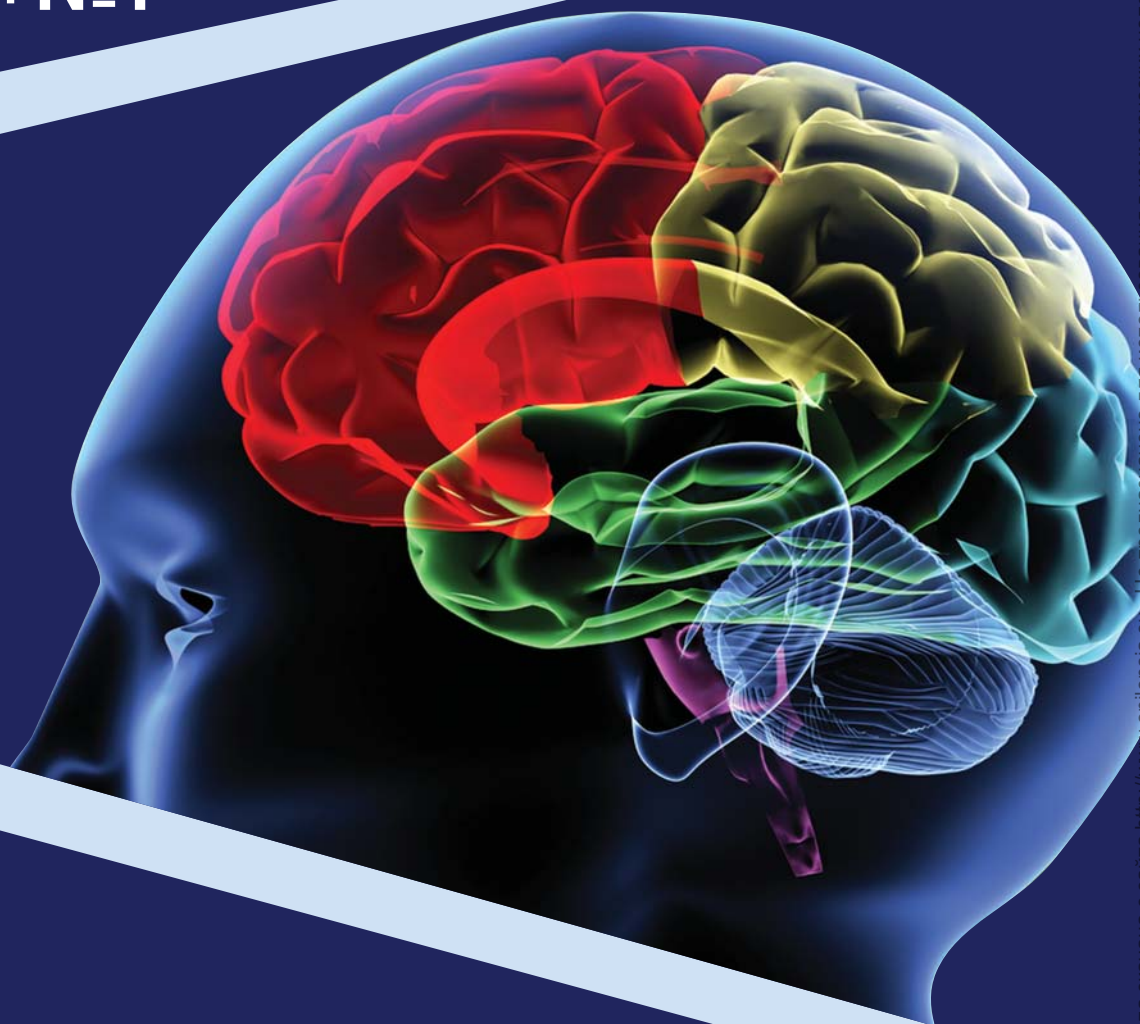


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ МОЗГ: ПЕРИОДЫ ЭПИЛЕПТИЗАЦИИ, КОНТРОЛЯ ПРИПАДКОВ И КОМПЕНСАЦИИ БОЛЕЗНЕННОГО ПРОЦЕССА

Громов С.А.

