



X Европейский эпилептологический конгресс

(30 сентября – 4 октября, Лондон, Великобритания)

Интересный факт: история проведения европейских и всемирных конгрессов по эпилептологии отличается в три раза, то есть если европейский конгресс десятый по счету, то следующий всемирный – тридцатый, хотя различий в уровне и лекторах практически нет. Ведущие ученые мира участвуют и там, и там. Лондонский конгресс проходил в огромном выставочном центре Exceĸ, под эмблемой, которая чем-то напомнила только что закончившиеся Олимпийские игры. Особенностью конгресса стало стремление понять эпилепсию как расстройство, похожее и непохожее на другие расстройства нервной и психической деятельности.



О.П. Мостовая

Роль генетических факторов и наследственности

Наиболее интересными были сообщения о практическом применении генетических знаний. Проведя исторический экскурс, профессор P. Striano (Италия), руководитель генетических исследований, напомнил, что еще Гиппократ описал генетическую обусловленность, клинику и трудности лечения этого расстройства. Данные проблемы остались недостаточно разрешенными и в наше время.

Немецкий центр неотложной помощи (Берлин) и Финский центр биологических исследований (S. Schuchmann) изучили фебрильные эпилептические припадки у детей. Известно, что эти припадки наблюдаются в период 6 мес – 5 лет, наиболее часто 16-28 мес. Простые судороги длятся ≤15 мин; сложные >15 мин. После первого приступа риск возникновения следующего возрастает до 24%, а развитие в нефебрильную эпилепсию – до 4%. Нет надежной профилактики приступов, они связаны с инфекцией и лихорадкой. Исследовательская группа в результате изучения механизма возникновения приступов показала, что при лихорадке с гастроинтестинальными симптомами (боли в животе, тошнота, рвота) на фоне учащенного дыхания возникает алкалоз, снижается парциальное давление CO₂ в крови, что вызывает раздражение гиппокампа и запускает процессы эпилептического припадка. Вероятность припадка высока при наличии в семье фебрильных судорог или эпилепсии у родственников. Исходя из этого исследовательская группа разработала и применяет прибор для вдыхания ребенком CO₂ в течение 3 мин для профилактики эпилептического припадка при наличии у него лихорадки и инфекции с гастроинтестинальными симптомами, а также фебрильных судорог или эпилепсии в семейном анамнезе. Смысл методики – не дать состояться даже одному припадку. Эта работа была отмечена наградой Европейской противоэпилептической лиги.

Еще один пример прикладной генетики – исследование итальянской группой ученых мутаций генов, отвечающих за развитие речи. Изучалась связь нарушения миграции нейронов при введении токсинов в лимбическую область мозга крыс и провокации эпилептических припадков. Процессы миграции нейронов продолжаются после рождения, в частности это касается нейронов речевых областей в коре головного мозга: центров Вернике и Брока. Возникновение эпилепсии в этот период вызывало нарушение миграции нейронов и формирования речевых центров. Эта работа впервые показала прямую связь развития речи с эпилепсией.

Предполагается, что при помощи генетических исследований удастся классифицировать максимальное число видов эпилепсий, что может положительно повлиять на результаты лечения, которое пока не является достаточно удовлетворительным. Схожесть клинических симптомов позволяет выделять известные виды припадков: простые парциальные, комплексные парциальные, генерализованные тонико-клонические, первично или вторично генерализованные, абсансы и миоклонии. Это предполагает наличие сходства в механизмах возникновения припадков, закономерностей их возникновения и закономерностей развития расстройств. Однако лечение остается слишком индивидуальным и не удовлетворяет ни пациентов, ни врачей. Похоже, что только в случаях тяжелых, резистентных к лечению эпилепсий есть

определенная ясность: вылечить невозможно, лечение препаратами нацелено на уменьшение частоты и интенсивности припадков (например, при синдроме Драве или злокачественных миоклониях). Названия доброкачественных видов эпилепсии, таких как роландическая, детская абсанс-эпилепсия, сегодня уже берутся в кавычки. Неуверенность в доброкачественности или злокачественности связывают с некорректностью диагностики. Такую мысль высказали ведущие европейские эпилептологи – профессора M. Brodie (Великобритания), P. Rivlin (Франция) и др.

