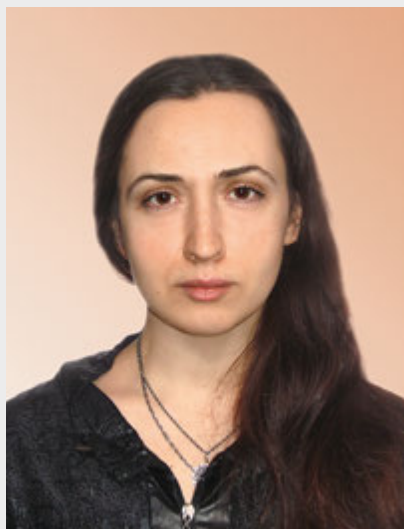


Новое в эпилептологии



Рубрику ведет

Бабкина Юлия Андреевна –

к.мед.н., невролог, врач функциональной диагностики, научный сотрудник

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии

НАМН Украины», медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков.

Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, вашему вниманию предлагается обзор статей, в которых рассматривается сочетание эпилепсии и обструктивного апноэ сна. Первая статья данного обзора P. Natteru et al. «Obstructive sleep apnea presenting as non-epileptic spells: a unique combination» была опубликована в журнале *Cureus* (2017; 9 (10): e1800), которая посвящена разбору клинического случая.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой расстройство сна, характеризующееся главным образом спадением верхних дыхательных путей, что приводит к обструкции дыхательных путей и нарушениям сна в виде его фрагментации и пробуждений. Данные о распространенности СОАС в разных странах разнятся. По результатам когортных исследований, проведенных в 1993 году в Висконсине (США), распространенность

СОАС составляла 3,3 % среди мужчин и 1,2 % среди женщин (Devinsky O. et al. *Epilepsy and sleep apnea syndrome. Neurology* [1994; 44(11): 2060–4]). СОАС приводит к множественным ночным активациям, резкому ослаблению дыхания либо его остановкам с кислородной десатурацией, фрагментации сна и его хронической депривации.

В данной статье рассматривается следующий клинический случай: 61-летний мужчина с детским церебральным параличом в анамнезе, СОАС и фармакорезистентной эпилепсией обратился с жалобами на прогрессирующее учащение приступов во время сна до 8–9 раз в сутки, они происходили не только ночью, но и во время дневного сна. Эпилепсия впервые была диагностирована в 18 лет, и в течение последних 35 лет пациент принимал несколько противоэпилептических препаратов: зонисамид, фенитоин, лакосамид и клоназепам. Его типичный приступ начинался с ауры в виде внутреннего напряжения, после чего появлялись движения в правой нижней конечности с последующим вовлечением всех конечностей без потери сознания. Моторная активность длилась от тридцати секунд до одной минуты, после приступа отмечалась усталость.

Так, данные осмотра и лабораторных исследований были без особенностей, уровни фенитоина и зонисамида находились в субтерапевтическом диапазоне. Пациента поместили в блок для мониторинга эпилепсии с проведением 16-канального длительного видео-ЭЭГ-мониторинга (компьютерная электроэнцефалография с видеомониторингом) для уточнения характера приступов. На время проведения мониторинга прием противоэпилептических препаратов прекратили. У пациента в первую ночь произошло пять приступов во время сна, которые проявлялись как активация на фоне апноэ без эпилептиформных коррелятов на ЭЭГ.

По результатам обследования пациенту была начата CPAP-терапия (постоянное положительное давление в дыхательных путях). На фоне CPAP данные мониторинга показали значительное снижение количества приступов. Следовательно, на ЭЭГ за все время мониторинга не зарегистрировано эпилептиформных разрядов. Был сделан вывод о неэпилептическом характере приступов и даны рекомендации по лечению апноэ. Во время последующих осмотров пациент сообщал о полном прекращении приступов.