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздравсоцразвития РФ**

Резюме: на региональной популяции больных эпилепсией (более 6000 наблюдений) и конкретном клиническом материале – 341 больного с контролируемой эпилепсией наблюдали не менее 6 лет – проведена разработка научных представлений о пароксизмальном мозге и периодах его эпилептизации. Обосновываются положения о компенсации и декомпенсации болезненного процесса на стадиях прогрессирования и контроля припадков. Приводятся критерии, обосновывающие восстановление механизмов защиты от эпилепсии при длительной ремиссии заболевания. Изложенные предложения и рекомендации апробированы на большой группе пациентов.

Ключевые слова: пароксизмальный мозг, эпилепсия, ремиссия, контроль приступов, период компенсации, период декомпенсации.

Введение

Для понимания сущности рассматриваемой проблемы приведем общепринятое определение болезни, данное еще А. Гасто: эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождающихся разнообразными клиническими и параклиническими симптомами [3].

Появление новых антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяет остановить прогрессирование болезни на ранних его стадиях и не допустить хронизации процесса. Однако, согласно мировой статистике, большинство больных (до 70%) не получает такого лечения и страдает эпилепсией много лет. У таких больных может развиваться эпилептизация головного мозга с появлением полиморфных припадков, расстройства когнитивных функций, присоединением психических нарушений и социально-трудовой деза-

даптации. В основе этого патологического процесса лежит пароксизмальный мозг.

Согласно теории Г.Н. Крыжановского о механизмах развития эпилепсии [8], можно представить себе, что под влиянием эндо- или экзогенных факторов наступает эпилептизация нейронов, не достигающая стадии формирования эпилептического очага, то есть не происходит полная декомпенсация физиологических механизмов защиты мозга и не развивается болезнь эпилепсия. На этой стадии процесс может оставаться неопределенно долго и лишь под влиянием дополнительных вредностей может наступить декомпенсация.

Существуют и другие, более современные представления о патогенезе эпилепсии, представленные в литературе [2].

До настоящего времени нет общепринятых и бесспорных определений понятия болезни и нормы, как состояния здоровья человека. Однако в отношении эпилепсии существует установка Международной Противозаболевающей Лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) о том, что наличие двух припадков является основанием для постановки диагноза «эпилепсия». В то же время на практике встречаются болезненные состояния, которые, по-видимому, следует рассматривать как доклинический эпилептогенез: случайно выявляемая спонтанная пароксизмальная активность на ЭЭГ (без припадков); один судорожный припадок без изменения на ЭЭГ; фебрильные судороги у детей.

Чтобы ответить на вопросы, что такое болезнь, определить её границы, установить типологию этих расстройств, необходимо прежде решить общие концептуальные вопросы и сформировать определенную позицию, так как предболезнь – это не только понятие, но ещё и концепция, которая во многом может быть спорной.

А.Н. Хлуновский и А.А. Старченко считают, что болезнь – это нарушение нормального психосоматического состояния и способности человека

оптимально удовлетворять материальные и духовные потребности личности [11]. Они полагают, что понятие «болезнь» и «здоровье» усложняются при введении таких градаций как «предболезнь».

В.П. Петленко и Г.И. Царьгородцев читают, что болезнь – это отражение попыток организма и личности целостного человека приспособиться к индивидуально изменившимся для него условиям внешней среды [10].

Мы полагаем, что болезнь – это «поломка» физиологических механизмов защиты человека. Наряду с этим, здоровье определяется как состояние полного физического и психического благополучия [5].