Корифей и живой классик эпилептологии – автор синдрома, носящего его имя, профессор T. Panayiotopoulos (Англия) привел убедительные данные о недостаточной квалификации врачей и связанным с этим нанесением вреда пациентам. Это ситуации, когда не проводится достаточно глубокое обследование пациентов, не выполняются пролонгированные ЭЭГ-мониторинги для точной идентификации типа припадка, не изучаются все дополнительные данные, что могло бы позволить адекватно лечить пациентов. Поэтому тема вида припадков, механизмов их возникновения была представлена широко и дискуссионно.

Новые данные о механизмах развития эпилептических припадков. Регуляция сознания и эпилепсия

Тема механизмов эпилептических припадков касалась нескольких направлений: теории сознания, «сопутствующих» или «определяющих» физических и психиатрических проблем, нейромедиации, мозговых систем возбуждения и ингибирования.

Проблема нарушения сознания при эпилепсии была представлена американской, английской, итальянской группами ученых. Сознание является условием нормальной жизнедеятельности человека. При эпилептических припадках сознание часто временно теряется, что препятствует работе или общению. Предупреждение нарушения сознания при эпилепсии – ключ к пониманию механизмов мозговой дисфункции во время припадков. Нормальное состояние системы сознания обусловлено кортико-субкортикальными структурами, которые создают альтерацию внимания и готовность. Методы нейровизуализации, электрофизиологии, проспективного поведенческого тестирования должны пролить свет на то, как эпилептические припадки создают срыв системы сознания. Различные виды припадков, включая абсансы, генерализованные тонико-клонические и комплексные парциальные припадки, влияют на процессы связи анатомических структур через различные механизмы срыва сознания. Понимание этих механизмов поможет улучшить терапевтические стратегии в превенции нарушения сознания. Наиболее ярким лектором в этом направлении был профессор A. Cavanna (Великобритания). Он показал различные механизмы и структуры, задействованные в стандартных, сходных по виду, но различных по содержанию состояниях. Наиболее близки клинически кома, анестезия, генерализованный эпилептический припадок – как виды полного отсутствия сознания. В другой группе объединились лимбический (вегетативный) статус и состояние пробуждения. Комплексные парциальные припадки по уровню сознания ближе к REM-сну, но глубже состояния дремоты. В этом контексте была представлена гипотеза H. Blumenfeld о механизме нарушения

сознания при комплексных парциальных припадках из височной доли.

Раньше считалось, что эпилептический припадок – это следствие перевозбуждения мозга. Смысл новой теории в том, что очаг возбуждения тормозит регулирующие системы мозга, наиболее важные из них – это гиппокамп и миндалины. Вследствие этого выключается сознание.

Другие исследователи (L.F. Bartolomei, Франция; K. Detyniecki, США; M. Mula, Италия) обращают внимание на сложность, многоуровневость регуляции сознания. Центральным мозговым образованием в системе регуляции сознания считают миндалину, ее связи с базальными ядрами. Несомненна связь эмоций, аффекта на уровне сознания. Так, синдром деперсонализации при высоконапряженном аффекте служит очень яркой иллюстрацией тяжелого нарушения сознания с дезинтеграцией телесных ощущений. Тяжелым вариантом этого расстройства является синдром Котара с ощущением умирания и распада тела.

Вариант промежуточного расстройства сознания – ТЭА – транзиторная эпилептическая амнезия (профессор A. Zeman, Великобритания). Это дискуссионная тема, так как многие неврологи считают данное расстройство манифестом развивающихся мнестических расстройств, а не видом эпилепсии. Однако в докладе были приведены убедительные теоретические и клинические доказательства существования этого синдрома. Он наблюдается у лиц старшего возраста, часто после 60 лет. Приступы возникают обычно один раз в месяц, длятся 30-60 мин. В этот период человек полностью теряет все виды памяти, а затем ощущает этот период, как «выпадение» из жизни. Эффективно лечение противосудорожными препаратами (ПЭП), в первую очередь левитирацетамом, чаще всего в дозах 500 мг в день.