СОАС обычно ассоциируется с фармакорезистентной эпилепсией, в частности, есть данные, свидетельствующие о пользе CPAP-терапии для таких пациентов. Около 70 % пациентов с эпилепсией, связанной со сном, пробуждаются с аурой и последующим фокальным либо вторично-генерализованным припадком. Чаще всего в ночное время происходят приступы эпилепсии височной доли (NTLE), которые регистрируются во время неспецифического сна (NREM) — фаза сна без быстрых движений глаз. Эти пациенты могут также жаловаться на нарушения сна и дневную усталость.

После обширного пятидневного мониторинга ЭЭГ у данного пациента выяснилось, что приступы имели неэпилептический характер и были связаны с пробуждением из-за СОАС. К тому же эти эпизоды с началом CPAP-терапии стали реже и в итоге прекратились. В большинстве случаев подобные ночные эпизоды расцениваются как эпилептические, что приводит к неправильному диагнозу и лечению. Неэпилептические приступы нередки в клинической практике, причем большинство пациентов имеют сопутствующие психические заболевания. Также не исключено сочетание эпилептических приступов и неэпилептических эпизодов. Результаты исследования S. R. Benbadis et al. (2004) показали, что наиболее частое неэпилептическое состояние, выявляемое в блоках мониторинга эпилепсии, — это психогенные неэпилептические судороги (PNES).

Для дифференциации неэпилептических приступов от истинных эпилептических приступов золотым стандартом является видео-ЭЭГ-мониторинг, что необходимо для полноценного лечения пациентов. Хотя, по моему мнению, для дифференциальной диагностики нарушений сна и ночных форм эпилепсии более эффективно проведение полисомнографии с расширенным количеством ЭЭГ-электродов). В данном клиническом случае результаты записи видео-ЭЭГ смогли наконец доказать природу приступов, а лечение апноэ во сне с помощью CPAP помогло решить проблему пациента.

Вашему вниманию далее предоставляется вторая статья данного обзора «Obstructive sleep apnea and epilepsy. It is important to consider comorbid sleep disorders for patients with epilepsy» авторов M. L. Dougherty and K. G. Johnson, опубликованная в журнале *Practical neurology* (2018 May; 72–73), которая посвящена изучению взаимосвязи эпилепсии и СОАС.

Прерывистая гипоксия, сопровождающая СОАС, усиливает симпатический тонус, дисфункцию эндотелия и воспаление. В свою очередь, пробуждения и нестабильность сна индуцируют симпатическую активность и отсутствие нормального снижения артериального давления во время сна. Фрагментация сна приводит к нарушению метаболизма глюкозы и изменению уровня орексина и грелина.

Распространенность СОАС, по официальным данным, составляет 10 % — для женщин и 25 % — для мужчин, однако эти показатели сильно варьируют в зависимости от изученной популяции, используемых определений и диагностических критериев. Американская академия медицины сна рекомендовала к использованию индекс апноэ-гипоксии (АИИ), определяемый количеством эпизодов гипопноэ с кислородной десатурацией на ≥ 3 % или пробуждений за час сна (показатель АИИ3А). До 5 — нормальный сон; от 5 до 15 — апноэ легкой степени; от 15 до 30 — апноэ умеренной степени; 30 и более — тяжелое апноэ.

По данным авторов, у мужчин распространенность СОАС на самом деле может достигать от 24,8 до 83,8 %, причем у 49,7 % СОАС умеренной степени и тяжелый, и от 9,6 до 60,8 % — у женщин, из которых у 23,4 % СОАС умеренной степени и тяжелый. У лиц с эпилепсией распространенность СОАС (АИИ3А > 10) оценивается примерно в 30 %. Факторы риска коморбидного СОАС: мужской пол, избыточный вес (ожирение), фармакорезистентная, прогрессирующая эпилепсия либо эпилепсия с поздним началом. Риск СОАС также повышается у пациентов с черепно-лицевыми аномалиями или синдромными патологиями лица. Отсутствие контроля над судорогами является одной из основных проблем невыявленного и нелеченного СОАС у лиц с эпилепсией; что также сопровождается снижением качества жизни, сонливостью, когнитивными нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышением смертности.