Обсуждая этот непростой вопрос, Н.П. Бехтерева [1] выдвинула концепцию об устойчивом патологическом состоянии при болезнях мозга и пришла к заключению, что при поражении головного мозга приспособление происходит не за счет восполнения недостающих звеньев, а в результате формирования нового «гомеостаза», нового устойчивого состояния, обеспечивающего оптимально возможную в условиях болезни адаптацию к среде. С чем приходится согласиться. По её мнению, стабильность устойчивого патологического состояния связана с формированием соответствующей матрицы в долгосрочной памяти. Если патологический процесс прогрессирует, то в системах, обеспечивающих устойчивое патологическое состояние, вначале происходят количественные изменения. Поддерживающие реакции организма расцениваются как компенсаторные. Дальнейший прогресс болезни может быть связан с качественными перестройками и истощением физиологических механизмов защиты, т.е. декомпенсацией. Именно это мы наблюдаем при эпилепсии, когда период компенсации остается неопределенно долго и лишь под влиянием дополнительных вредностей может наступать декомпенсация в виде возникновения единичных эпилептических припадков. Этот период мы назовем ниже периодом неустойчивой декомпенсации, или доклинического эпилептогенеза [3]. Результаты этих исследований оформлены в виде ряда патентов на изобретения [12,13] и представлены в литературе [6].

Цель исследования

Основной целью настоящего исследования было составить теоретическое осмысление понятия «пароксизмальный мозг», обосновать выделение периодов эпилептизации головного мозга и разработать лечебно-реабилитационные мероприятия, направленные на получение контроля над приступами, способствующего получению компенсации болезненного процесса.

Материалы и методы

Клинические материалы работы составили более 3000 больных эпилепсией, наблюдаемых в условиях Ленинградского ОЭЦ, с получением ремиссии всех видов эпилептических припадков у 341 больного.

Пациентов с ремиссией наблюдали не менее 6 лет. Использовались методы клинического наблюдения, медико-социального анамнеза, электроэнцефалографии (ЭЭГ – рутинная и видео-ЭЭГ-мониторинг), компьютерной томографии (КТ), магнито-резонансной томографии (МРТ). Также использовались экспериментальные психологические методики (12 методик), опросник качества жизни ВОЗ + КЖ 100. Больные эпилепсией, имеющие изменения личности, наблюдались психологом. Все больные получали своевременную, оптимально и адекватно подобранную медикаментозную противосудорожную терапию с учетом рандомизации и стандартов ILAE и Международного Бюро по Эпилепсии (International Bureau for Epilepsy – IBE) [9].

Современные методы дают разную степень положительного эффекта у 95% наблюдаемых. Стойкая ремиссия всех видов приступов в условиях амбулаторного лечения получена у 33% , а в стационаре – у 50% больных. У остальных пациентов достигнута разная степень улучшения, причем значительным улучшением считалось сокращение припадков более чем на 75% [4,5].

Обсуждение

Проблема пароксизмального мозга являлась предметом обсуждения на ряде конгрессов и в научной литературе [6]. Однако ряд важных проблемных вопросов, связанных с механизмами компенсации и декомпенсации деятельности мозга в процессе эпилептической болезни, не получили научно-обоснованных ответов.

Большой клинический материал, полученный при анализе популяции больных, проживающих в одном регионе и наблюдаемый в значительной своей части от начала заболевания до выздоровления, позволил в значительной степени решить поставленные задачи.

Предлагаем следующее определение понятия «пароксизмальный мозг». Пароксизмальный мозг – это устойчивое состояние головного мозга, характеризующееся: гиперсинхронными нейронными разрядами на ЭЭГ; формированием эпилептического очага; наличием моно- или полиморфных припадков; дезорганизацией деятельности мозга с развитием расстройств когнитивных функций и личностных особенностей [5].

По нашим данным, ремиссию приступов иногда удавалось получить только через много лет (прослежено до 7 лет) от начала заболевания с помощью новых АЭП. Однако при оптимально и адекватно подобранной терапии она наступает в течение 1-3 лет [4].

Для научного обоснования оптимизации и объема АЭП больным с разными сроками заболевания мы предложили выделить периоды эпилептизации головного мозга, представленные в таблице 1.

