alcoholism // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990 Jun. – V.14 (3). – P.394–399.
3. Brailowsky S., Garcia O. Ethanol, GABA and epilepsy // *Arch. Med. Res.* – 1999 Jan., Feb. – V.30 (1). – P.3–9.
4. Veatch L.M., Gonzalez L.P. Chronic ethanol retards kindling of hippocampal area CA3 // *Neuroreport*. – 1997. – V.8 (8). – P.1903–1906.
5. Veatch L.M., Gonzalez L.P. Repeated ethanol withdrawal delays development of focal seizures in hippocampal kindling // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1999 Jul. – V.23 (7). – P.1145–1150.

---

### Информация об авторах:

Федин Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФУВ Российского государственного медицинского университета  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-8190  
E-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Садыков Тимур Русланович, врач-невролог ЦВМТ «ПланетаМед»  
Адрес: 125040, Москва, ул. Расковой, 24, стр. 4  
Телефон: (495) 509-2759  
E-mail: dr.timiko@gmail.com

Мишнякова Лидия Петровна, врач-невролог  
Лечебно-реабилитационного центра Росздрава  
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 3  
Телефон: (495) 193-5470  
E-mail: mishnyakova@rambler.ru

Казакова Юлия Владимировна, врач-невролог ЦВМТ «ПланетаМед»  
Адрес: 125040, Москва, ул. Расковой, 24, стр. 4  
Телефон: (495) 509-2759  
E-mail: veeg@rambler.ru

Амчелавская Елена Владимировна, доцент кафедры неврологии ФУВ Российского государственного медицинского университета  
Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23  
Телефон: (495) 370-0011  
E-mail: veeg@rambler.ru