Имеются данные о двунаправленных отношениях между СОАС и эпилепсией. Предлагаемые механизмы пагубного воздействия СОАС на эпилепсию включают снижение эффективности сна, фрагментацию сна (вплоть до его отсутствия), церебральную гипоксемию, снижение сердечного выброса, аритмию, вегетативную нестабильность и увеличение симпатической активности. Данные предыдущих исследований продемонстрировали аномальную архитектуру

сна у людей с эпилепсией. Эти аномалии включают снижение общего времени сна, снижение продолжительности и длительную латентность REM-сна (так называемый быстрый сон), увеличение числа активаций и пробуждений, причем данные аномалии не зависят от наличия припадков, а возникновение судорог может только усугубить аномальную архитектуру сна. Существуют данные о том, что нарушения архитектуры сна чаще встречаются при височной форме эпилепсии в сравнении с лобной или генерализованной формами. В частности, изменения архитектуры сна усугубляются выбором противозепилептических препаратов или нейромодуляционной терапии.

Бензодиазепины могут снижать мышечный тонус верхних дыхательных путей, вальпроевая кислота может вызывать увеличение веса, что усугубляет СОАС. Использование стимуляции вагусного нерва (VNS) вызывает обструктивные и центральные апноэ. Высокая частота импульсов VNS может увеличить индекс респираторных усилий, связанных с пробуждением, а уменьшение частоты сигнала хоть и сводит риск возникновения респираторных нарушений во сне к минимуму, но может снизить эффективность VNS для некоторых больных.

Эпилепсия также может оказывать непосредственное влияние на СОАС у некоторых пациентов, что подтверждается ситуационным сообщением, демонстрирующим разрешение клинически значимого СОАС после резекции лобной доли.

Существует несколько исследований, посвященных изучению влияния CPAP-терапии на эпилепсию. Так, в небольшом исследовании, проведенном с участием 9 взрослых пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, оценивали межприступные нарушения на ЭЭГ. Была обнаружена положительная корреляция между тяжестью СОАС и частотой регистрации спайков; также выявлено, что лечение СОАС приводит к уменьшению количества эпилептиформных феноменов во время пробуждения и NREM-сна, улучшению архитектуры сна и уменьшению припадков. Результаты еще одного исследования с участием 6 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией показали, что частота приступов у всех больных снижалась (с $1,31 \pm 0,39$ до $0,15 \pm 0,15$ эпизодов судорог в месяц) после начала CPAP-терапии. А в другом исследовании из 132 пациентов с эпилепсией у 76 (57 %) диагностировали СОАС; из них 43 пациентам проводилась CPAP-терапия (не менее 4 часов за ночь, не менее 5 ночей

в неделю). У 84 % пациентов CPAP-терапия способствовала значимому сокращению количества припадков либо их прекращению (≥ 50 %). При этом в группе без СОАС количество припадков снизилось на 54 %, а в группе с СОАС без CPAP — на 39,4 %. Так, у 35 % пациентов с СОАС на фоне CPAP-терапии припадки прекратились (по сравнению с 10 % пациентов с СОАС без применения CPAP-терапии).

Скрининговые методы выявления СОАС и других нарушений сна в общей клинической практике неврологии и эпилепсии в настоящее время часто неоптимальны. Традиционная шкала сонливости Эпворта (ESS) недостаточно эффективна у пациентов с эпилепсией. В рамках проекта по улучшению качества таких методов оценка скрининга на особенности сна у пациентов с эпилепсией показала, что его эффективность составила около 3,3 %. По результатам использования опросника STOP BANG, позволяющего оценить такие показатели, как наличие храпа, усталость в дневное время, наблюдавшиеся эпизоды апноэ, повышение артериального давления, индекс массы тела > 30, возраст, окружность шеи (≥ 43 см — у мужчин, $\geq 0,5$ см — у женщин) и пол, выяснилось, что у 41,6 % пациентов с эпилепсией были нарушения сна, а 31,2 % соответствовали критериям повышенного риска СОАС. Этот факт свидетельствует о том, что подобная оценка может быть эффективной для скрининга нарушений сна у пациентов с эпилепсией. Подробные опросы и осмотры, позволяющие оценить другие распространенные симптомы СОАС (множественные пробуждения, никтурия, удушье, наблюдения близких по поводу храпа либо остановок дыхания, сон без восстановления, физические признаки, гипертония, черепно-лицевые аномалии, макроглоссия, ретрогнатия, микрогнатия, узкие верхние дыхательные пути, тонзиллярная гипертрофия, длинный или отечный язычок), также могут быть полезны при скрининге повышенного риска СОАС.