В таблице 1 выделено три периода. Эпилептизация мозга начинается уже на стадии, названной нами «Период неустойчивой декомпенсации» – доклинический

Пароксизмальный мозг Периоды эпилептизации (Громов С.А., 2004)		
Период неустойчивой декомпенсации Неустойчивое патологическое состояние	Период устойчивой декомпенсации Устойчивое патологическое состояние	Период компенсации 1. Насильственной (медикаментозной) 2. Физиологической (безлекарственной)
<u>Доклинический эпилептогенез</u> (фебрильные судороги, спонтанная пароксизмальная активность на ЭЭГ, один неспровоцированный припадок)	<u>Болезнь эпилепсия</u> (все виды припадков, психический дефект, специфические изменения на ЭЭГ, социально-трудовые ограничения, снижение качества жизни)	<u>Выздоровление</u> (устойчивый контроль над припадками, регресс психического дефекта и пароксизмальных изменений на ЭЭГ отмена АЭП, стойкая безлекарственная ремиссия – 1 год, снятие диагноза эпилепсия)

Таблица 1. Периоды эпилептизации пароксизмального мозга.

эпилептогенез. На этой стадии клинический синдромокомплекс эпилепсии еще не сформировался и может носить обратимый характер, поэтому рассматривать его как предболезнь можно лишь условно.

«Период устойчивой декомпенсации» стоит рассматривать как активно протекающую болезнь, эпилепсию с развитием разных видов припадков, форм эпилепсии и эпилептизации мозга в виде устойчивого патологического состояния. В этом периоде формируются не только эпилептические припадки, но и характерные для заболевания эпилептические паттерны на ЭЭГ, изменения личности и социально-трудовая дезадаптация. На этой стадии начинают проводить активную терапию АЭП согласно принятых ILAE стандартов. Одновременно проводится лечебно-реабилитационная работа с применением современных психо-социальных воздействий.

Третий период нами предложено называть «Период компенсации». Ремиссия припадков может быть насильственной (медикаментозной) с получением полного или частичного контроля над клиническими пароксизмами. Основной задачей этого периода является остановить прогрессирование процесса. При длительных сроках отсутствия припадков может на-

ступать стадия восстановления физиологических механизмов защиты от эпилепсии, позволяющая приступить к отмене АЭП. Кроме отсутствия припадков, в этом периоде следует контролировать происходящий регресс эпилептических и пароксизмальных комплексов, регистрируемых на ЭЭГ.

Считаем уместным выделить этапы регресса болезненного процесса, происходящего при получении контроля над приступами. Этапы регресса болезненного эпилептического процесса, происходящего в организме больного при получении контроля над припадками:

1. Частичное или полное подавление лекарственным способом эпилептического очага в виде первоначально получаемой ремиссии эпилептических припадков.

2. Ремиссия эпилепсии – разрушение эпилептической системы («эпилептизации мозга») не только с длительным устранением всех видов припадков, но и с нормализацией ЭЭГ и психических функций (полная ремиссия эпилепсии).

Ремиссия эпилепсии – сложный компенсаторный процесс, сопровождающийся не только стойким многолетним отсутствием всех видов припадков,

Название ремиссии	Вид ремиссии	Клиническая фаза ремиссии	Лекарственная зависимость ремиссии
Ремиссии эпилептических припадков	Нестойкая (до 1 года) Стойкая (более 1 года)	Ремиссия генерализованных и парциальных припадков	На фоне адекватного медикаментозного противосудорожного лечения
Ремиссии эпилепсии	Неполная	Купирование всех видов пароксизмов. Сохранение пароксизмальной активности на ЭЭГ. Сохранение изменений личности (данные психологического исследования).	На фоне лечения или сокращения дозы на 1/3 от суточной
	Полная	Стойкая ремиссия всех видов припадков. Отсутствие (регресс) эпилептической активности на ЭЭГ. Отсутствие (регресс) изменений личности (данные психологического исследования)	Постепенная отмена лечения. Политерапия, монотерапия (6-12 мес.). Без лечения (не менее 1 года)
Практическое выздоровление (снятие диагноза эпилепсия)	Полная стойкая	Компенсация	Без лечения

Таблица 2. Классификация ремиссий эпилептических припадков и ремиссий эпилепсии (Громов С.А., Федотенкова Т.Н., 1995, 2004).