В докладе профессора M. Деланти (Ирландия) были представлены данные об очень сложной проблеме сочетания слишком большого количества новых стрессов со «старым» мозгом. Урбанизация, проживание одновременно в 7-24 общинах национальных групп в странах Европы, шум, свет, подчинение точному времени – все это создает постоянное напряжение адаптационных механизмов. В патологических вариантах выделяют острый и хронический стрессы, а также посттравматическое стрессовое расстройство. Механизмы стресса включают взаимодействие мозговых структур: гиппокампа, префронтальной коры, миндалины, гипоталамуса, влияющего на гормональную и иммунную системы. Расстройства физического здоровья возникают после истощения психических механизмов и являются результатом конверсии. По этим законам развиваются рассеянный склероз, невроз, а также эпилепсия, как примеры срыва пластичности психических механизмов для удержания обработки проблем не конверсионным путем.

Профессор M. Joels (Амстердам, Нидерланды) является представителем научной группы, разрабатывающей изучение связи эпилепсии со стрессом. Он привел данные о том, что стрессы увеличивают частоту припадков на 39%, причем положительные – больше, чем отрицательные. И наоборот, у пациентов с эпилепсией указания на стрессовые переживания были на 34% чаще, чем в популяции. Особенно значительна роль кортикостероидов. Слишком большие выбросы кортикостероидов нарушают передачу импульсов в синапсах адаптационных структур головного мозга

(те же, что отвечают за удержание сознания), приводят к нарушению реакций в дальнейшем и в тяжелых случаях к эпилептическим припадкам. Так же происходят эндогенные колебания кортикостероидов, связанные с циркадианными ритмами. Активация мозга, например, при пробуждении, происходит при участии повышенных уровней кортикостероидов. Кортикостероиды способствуют открытию вольтажзависимых каналов, что снижает все пороги, в том числе эпилептические. Связывание с кортикостероидными рецепторами гиппокампа зависит от того, какого типа этот рецептор, короткого или длительного действия. Связывание с рецепторами длительного действия, которое происходит при повторяемости внезапных активаций мозга или при длительных стрессах, вызывает снижение чувствительности рецепторов «короткого действия». Рецепторы «короткого действия» связаны с процессами обучения и более полезны для развития. Чрезмерная активация рецепторов «длительного действия» блокирует гибкость психических процессов. Таким образом, открывается еще одна составляющая нарушения механизма нормальной автоматизации психических и физиологических функций. Длительные стрессы влияют на появление припадков так же, как и лечение кортикостероидами. Например, таким стрессом является постэпилептическая гипоксия. По данным исследовательской группы университета Цинциннати (США), выделяются следующие виды стрессов, провоцирующие эпилептические припадки: депривация сна, менструация, алкоголь, тяжелые соматические заболевания, стрессогенные события жизни.

Профессор М. Privitera (США), представляющий эту группу, показал, что стрессовые события вызывают учащение эпилептических припадков на 50%, но в этом процессе важную роль играет личностный компонент: высокие уровни тревоги, чувствительность к факторам, вызывающим беспокойство, нервозность. Таким образом, для выбора терапии предлагается дополнительно изучать личность пациента, его чувствительность к стрессам. Ноу-хау этой группы — упражнения по улучшению диафрагмального дыхания пациентов с эпилепсией в сочетании с мышечной релаксацией.

Эпилепсия и нарушения психики: общее и разное

Восприятие эпилепсии как части общемозговых процессов было очень развито в темах конгресса. Во многих сообщениях говорилось о сходстве результатов нейровизуализации при депрессиях и эпилепсии: нарушения выявляются в гиппокампе, миндалине, поясной извилине. Профессор А. Kanner из Чикагского университета (США) напомнил слова Гиппократов: «Меланхолия приходит с эпилепсией, а эпилепсия — с меланхолией». По данным исследовательской группы под руководством профессора Hezdoherfer (2012), расстройства настроения при эпилепсии составили более 20% по частоте, суицидальные тенденции — более 10%, другие психические расстройства — более 20%. У пациентов с эпилепсией число госпитализаций по поводу психиатрических проблем в три раза выше, чем в популяции по данным Alper (2007). В первую очередь это проблемы депрессии, тревоги и суицидальности.