В заключение авторы указывают на необходимость выявления сопутствующих нарушений сна у пациентов с эпилепсией. Клиницисты и пациенты склонны приписывать сонливость противозепилептическим препаратам, и хотя они действительно часто вызывают седативный эффект, не стоит исключать иные причины сонливости, в частности СОАС. Точный диагноз необходим для подбора соответствующей терапии припадков, а также для улучшения качества жизни и предотвращения дальнейшей заболеваемости и смертности.

Последняя статья данного обзора P. Anderson «Treating sleep apnea in epilepsy reduces seizures», опубликованная в журнале *Medscape* (December 04, 2017), представляет собой выдержку из нескольких выступлений специалистов по теме СОАС и эпилепсия на 71-й ежегодной встрече Американского общества по изучению эпилепсии (AES, 2017).

Tharaneer Somboon, MD, научный сотрудник Центра расстройства сна Кливлендской клиники (штат Огайо) считает, что всем пациентам с эпилепсией должен проводиться скрининг для выявления СОАС, и при его обнаружении необходимо применять терапию, особенно у пациентов с фармакорезистентностью.

Примерно 40 % взрослых с эпилепсией имеют апноэ во сне, из них у 16 % — СОАС умеренной либо тяжелой степени. В общей популяции распространенность СОАС увеличивается с возрастом и положительно коррелирует с повышением индекса массы тела. Из-за малоподвижного образа жизни, а также побочных эффектов некоторых противоэпилептических препаратов пациенты с эпилепсией более склонны к избыточному весу по сравнению с общей популяцией.

СОАС фрагментирует сон и приводит к хроническому недосыпанию, что может увеличить частоту приступов. Кроме того, СОАС ассоциируется и с другими изменениями, такими как нарушения настроения, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ и внезапная смерть.

В ретроспективном исследовании анализировали данные 197 взрослых (средний возраст 43,9 года) с эпилепсией (58 % — женщины, 42 % — мужчины), которым проводилась полисомнография с 1997 по 2015 год. Оценивалась демографическая информация, характеристики эпилепсии, данные полисомнографии и показания для проведения CPAP-терапии при СОАС. Исследователи разделили пациентов на группы:

- страдающие СОАС и получавшие CPAP-терапию;
- страдающие СОАС и не получавшие CPAP-терапию;
- не страдающие СОАС.

Так, около 62 % исследованных страдали СОАС, 60 % из них получали CPAP-терапию. Группы пациентов с СОАС не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела или стандартным дозам противоэпилептических препаратов. В соответствии со стандартной практикой, всем пациентам с СОАС проводились разъяснения по поводу

консервативной терапии на момент постановки диагноза: о важности потери веса, избегании сна на спине, отказе от алкоголя и других депрессантов центральной нервной системы. Однако Tharaneer Somboon отметила, что «за исключением существенной потери веса, консервативные меры редко приводят к значительным изменениям в степени серьезности ОАС».