Исследуемые группы	Содержание кинуренина в плазме крови (в мкг%)	
1. Больные эпилепсией до ремиссии припадков	129,7 ± 7,5	$P_{1-4} < 0,05$
2. Больные с ремиссией припадков до 5 лет	96,9 ± 3,9	$P_{1-2} < 0,05$
3. Больные с ремиссией припадков более 5 лет	89,7 ± 5,3	$P_{1-3} < 0,05$
4. Здоровые лица	87,6 ± 5,7	

Таблица 3. Содержание кинуренина в плазме крови у здоровых лиц и больных эпилепсией в разные периоды заболевания.

исчезновением пароксизмальных изменений на ЭЭГ и регрессом психического дефекта, но и восстановлением физиологических механизмов защиты [7].

К сожалению, у большинства больных (примерно у 60%) полной ремиссии эпилепсии можно вообще не получить. Это объясняется тем, что окончательно не раскрыт этиопатогенез заболевания, не всегда можно реализовать потенциал фармакотерапии, особенно если болезненный процесс перешел в необратимое устойчивое патологическое состояние [7].

Составление унифицированной классификации контролируемой ремиссии эпилепсии представляет большие трудности. С учетом принятых ILAE систематизации припадков мы обобщили материалы своих наблюдений и предложили «Классификацию ремиссий эпилептических припадков и ремиссии эпилепсии».

Предложенная классификация положительно оценена в ходе апробации на отечественном и международном уровнях [6,14].

Следует отметить, что в таблице 2 кроме названия, вида, клинической фазы, впервые выделена еще и лекарственная зависимость ремиссий. Они прослежены на разных стадиях болезненного процесса от получения контроля над припадками до ремиссии болезни эпилепсии и практического выздоровления. В графе «Лекарственная зависимость ремиссии» даны рекомендации по врачебной тематике с оптимизацией и отменой лечения в зависимости от данных клиники, ЭЭГ и психологического исследования.

Предложены критерии, позволяющие объективизировать степень регресса эпилепсии при длительном купировании припадков. Таких критериев пять:

1. Стойкая ремиссия припадков (33-75%).
2. Регресс или отсутствие пароксизмальной активности на ЭЭГ в период ремиссии припадков. При длительном отсутствии припадков только повторные контрольные ЭЭГ-исследования позволяют судить о наличии или регрессе существовавших ранее пароксизмальных изменений головного мозга.
3. Регресс или отсутствие изменений личности. Психологические исследования, проведенные на разных этапах ремиссии припадков и реабилитации больных, позволяют выявить некоторые закономерности патоморфоза их психической деятельности.
4. Восстановление нормальной концентрации биогенных конвульсантов (кинуренин) в крови. Преобразование аминокислоты триптофана в организме идет по двум путям: а) образование серотонина – эндогенного антиконвульсанта; б) образование кинуренина

– эндогенного конвульсанта. У больных эпилепсией содержание кинуренина в крови значительно повышено.

5. Сохранение ремиссии эпилепсии после отмены противоэпилептических средств.

Остановимся кратко на аргументации приведенных выше критериев. Стойкая ремиссия всех видов припадков в виде полного их прекращения в условиях амбулаторного наблюдения была зафиксирована у 33% больных [4,5]. Полное исчезновение пароксизмальной активности в фоновой записи ЭЭГ и при гипервентиляции у больных с ремиссией до 1 года отмечено в 34%, у больных с 3-летней ремиссией – в 71% и у больных с 4-летней ремиссией – в 80,4% случаев соответственно.

Регресс изменений личности или непсихотических психических расстройств был констатирован и доказан результатами пролонгированного клинко-психологического исследования. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что у больных в процессе становления стойких ремиссий припадков психологические показатели вначале резко улучшаются, а затем стабилизируются и имеют очень медленную (на протяжении многих лет) тенденцию к нормализации. При этом улучшение психологических показателей коррелирует с улучшением клинического состояния больных и положительной динамикой на ЭЭГ [5,7].

Восстановление нормальной концентрации биогенных конвульсантов в крови больных с длительной ремиссией припадков представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, содержание эндогенного конвульсанта кинуренина в крови уменьшается при длительных сроках ремиссии. При контроле припадков длительностью до 5 лет его содержание (5,3 мг%) статистически не отличается от показателей у здоровых (5,7 мг%).