Методы визуализации обнаруживают сходную картину в головном мозге при большой депрессии и эпилепсии височной доли. Но есть и различия. В обоих случаях наблюдается уменьшение объема активного гиппокампа. Однако при депрессии активность ниже, чем при эпилепсии. При депрессии наблюдается снижение активности области миндалины или перевозбуждение. А при эпилепсии эта активность чрезмерно усилена. Это соответствует клинической картине ангедонии при депрессии (неспособность чувствовать удовольствие) и спутанности чувства удовольствия со страхом при эпилепсии. Поэтому, назначая антидепрессанты, не удастся получить серьезного влияния на эпилепсию, хотя можно спровоцировать учащение припадков. Так, высокие дозы сертралина и флуоксетина приводили к такому эффекту. Исследования гиппокампа показали, что увеличение числа серотониновых рецепторов вызывает эпилептические припадки. Существует и нейромедиаторное сходство между депрессией и эпилепсией в сочетании действия

глутамата: высокая концентрация в плазме при возбуждении, вызванном агрессивным или эмоционально отвергающим отношением, вызывает нарушение протеинового транспорта, что создает повышение концентрации глутамата в коре головного мозга в 3–5 раз. В сочетании с понижением концентрации ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), которое наблюдается у людей с нарушением настроения, при условии быстрого kindlinga (сильного возбуждения), буквально «зажигания» миндалины, любой выброс кортизола из-за стресса вызывает припадок.

Все эти исследования связаны с проблемой эффективности лечения эпилепсии. Были представлены данные о том, что выявление и лечение психиатрической патологии, сопровождающей эпилепсию, повышает эффективность ПЭП, способствует уменьшению частоты припадков или установлению полного контроля над припадками. В связи с этим возникло предложение об усовершенствовании психической классификации эпилепсии. Современная классификация учитывает больше аспектов в варианте DSM-IV, где используется 5 осей, но в МКБ-10 слишком мало диагнозов специфичных для эпилепсии коморбидных расстройств.

Профессор М. Mula (Италия) предложил выделять перииктальные (возникающие непосредственно до и после припадков) и интериктальные (во время припадков) психиатрические расстройства при эпилепсии. В процессе изучения всех возможных расстройств были выделены 42 симптома в 7 категориях: когнитивные (82%), нейровегетативные (62%), тревожные (45%), депрессивные (43%), нестабильные (37%), гипоманиакальные расстройства (22%) и психозы (7%).

Вызывает сомнения правильность классификации эмоциональных расстройств при эпилепсии как органических, согласно критериям МКБ-10. Профессор К. Melmgin (США), одна из инициаторов психической классификации эпилепсии, в своих исследованиях депрессии у пациентов с эпилепсией обнаружила только у 50% признаки органической депрессии, у 36% — неорганической, у остальных — смешанные варианты.

В детском и юношеском возрасте существуют специфичные для этого периода расстройства. В первую очередь это расстройства спектра аутизма и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). При аутизме коморбидность с эпилепсией составляет 20%, при СДВГ — 30%, при интеллектуальной недостаточности — 50–60%. Расстройства нейроразвития часто имеют в своей структуре эпилепсию. Так, у 6 из 10 взрослых эпилепсия началась в возрасте до 20 лет. Детей с эпилепсией в 3 раза больше, чем с диабетом. Если эпилепсия развивается после 16 лет, у 30% пациентов выявляется депрессия или тревожность. Интеллектуальный дефицит наблюдается у 30–40% детей с активной эпилепсией и только у 23% взрослых. При аутизме у 14% детей эпилепсия начинается до 1 года, в юношеском возрасте она составляет до 22%. У большей части детей с эпилепсией при аутизме припадки начинаются до 3 лет, тогда как в популяции — до 10. При СДВГ эпилепсия наблюдается у 15% взрослых. У детей этот синдром повышает риск эпилепсии в 2,7 раза. Утешительно, что лечение СДВГ метилфенидатом не вызывает учащения припадков. Такая тесная связь расстройств развития нервной системы у детей с эпилепсией позволяет понимать суть эпилепсии как процесса, сопровождающего эту «нескладность» общего развития.