Исследование включало два результата исхода приступов: зарегистрированный ответ на лечение (50 % или более от исходного уровня) и успешный результат (сокращение на 50 % или более до контроля приступов как от исходного уровня, так при последующем наблюдении). В частности, ученые контролировали стандартизованную дозу противоэпилептического препарата, индекс бремени наркозависимости (DBI), чтобы исключить воздействие препаратов между базовым уровнем и последующим наблюдением. Через год ответ на лечение был значительно выше у пациентов с СОАС и CPAP-терапией (63 %) и группы без СОАС (44 %) по сравнению с группой с СОАС без CPAP-терапии (14 %). Успешный результат чаще достигался у пациентов с CPAP-терапией (85 %), чем у пациентов с СОАС без CPAP-терапии (55 %) или пациентов без СОАС (65 %). Спустя год наблюдение продолжалось только лишь у немногих пациентов, и их результаты были схожи с данными первого года.

Tharaneer Somboon сказала: «Неврологи, которые не практикуют медицину сна и не знают о преимуществах терапии сна, могут быть удивлены эффектом CPAP-терапии у пациентов с эпилепсией».

Как именно CPAP-терапия способствует уменьшению частоты судорог, до конца не понятно. Наиболее вероятное объяснение заключается в том, что лечение СОАС объединяет сон, уменьшает количество активаций и пробуждений, устраняет кислородные десатурации, которые могут усугубить эпилепсию. Известно, что приступы возникают во время переходов сон-пробуждение. Это новое исследование важно, поскольку предлагает потенциально успешный способ снижения частоты приступов у некоторых пациентов с эпилепсией.

Sanjeev V. Kothare, MBBS, директор Педиатрического неврологического госпиталя (Нью-Йорк), прокомментировал данную тему таким образом: «Новое исследование подтверждает то, что мы с коллегами наблюдали в исследовании, опубликованном около 7 или 8 лет назад. Полученные данные доказывают высокую эффективность CPAP-терапии у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и СОАС».

Поскольку у многих пациентов с эпилепсией есть СОАС, то предлагается использовать простые опросники для выявления храпа, который является показательным симптомом апноэ во сне. В случае выявления апноэ во сне клиницисты должны рассмотреть возможность применения CPAP-терапии, что не только уменьшит проявления апноэ во сне, но также улучшит контроль припадков, уменьшит дневную сонливость и улучшит качество жизни, в частности, облегчит симптомы депрессии.

Со слов Sanjeev V. Kothare, у пациентов с эпилепсией клиницисты не всегда обращают внимание на проблемы со сном. Из 200 делегатов, присутствовавших на встрече AES 2017, более 100 никогда не задумывались об использовании CPAP-терапии при апноэ во сне для снижения частоты приступов. В целом не более 30–50 % пациентов имеют достаточный уровень compliance к CPAP-терапии, и этот показатель еще ниже у пациентов с эпилепсией, многие из которых страдают когнитивными расстройствами. Хотя CPAP-терапия является «золотым стандартом» для лечения СОАС, устройства для нижней челюсти, способствующие вытягиванию языка вперед (меняющие конфигурацию тканей носоглотки в момент использования), могут быть хорошей альтернативой для пациентов с апноэ от легкой до умеренной степени, которым сложно применять CPAP-терапию.

Rani Sarkis, MD, невролог из Brigham and Women's Hospital, Гарвардская медицинская школа (Бостон), также дал свои комментарии, подчеркнув важность решения проблемы качества сна у пациентов с эпилепсией. Бессспорно, результаты проведенного исследования должны напомнить врачам о существовании нефармакологического инструмента в их арсенале. Ретроспективный характер исследования создает видимость предвзятости, поскольку пациенты, скорее всего, были нацелены на исследование сна на основе оценки врача, а не в результате систематического подхода. Это свидетельствует о крайней необходимости проспективного исследования. Такое изучение поможет ответить на три важных вопроса:

1. Каких пациентов с эпилепсией следует направлять на исследование сна?
2. Одинаков ли «порог» для назначения лечения СОАС у пациентов с эпилепсией и у лиц без эпилепсии?
3. Будут ли другие методы лечения влиять на приступы у пациентов с эпилепсией и СОАС, которым не подходит CPAP-терапия?