По достижению критериев, приведенных в представленной выше аргументации, можно прийти к выводу, что восстановление физиологических механизмов защиты от эпилепсии достигло стадии компенсации болезненного процесса и можно решать вопрос о постепенной отмене лечения АЭП.

В течение одного года больные наблюдаются с ЭЭГ-контролем. При отсутствии отрицательной динамики показателей ЭЭГ в течение первого месяца еще через один год проводится повторный ЭЭГ-контроль и решается вопрос о снятии диагноза «эпилепсия» в связи с выздоровлением больного.

Заключение

Следует сказать, что многолетняя работа, выполненная на большом клиническом материале, включающем практически целую региональную популяцию больных, позволила составить теоретическое представление о пароксизмальном мозге и о периодах его эпилептизации – декомпенсации (доклиническая стадия, стадия активной болезни), контроле припадков, компенсации со стойким контролем всех видов припадков и восстановлением физиологических механизмов защиты от эпилепсии, подтвержденных

клиническими, нейрофизиологическими, психологическими и биохимическими исследованиями. У больных, страдающих сопутствующей органической энцефалопатией, получить контроль приступов и, особенно, ремиссию эпилепсии бывает значительно труднее, т.к. органические изменения относятся к категории устойчивых патологических состояний. По полученным нами данным, каждый третий больной с эпилепсией в условиях систематического наблюдения может быть избавлен от болезни.

Литература:

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина, 1978; 240 с.
2. Браун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: Изд-во "БИНОМ", 2006; 288 с.
3. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I. Определения ВОЗ, Женева. Пер. с англ. М., 1975; 90 с.
4. Громов С.А., Попов Ю.В., Федотенкова Т.Н. Ремиссии эпилепсии. СПб.: Изд-во Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, 1995; 186 с.
5. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение. – СПб.: НИЦ Балтика, 2004; 302 с.
6. Громов С.А. Пароксизмальный мозг: Контролируемая эпилепсия и проблемы выздоровления. Материалы Конгресса с международным участием "Пароксизмальный мозг. Мультидисциплинарный подход к проблеме". СПб.: Изд-во СПб науч.-иссл. психоневрологического ин-та им. В.М. Бехтерева, 2008; С. 108.
7. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение. СПб.: НИЦ ВМА, 2008; 392 с.
8. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов. М.: 1980; 360 с.
9. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб.: Изд-во ВМА, 2005; 294 с.
10. Петленко В.П., Царьгородцев Г.И. Философия медицины. Киев.: Здоровья, 1979; 256 с.
11. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга. СПб.: Изд-во "Лань", 1999; 256 с.
12. Хоршев С.К. Способ диагностики доклинической стадии эпилепсии / С.К. Хоршев, С.С. Бессмельцев, Е.А. Корсакова, С.А. Громов / Заявка № 2003104250 о выдаче патента РФ на изобретение – ПРИОРИТЕТ от 12.02.2003 г.
13. Хоршев С.К. Способ диагностики и прогнозирования развития эпилепсии у пациентов с доклинической стадией болезни / С.А. Громов, С.К. Хоршев, Е.А. Корсакова. Патент РФ на изобретение № 2189776 от 27.09.2002 г.
14. Gromov S. Classification of epilepsy remission. S. Gromov. Epilepsie – Blatter. Kily. 1997; S. 72-73.

PAROXYSMAL BRAIN: PERIODS OF EPILEPTIZATION, SEIZURES CONTROL AND MORBID PROCESS COMPENSATION

Gromov S.A.

The St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Abstract: scientific representation on paroxysmal brain and stages of the brain epileptisation on regional population of epileptic patients (more than 6000 cases) and clinical material consisting of 341 patients whom had been observed not less than 6 years has been established. Statements of the compensation and decompensation of the diseases process on the stages of progressing and seizure control are argued. Criteria for restoring epilepsy defending mechanisms over a long period of time disease remission are stated. Described proposals and recommendations are tested on large group of patients.

Key words: paroxysmal brain, epilepsy, remission, seizure control, period of decompensation, period of compensation