Один из современных классиков эпилептологии Tassinari (Италия) вновь презентовал синдром, который он же предложил: «синдром Пенелопы» — электрический эпилептический статус ночного сна. Суть синдрома заключается в том, что днем в головном мозге ребенка «плетутся» нейрональные связи, вырабатываются новые ассоциации и навыки, а ночью под влиянием эпилептической активности эти связи распадаются, как бы «расплетаются». То есть днем ребенка чему-то учат, а ночью эти новые навыки и знания не закрепляются, не связываются с предыдущими. Клинически наблюдаются нарушения в системном развитии ребенка: СДВГ, аутизм, задержки психологического развития, а на ночной ЭЭГ — регулярная эпилептическая активность, как признак «сбивающегося» развития. Название синдрома отсылает

к известному древнегреческому эпосу «Одиссея», где верная жена главного героя, осаждаемая женихами, пообещала выбрать себе нового мужа взамен пропавшего без вести Одиссея, после того как сплетет погребальный покров для свекра. Но днями она плетет ковер, а ночами втайне от всех расплетает его. Такой обман длился три года.

Вопросы лечения

Как уже упоминалось, на этом конгрессе создавалось ощущение недостаточного удовлетворения лечением эпилепсии, несмотря на то, что с середины 1990-х годов в распоряжение врачей поступает значительное количество новых препаратов, намного больше, чем в предыдущее десятилетие. ПЭП, которые чаще всего применяются, имеют один или несколько механизмов действия. В то же время в реальной практике ПЭП назначаются не по механизмам действия, а по влиянию на определенные типы припадков. Профессор N. Haver (Германия) показал, сколько стоят неточности в выборе ПЭП. В Германии это пятая строчка по расходам после травм нервной системы и паркинсонизма. Эпилепсия «съедает» в этой стране 3 млрд евро в год. На лекарства непосредственно — 900 тыс., остальное составляют не прямые расходы. И это при том, что занятость пациентов с эпилепсией в 1984 г. составляла 20%, а в 2011 г. — 80%. Существенно снизилась стигматизация. Уменьшилось число пациентов с неконтролируемой эпилепсией, что снизило расходы в 2 раза. Это произошло, в частности, благодаря новым ПЭП. Но тем не менее... Профессор D. Schmidt из Берлинской исследовательской группы показал данные о проблеме начала лечения припадков, когда недостаточно точно известно, что именно лечить, каковы механизмы заболевания и как заканчивать лечение. После отмены лечения, в том числе и раннего хирургического успешного вмешательства (и принятой в таких случаях отмены ПЭП через один год) в 20–30% случаев наступают неконтролируемые припадки.

Как отметил профессор М. Brodie (Великобритания), вызывает сомнения то, что можно понимать, каким образом действуют препараты, когда механизм припадков не достаточно изучен. ПЭП как бы «живут своей жизнью» из-за дефицита наших знаний.

По приведенным на конгрессе данным, часть ПЭП используется именно для лечения эпилепсии — это вальпроаты, этосуксимид, леветирацетам. Некоторые препараты используются также для других целей: в лечении невропатических болей (прегабалин, габапентин), в качестве стабилизаторов настроения при биполярном аффективном расстройстве (карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, топирамат). Частота применения почти всех ПЭП постепенно снижается. Только вальпроаты остаются на прежнем уровне, а частота назначения леветирацетама и лакозамида растет. Фенитоин, фенобарбитал, бензодиазепины удерживают свои позиции за счет бедных стран. Поэтому принципиально важной является разработка новых классов лекарств и методов лечения эпилепсии. Например, создание прибора для ингаляции CO₂ детям с повышенным риском фебрильных судорог. Или лечение модифицированным вирусом с заложенной в нем программой противосудорожного влияния. Эта программа создается путем введения вируса в организм животных со спровоцированными эпилептическими припадками. Затем выделяются противоэпилептические штаммы вирусов и вводятся пациентам. Но это пока лишь экспериментальные работы. Продолжают развиваться хирургические методы лечения, особенно электростимуляция. Однако метод стимуляции вагуса не принес того положительного результата, который ожидался.

Интересно, что на фоне видимого прогресса в поиске новых подходов в лечении методы диагностики эпилепсии не меняются. Золотым стандартом остается электроэнцефалография, а именно — ЭЭГ-видеомониторинг.

В заключение следует добавить, что еще не однозначно, но уверенно на конгрессе был озвучен подтекст исследовательских изысканий: эпилепсия — это, очевидно, нейropsychологическая проблема.